

Stečeni angioedem kao uzrok akutnog abdomena – prikaz slučaja

Acquired angioedema as the cause for acute abdomena – case view

Ivo Klarin, Mate Kozić, Dario Nakić, Danijela Santini-Dušević*

Sažetak

Prikazana je 51-godišnja bolesnica sa stečenim angioedemom – abdominalni tip, bez dokazane pridružene bolesti. Terapija androgenom Danazol dala je dobar klinički odgovor, uz popravljivanja vrijednosti C4 komponente komplementa. Potrebno je daljnje praćenje zbog eventualne nemanifestne pridružene bolesti.

Ključne riječi: stečeni angioedem, akutni abdomen

Summary

A 51-year-old patient is shown with acquired angioedema – abdominal type, without approved associated illness. Androgen Danazol therapy provided a good clinical response along with the management of C4 component complement values. Further follow-up is needed for eventual non-manifestation of associated illness.

Key words: acquired angioedema, acute abdomen

Med Jad 2011;41(1-2):59-61

Uvod

Inhibitor C1-esteraze je inhibitor plazmatskih proteaza. Manjak C1 inhibitora dovodi do spontane aktivacije sustava komplementa, oslobađanja vazo-aktivnih tvari i izazivanja lokalnog edema. Klinički se manifestira epizodama lokaliziranih otoka lica, trupa i udova, te probavnog i respiratornog sustava. Poremećaji C1 inhibitora dijele se u dvije grupe:¹

1. hereditarni angioedem, s mutacijom C1 inhibitor gena
2. stečeni angioedem, bez mutacije gena.

Stečeni angioedem se najčešće javlja uz neke druge bolesti: 35% uz limfoproliferativne bolesti, 30% monoklonalne gamopatije, 6% uz druge zloćudne bolesti, te 8% uz autoimune bolesti. Kod 15% pacijenata sa stečenim angioedemom nije nađena pridružena bolest, te su potrebni redoviti screening pregledi.²

Dijagnoza se temelji na kliničkim i laboratorijskim kriterijima. Klinički su kriteriji potkožni angioedem, bez urtikarije ili svrbeža, napadi abdominalnih bolova, bez organske podloge, ili ponavljajući edemi larinksa. Bolest se potvrđuje sniženom razinom C4 komponente komplementa, posebno u akutnoj ataci, odnosno sniženom razinom inhibitora C1 esteraze; < 50% normale.^{3,4}

U liječenju bolesti upotrebljavaju se inhibitori fibrinolize (ϵ -aminokapronska i traneksamična kiselina) ili androgeni – danazol.^{5,6} U akutnim se stanjima koriste preparati inhibitora C1-esteraze dobiveni iz svježe ljudske plazme. Nedostaci su im visoka cijena i kratko $t_{1/2}$ u plazmi.⁷⁻⁹

Prikaz slučaja

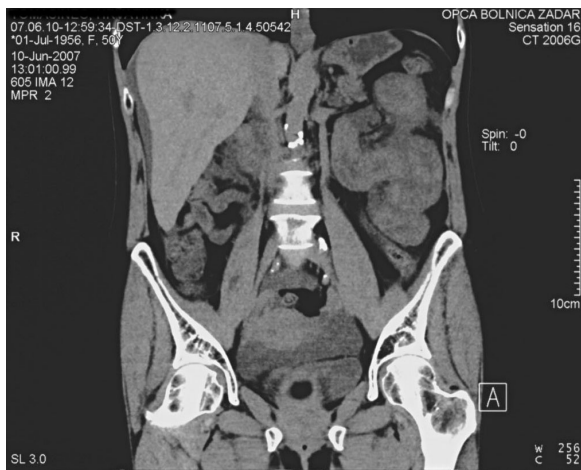
Bolesnica stara 51 godinu, liječi se zbog Alzheimerove bolesti, u više navrata hospitalizirana zbog recidivirajućih abdominalnih bolova, uz pojavu manje količine ascitesa. Učinjena je osnovna laboratorijska i radiološka obrada (RTG abdomena nativno, UZV abdomena, MSCT abdomena), nađene su zadebljane vijuge crijeva (Slika 1), uz manju količinu ascitesa (Slika 2). Ascites je punktiran pod kontrolom

¹ **Opća bolnica Zadar**, Odjel za interne bolesti (Ivo Klarin, dr. med., prim. dr. sc. Mate Kozić, dr. med., dr. sc. Dario Nakić, dr. med., mr. sc. Danijela Santini-Dušević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Ivo Klarin, dr. med., Opća bolnica Zadar, Odjel za interne bolesti, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar

Primljeno / *Received* 2010-11-23; Ispravljeno / *Revised* 2010-11-26; Prihvaćeno / *Accepted* 2011-03-02

UZV-a, karakteristika je eksudata, nije nađeno malignih stanica. Napravljena je i eksplorativna laparotomija, ali nije pronađen uzrok tegobama. Kao slučajan nalaz pronađen je i manji tumor mokraćnog mjehura, koji je i cistoskopski operiran (PHD – papilarni karcinom in situ). Postavljena je sumnja na imunološku etiologiju bolova, te je bolesnica primljena na Interni odjel radi proširenja obrade.



Slika 1. MSCT abdomena
Figure 1. Abdominal MSCT



Slika 2. UZV abdomena
Figure 2. Abdominal US

Učinjenim laboratorijskim nalazima postavljena je sumnja na antifosfolipidni sindrom (povišeni D-dimeri – 1022; kontrolni 292), koji je isključen urednim vrijednostima LAC i LA1. U sljedećoj ataci bolova određene su vrijednosti C3 i C4 komponente komplekta, zbog izrazito sniženog C4 (0,02) postavljena je sumnja na stečeni angioedem (abdominalni tip), što je potvrđeno niskom vrijednosti inhibitora C1 esteraze (0,12 g/L). Započelo se s terapijom danazolom, uz dobar klinički odgovor i popravljanje

vrijednosti C4 komponente komplekta (0,18). Nije bilo novih ataka bolova. Za sada nije pronađena "pridružena" bolest (osim manjeg tumora mokraćnog mjehura, koji je cistoskopski resektiran), te će biti potrebne redovite godišnje kontrole (KKS, proteino-gram, rtg srca i pluća, UZV abdomena).

Rasprava

Deficit inhibitora C1 esteraze je rijedak poremećaj, a javlja se u 2 oblika: hereditarni s mutacijom gena za C1 inhibitor i stečeni gdje je oštećena njegova funkcija. Manifestira se angioedemima kože i sluznice gornjeg respiratornog i/ili probavnog sustava, bez urtikarije ili svrbeža. Kod naše bolesnice radilo se o rekurentnim, neobjašnjivim abdominalnim bolovima koji su spontano popuštali. Nije nađeno mehaničkog uzroka smetnji pasaže, te je određena vrijednost C4 komponente komplekta koja je bila izrazito niska. U svrhu potvrde dijagnoze određuje se vrijednost (i funkcija) C1 inhibitora prije početka terapije.¹⁰⁻¹² Poželjno je vrijednosti komplekta odrediti u dva navrata u razmaku od barem mjesec dana. Učinjenom obradom kod naše bolesnice nismo našli pridruženu bolest. Obzirom da 85% bolesnika sa stečenim angioedemom ima neku limfoproliferativnu bolest, potrebne su godišnje kontrole, jer pridružene bolesti ne moraju biti manifestne pri samoj pojavi bolesti.² Naša bolesnica nije imala ataka bolova, niti joj se razvila pridružena bolest tijekom petogodišnjeg praćenja.

Razlikujemo profilaktično liječenje i liječenje akutnih epizoda. U profilaktične svrhe do sada su najčešće korišteni androgeni: stanazol i danazol.^{5,6} Uspjeh liječenja mjeri se izostankom ataka bolova te porastom koncentracije C4 komponente komplekta. U liječenju akutnih epizoda korišteni su pročišćeni preparat C1 inhibitora iz svježe ljudske plazme ili svježa smrznuta plazma.⁷⁻⁹ U posljednje vrijeme postižu se vrlo dobri rezultati liječenjem rekombinantnim C1 inhibitorom, inhibitorom kalikreina (Ecallantide) i inhibitorom bradikina (Icatibant).^{13,14} Nedostatak im je nedostupnost zbog visoke cijene.

Literatura

1. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al. C1 inhibitor deficiency: Consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-94.
2. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E et al. Auto-antibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82:274-81.

3. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:S51-131.
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. Canadian 2003 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:629-37.
5. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: A decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:855-60.
6. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:194-6.
7. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163:1229-35.
8. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 Episodes of Laryngeal Edema With C1 Inhibitor Concentrate in Patients With Hereditary Angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161:714-8.
9. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: The use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:386-93.
10. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, et al. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med.* 1993;95:169-75.
11. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol.* 2004;57:213-4.
12. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE et al. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55:145-7.
13. Zuraw BL et al. Nanofiltrated C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Eng J Med.* 2010;363:513-22.
14. Cicardi M et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Eng J Med.* 2010;363:532-41.
15. Morgan BP. Hereditary angioedema – therapies old and new. *N Eng J Med.* 2010; 363:581-3.