



Oponašatelji kliničke slike nasljednog (hereditarnog) angioedema

Mimics of hereditary angioedema

Marko Barešić¹, Boris Karanović¹ , Ljiljana Smiljanić Tomičević¹, Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori

NASLJEDNI ANGIOEDEM – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; ANGIOEDEM – dijagnoza, etiologija, imunologija; INHIBITOR C1 ESTERAZE – genetika, terapijska uporaba; BRADIKININ – metabolizam; ACE INHIBITORI – nuspojave; IMUNOGLOBULIN E – imunologija

Descriptors

ANGIOEDEMAS, HEREDITARY – diagnosis, etiology, drug therapy; ANDGIOEDEMA – etiology, drug therapy, immunology; COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN – genetics, therapeutic use; BRADYKININ – metabolism; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS – adverse effects; IMMUNOGLOBULIN E – immunology

SAŽETAK. Nasljedni (hereditarni) angioedem je bolest karakterizirana periodičnim, nepredvidivim oticanjima mekih tkiva različitih lokalizacija i intenziteta s najčešće samoograničavajućim tijekom trajanja, te je u pravilu posredovan bradikininom. Bolest može uzrokovati blagi, estetski ili funkcionalni poremećaj, ali može dovesti i do smrtnog ishoda u slučaju zahvaćanja gornjih dišnih putova i gušenja. Postoje stanja koja oponašaju kliničku sliku hereditarnog angioedema, a mogu biti posredovana različitim molekulama (bradikininom, histaminom i sl.), odnosno uzrokovana drugim mehanizmima nastanka. Cilj je ovog članka na temelju ilustrativnih primjera upozoriti na najčešće oponašatelje kliničke slike hereditarnog angioedema s kojima se susreću liječnici različitih specijalnosti, posebice u radu u hitnoj službi.

SUMMARY. Hereditary angioedema is a disease characterized by periodic, unpredictable soft tissue swellings of different localization and intensity, is usually self-limiting and in most cases mediated by bradykinin. The disease can cause only a mild esthetic or functional disorder, but can also lead to death in case of upper respiratory tract affection and asphyxia. There are several states that resemble hereditary angioedema, that can be mediated by different molecules (bradykinin, histamine) or different pathophysiological mechanisms. The aim of the article is to address the most frequent mimics of hereditary angioedema that might be encountered in different medical specialties, especially in the emergency department, through illustrative examples from clinical practice.

Angioedem nastaje kao posljedica pojačane permeabilnosti krvnih žila s posljedičnim izlaskom tekućine u područje dubokog dermisa i potkožnog tkiva. Karakteriziran je oteklinom različite veličine i lokalizacije, a može biti posredovan različitim mehanizmima nastanka.^{1,2} Urtika je kožna promjena s centralnim oticanjem površinskog dijela kože s okolnim eritemom različitih veličina i intenziteta koja je obično popraćena svrbežom.³

Nasljedni (hereditarni) angioedem (HAE) je bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno te se vrlo često susreće kod nekoliko članova iste obitelji. Oko 20% pacijenata ima *de novo* mutaciju pa izostanak simptoma kod članova obitelji ne isključuje postojanje bolesti. Hereditarni angioedem uzrokovan je deficitom inhibitora esteraze C1 (tip 1) ili narušenom funkcijom istog enzima (tip 2), što za posljedicu ima oslobađanje vazoaktivnog amina bradikininina. Oba oblika bolesti uzrokovana su mutacijom gena SERPING1 na kromosomu 11 koji kodira inhibitor esteraze C1.^{4,5} HAE s urednom razinom esteraze inhibitora C1 (prethodno zvan HAE tip 3) uzrokovan je mutacijama u za sada šest identificiranih gena. Prezentirajući simptomi ne razlikuju se od onih kod tipa 1 i 2, što predstavlja dijagnostički problem s obzirom na urednu razinu i funkciju esteraze inhibitora C1.⁶ Klinička slika svih oblika HAE-a uključuje pojavu oteklina – angioedema na različitim dijelovima tijela (licu, trupu, ekstremitetima, genitalnoj regiji). Također mogu biti zahvaćeni

unutarnji organi (crijeva) te larinks, što predstavlja najproblematičnije očitovanje bolesti.⁷ Pojava urtika nije karakteristična za HAE, a njihovo pojavljivanje prvenstveno upućuje na patološka stanja posredovana histaminom i imunoglobulinom E (IgE).³ Liječenje HAE-a ovisi o učestalosti i ozbiljnosti epizodnih napadaja angioedema. Liječenje uključuje nadomjesnu primjenu inhibitora esteraze C1 (rekombinantnog [konestat-alfa] ili proizvedenog iz ljudske plazme), selektivni kompetitivni antagonist bradikininog receptora tipa 2 (ikatibant), atenuirane androgene, traneksamičnu kiselinu, inhibitore plazmatskog kalikreina (monoklonsko protutijelo lanadelumab i peroralni berotralstat).^{8–10} Brojni novi lijekovi i metode liječenja u različitim su fazama istraživanja.¹¹

Prikaz slučajeva

Slučaj 1 (slika 1a): Muškarac u dobi od 69 godina pregledan je u hitnom otorinolaringološkom prijmu zbog oteklina lica, usnica i vjeđa, a bez otekline jezika i bez otekline larinksa. Liječen je višim dozama metilprednizolona i antihistaminika bez značajnijeg učin-

Adresa za dopisivanje:

Boris Karanović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5884-1190>
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: boris.karanovic@gmail.com

Primljeno 11. listopada 2023., prihvaćeno 10. siječnja 2024.



SLIKA 1. ANGIOEDEM LICA U TROJICE PACIJENATA (A-C) TE NALAZ CT-A PACIJENTICE SA SINDROMOM GORNJE ŠUPLJE VENE KAO KLINIČKIM OPONAŠATELJEM ANGIOEDEMA (D)

FIGURE 1. FACIAL ANGIOEDEMA IN THREE PATIENTS (A-C) AND CT SCAN OF A PATIENT WITH SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME (D)

ka. Zbog progresije oteklina intubiran je te potom hospitaliziran u jedinici intenzivnog liječenja. Primio je ikatibant te kasnije i dozu inhibitora esteraze C1 uz ostalu suportivnu terapiju. Postupno je došlo do smirivanja oteklina. Naknadno se saznaje da je liječio arterijsku hipertenziju inhibitorom enzima koji konvertira angiotenzin (engl. *angiotension converting enzyme inhibitor*, ACEI) lizinoprilom i hidroklorotiazidom. Uzrok angioedema: ACEI.

Slučaj 2: Žena u dobi od 33 godine javila se u hitni prijam zbog oteklina lica, usnica, otežanog disanja i promuklosti te pojave utrikarije i svrbeža. Ordinirana je terapija parenteralnim antihistaminikom i metilprednizolonom uz povoljan učinak. Tijekom opservacije došlo je do potpune regresije tegoba. Naknadno se saznaje da pacijentica jela odrezak od tune te vrlo brzo razvila angioedeme s urtikarijom. Uzrok angioedema: alergijska reakcija posredovana IgE-om.

Slučaj 3 (slika 1b): Muškarac u dobi od 62 godine javio se u hitni prijam zbog oteklina jezika i lica. Liječen je metilprednizolonom i antihistaminikom bez značajnijeg učinka. Uz konestat-alfa oticanje se sma-

njilo. Uzimao je perindopril zbog arterijske hipertenzije. Uzrok angioedema: ACEI.

Slučaj 4 (slika 1c): Muškarac u dobi od 62 godine hospitaliziran je zbog asimetričnih oteklina lica i otežanog disanja. Metilprednizolon u visokim dozama i antihistaminici nisu bili učinkoviti, dok je ikatibant bio tek djelomično učinkovit. Uz prekid perindoprila postupno dolazi do regresije oteklina. Tijekom hospitalizacije razvija simptome progresivne mišićne slabosti te se nakon neurološke obrade utvrdi mijastenija gravis. Uzrok angioedema: ACEI.

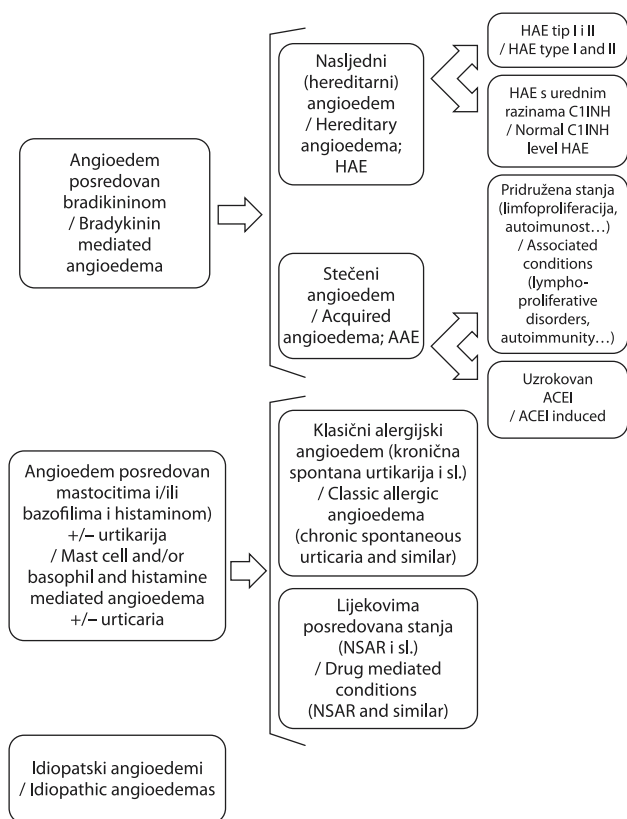
Slučaj 5 (slika 1d): Žena u dobi od 63 godine pregledana je u hitnoj ORL ambulanti zbog progresivnog oticanja lica, vrata i uvule. Od lijekova je uzimala ramipril u liječenju arterijske hipertenzije. S obzirom na kliničku sliku postavljena je sumnja na angioedem uzrokovan primjenom ACEI. No, s obzirom na to da je oticanje počelo prije više od mjesec dana i postupno progrediralo, zatražena je daljnja obrada. Radiološkom obradom utvrđen je tumorski proces medijastinuma koji je svojom veličinom uzrokovao sindrom gornje šuplje vene. Kasnijom bolničkom obradom dijagnosticira se disemi-

nirani sitnostanični neuroendokrini karcinom. Uzrok edema: sindrom gornje šuplje vene.

Rasprava

Klinička slika angioedema u većini je slučajeva vrlo slična bez obzira na etiologiju, što stvara poteškoće i probleme prilikom dijagnosticiranja osnovne bolesti u pozadini tegoba.⁷ U svakodnevnoj rutinskoj praksi važno je razlikovati HAE od angioedema koji nastaju kao posljedica alergijske reakcije.³ Hereditarni angioedem i angioedem uzrokovan primjenom ACEI posredovani su bradikininom.^{13,14} Alergijski angioedemi koji su znatno češći posredovani su prvenstveno histaminom i drugim vazoaktivnim aminima iz mastocita i/ili bazofila te imunoglobulinom E. Gotovo u pravilu uz ovakve alergijske reakcije posredovane IgE-om pojavljuju se i urtike te pruritus, što nije karakteristično za HAE.³ Treba također razlikovati i stečene angioedeme koji su mogu javiti uz limfoproliferativne i sistavne bolesti vezivnog tkiva.¹² Rijetko se utvrde i različita stanja ili bolesti koja mogu uzrokovati otekline u području lica i stazu krvi (kompresivni vaskularni sindromi), a koja nisu uzrokovana povećanom permeabilnošću tekućine iz krvnih žila (angioedemom).

Angioedemi koji su posredovani bradikininom, a ne ubrajaju se u HAE, mogu biti uzrokovani često korištenim lijekovima za liječenje arterijske hipertenzije. Tako ACEI, osim svog povoljnog učinka na arterijsku hipertenziju, imaju za posljedicu i akumulaciju bradikinina. Bradikinin je potentni vazoaktivni amin-vazodilatator koji dovodi do povećane permeabilnosti krvnih žila i kliničke slike oteklina mekih tkiva, tj. angioedema. ACEI su kontraindicirani u pacijenata kod kojih je dokazan HAE, s obzirom na to da mogu dovesti do češćih i ozbiljnijih epizoda oticanja. U slučaju epizode angioedema kod pacijenata koji uzimaju ACEI kao antihipertenziv svakako treba prekinuti liječenje i ACEI zamijeniti antihipertenzivom drugog mehanizma djelovanja. Angioedem uz ACEI može se pojaviti kod tek započetog, ali i kod dugotrajnog liječenja ACEI-jem.^{13,14} Što se tiče vrlo slične skupine antihipertenziva – inhibitora receptora angiotenzina II (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) postoje različiti podatci u literaturi. Prema nekim autorima kontraindicirani su u pacijenata s HAE-om i u onih s epizodama angioedema uz ACEI, dok ih dio autora preporuča kao zamjenu za ACEI u pacijenata kod kojih su se pojavio angioedem.¹⁵ Od ostalih lijekova koji bi se trebali izbjegavati u pacijenata s angioedemom lijekovi su koji sadrže estrogen, inhibitori mTOR-a (engl. *mammalian target of rapamycin*) (sirolimus i everolimus), inhibitori enkefalinaze, vrlo aktualni inhibitori dipeptidil peptidaze 4 i slično. Konačno, treba imati na umu i polipragmaziju u primjeni lijekova koja može dovesti do razvoja neželjenih interakcija u vidu angioedema.¹⁴ Dijelu angioedema ne može se odrediti jasan uzrok pa se nazivaju idiopatskima. Klasifikacija angioedema prikazana je shematski na slici 2.



SLIKA 2. KLASIFIKACIJA ANGIOEDEMA (PRILAGOĐENO PREMA REFERENCIJI 2)

FIGURE 2. CLASSIFICATION OF ANGIOEDEMA (MODIFIED ACCORDING TO REFERENCE 2)

Pacijenti s angioedemom nerijetko se mogu susresti u ordinacijama liječnika obiteljske medicine, a kod izrazitih oticanja mekih tkiva (najčešće jezika) u hitnim prijama medicinskih ustanova. To pogotovo vrijedi za pacijente s angioedemima uzrokovanim ACEI-jem, uzimajući u obzir široku primjenu ACEI-ja u učestaloj bolesti kao što je arterijska hipertenzija. Prema određenim istraživanjima učestalost nuspojave suhog kašlja iznosi 5 – 35%, dok nuspojave angioedema između 0,5% i 0,10 – 0,12% liječenih pacijenata.^{16,17}

Svi pacijenti prikazani u ovom tekstu inicijalno su pregledani u hitnoj službi bolnice i zahtijevali su hitnu obradu i liječenje. Pacijenti koji imaju potvrđenu dijagnozu HAE-a, a koji se javljaju u hitnu službu s epizodom angioedema, zahtijevaju promptnu primjenu lijeka za liječenje HAE-a i ne bi trebali biti dijagnostički i terapijski problem. Oni pacijenti koji imaju kompromitiran dišni put svakako trebaju hitnu primjenu lijeka s ciljem zaustavljanja gušenja. Što ranija primjena terapije omogućuje brže zaustavljanje oticanja mekih tkiva. Problematični pacijenti su oni koji još nemaju točnu etiološku dijagnozu angioedema (tj. dokazan uzrok angioedema), a prezentiraju se oteklinama u hitnoj službi. Takve pacijente treba što prije obraditi te ustanoviti postoji li zahvaćanje dišnih struktura i/ili jezika. Inicijalna primjena glukokortikoida i antihista-

minika preporučljiva je s obzirom na to da je većina angioedema posredovana histaminom te bi trebala reagirati na primijenjenu terapiju. Prisutnost urtikarije samo potvrđuje opravdanost primjene antihistaminika i glukokortikoida. Svakog pacijenta s angioedemom, bez obzira na uzrok, trebalo bi opservirati nakon primijenjene terapije bilo u ambulantnim bilo u bolničkim uvjetima do potpune stabilizacije općeg stanja. Nakon zbrinjavanja akutnog stanja i stabilizacije, pacijenta treba uputiti na obradu odgovarajućem specijalistu (kliničkom farmakologu, dermatologu, alergologu ili kliničkom imunologu).

Troje od pet pacijenata koristilo je ACEI za liječenje arterijske hipertenzije te je kod njih potvrđen angioedem induciran ACEI-jem uz urednu koncentraciju i funkciju inhibitora esteraze C1. Time je isključen HAE tip 1 i 2. Preporučeni im je antihipertenziv drugog mehanizma djelovanja. Pacijentica s angioedemom i urtikarijom imala je tipičnu kliničku sliku alergijske reakcije posredovane IgE-om uz dobar učinak glukokortikoida i antihistaminika, stoga daljnja obrada u smjeru HAE-a nije bila indicirana. Klinička slika pacijentice s agresivnim karcinomom medijastinuma oponašala je kliničku sliku HAE-a, no zapravo je bila riječ o sindromu gornje šuplje vene.

Zaključak

Uzroci kliničke slike angioedema mogu biti raznovrsni, prvenstveno su posredovani IgE-om i histaminom te u manjoj mjeri bradikininom i drugim uzrocima. Pacijenti s angioedemom relativno se često javljaju u hitne službe medicinskih ustanova. Među njima treba prepoznati pacijente s hereditarnim angioedemom i epizodnim oticanjima u sklopu njihove osnovne bolesti te ih liječiti u skladu s time. Pojava urtika uz angioedem nije karakteristična za HAE te govori u prilog alergijske reakcije posredovane IgE-om. Određeni broj pacijenata može imati angioedem kao nuspojavu ACEI-ja te se svakako naglasak stavlja na dobro uzimanje anamnestičkih podataka o prethodnim osobnim i obiteljskim bolestima, uzimanju lijekova (novouvedenih ili onih koje kronično uzima) i medicinskih preparata, trajanju simptoma, izloženosti različitim okidačima bolesti i slično. Otkrivanje uzroka angioedema bitno je radi primjene odgovarajuće terapije u akutnom napadaju (često u hitnoj službi), modifikacije kronične medikamentozne terapije i upućivanja pacijenta odgovarajućem specijalistu radi daljnjih praćenja. U slučaju da pacijent s angioedemom koristi ACEI, taj lijek treba zamijeniti lijekom drugog mehanizma djelovanja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MB, BK, BA

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MB, BK, LJST

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MB, BK

KRITIČKA REVIZIJA: MB, BK, LJST, BA

LITERATURA

1. Ciaccio CE. Angioedema: an overview and update. *Mo Med*. 2011;108(5):354–7.
2. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(6):1142–3.
3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D i sur. The international EAACI/GA²LEN/EuroGu-iDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–66.
4. Marković AS, Rozmanić V, Anić B, Aberle N, Racić G, Novak S i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. *Liječ Vjesn*. 2014;136(5–6):117–29.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui JJ, Aygören-Pürsün E i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–90.
6. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):884–5.
7. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(3):394–403.
8. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1–16.
9. Perković D, Barešić M, Ražov Radas M, Jureković I, Novak S, Anić B i sur. Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema. *Liječ Vjesn*. 2022;144:411–5.
10. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL i sur; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–21. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: *JAMA*. 2019 Apr 23;321(16):1636.
11. Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):66–76.
12. Shi Y, Wang C. Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. *Clin Immunol*. 2021;230:108819.
13. Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD. Bradykinin Metabolism and Drug-Induced Angioedema. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11649.
14. Lochbaum R, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J. Concomitant medication in patients with bradykinin-mediated angioedema – there's more than ACE inhibitors. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(11):1283–9.
15. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, von Buchwald C, Homøe P, Hallas J. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med*. 2019;285(5):553–61.
16. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med*. 2015;128(2):120–5.
17. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):744–9.