

Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 inhibitora

Summary of recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency

KATARZYNA PIOTROWICZ-WÓJCIK, MARCIN STOBIECKI, KRYSZYNA OBTUŁOWICZ, GRZEGORZ PORĘBSKI[#]

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
[#] ORCID: 0000-0002-6146-0188

Streszczenie

W pracy podsumowano, w świetle zaktualizowanych danych, zalecenia Sekcji Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące postępowania w tym schorzeniu. Omówiono jego klasyfikację, patomechanizm, obraz kliniczny i rozpoznawanie. Przedstawiono zasady leczenia i zapobiegania napadom obrzęku oraz monitorowania choroby. Wymieniono cechy charakterystyczne odnoszące się do przebiegu i postępowania w okresie ciąży i w pediatrycznej grupie chorych.

Słowa kluczowe: wrodzony obrzęk naczynioruchowy, HAE, inhibitor C1, zalecenia

Summary

The paper summarizes the recommendations of the Hereditary Angioedema Section of the Polish Society of Allergology regarding the management of this disease in a view on up-to-date data. Its classification, pathomechanism, clinical picture and diagnosis were discussed. The principles of treatment and prevention of edema attacks and disease monitoring were presented. Characteristic features related to the course and management during pregnancy and in the pediatric group of patients were mentioned.

Keywords: Hereditary angioedema, HAE, C1 inhibitor, recommendations

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (4): 199-204

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

tel.: +48 12 423 11 22; e-mail: g.porebski@uj.edu.pl

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora (*Hereditary angioedema*, HAE) jest rzadką chorobą genetyczną, o częstości występowania szacowanej na około 1:50 000 [1, 2]. Wiodącym objawem są nawracające obrzęki skóry i/lub błon śluzowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Aktualnie zidentyfikowano ponad 550 różnych mutacji genu SERPING1 odpowiedzialnego za kodowanie C1-inhibitora (C1-INH) i wystąpienie HAE [3]. Pojawienie się mutacji w pierwszym pokoleniu, z czym wiąże się ujemny wywiad rodzinny, dotyczy 20%-25% wszystkich pacjentów z HAE [4, 5].

Mechanizm

C1-INH jest białkowym inhibitorem proteaz serynowych (SERPIN) występujących w układzie dopełniacza (C1r, C1s, MASP1 i 2), zależnym od czynnika kontaktu w układzie krzepnięcia (czynnik XII, kalikreina), a w mniejszym stopniu C1-INH hamujący aktywność fibrynolityczną plazminy [6, 7]. W powstawaniu obrzęków w przebiegu HAE główną rolę odgrywa bradykinina [8]. Powstaje ona w wyniku proteolitycznego działania kalikreiny na wielkocząsteczkowy

kininogen (HMWK). Bradykinina ulega szybkiemu metabolizmowi przy udziale metaloproteaz takich jak, m.in. enzym konwertujący angiotensynę (ACE) [9]. Kluczową reakcją prowadzącą do powstawania bradykininy jest aktywacja kalikreiny z prekalikreiny przy udziale innej proteazy - czynnika XII (cz. XII), który ulega spontanicznej aktywacji poprzez kontakt z ujemnie naładowaną powierzchnią. C1-INH jest silnym inhibitorem zarówno cz. XII, jak i kalikreiny. W sytuacji niedoboru C1-INH lub nadmiernej samoistnej aktywności cz. XII dochodzi do niekontrolowanej produkcji bradykininy, która poprzez działanie na receptor bradykininowy 2 prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń i w konsekwencji do obrzęku [10-16]. Poznanie opisanych wyżej mechanizmów, a zwłaszcza rolę jaką w patomechanizmie odgrywają kalikreina, cz. XII, bradykinina i ACE było podstawą do wyodrębnienia jednostek chorobowych związanych z „obrzękami bradykininowymi” [17-19] (tab. I). W niedługim czasie po publikacji polskich zaleceń postępowania w HAE [17], ukazała się kolejna aktualizacja międzynarodowych wytycznych [19], w której obok obrzęków bradykininowych wyodrębniono obrzęki indukowane przez mediatory mastocytów (obrzęk IgE-zależny z anafilaksją

i pokrzywką oraz obrzęk IgE-niezależny z pokrzywką), a w podziale uwzględniono też „idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy” odpowiadający w tabeli I obrzękowi idiopatycznemu niezależnemu od histaminy.

Rozpoznanie

W diagnostyce różnicowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wykorzystujemy cechy kliniczne obrzęku bradykininowego różniące go od obrzęku histaminowego oraz badania laboratoryjne. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy możemy podejrzewać w przypadku występowania nawrotowych obrzęków u chorego z rodzinie występującymi objawami (wywiad rodzinny może być ujemny do 25% chorych z nowymi mutacjami), wczesnym początkiem choroby w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, nawrotowymi napadowymi bólami brzucha, epizodami obrzęku górnych dróg oddechowych, brakiem skuteczności typowego leczenia obrzęku naczynioruchowego (adrenalina, leki przeciw-histaminowe, glikokortykosteroidy), występowaniem objawów prodromalnych poprzedzających napad, brakiem bąbli pokrzywkowych [19]. Występowanie charakterystycznych objawów klinicznych w co najmniej jednej z wiodących lokalizacji (skóra, brzuch, krtań), przy braku zewnątrzpochodnego czynnika samodzielnie wywołującego takiego jak zespół alergii jamy ustnej, czy zażycie NLPZ lub ACE-I, stanowi przesłankę do poszerzenia diagnostyki o badania laboratoryjne.

Podstawowe badania diagnostyczne w HAE obejmują oznaczenia stężenia i aktywności enzymatycznej C1-INH oraz oznaczenie białka C4 (tab. II). O rozpoznaniu przesądza uzyskanie minimum dwóch pozytywnych (tzn. obniżonych wartości) wyników badań diagnostycznych w różnych punktach czasowych. W przypadku uzyskania wartości nieodbiegających od normy w pierwszym oznaczeniu, kolejne oznaczenia powinny być wykonane w napadzie obrzęku [19]. Podstawą rozpoznania jest obniżenie stężenia i aktyw-

ności C1-INH (HAE-1) albo tylko aktywności C1-INH (HAE-2). Oznaczenie jedynie poziomu C4 jest traktowane jako badanie przesiewowe i ma jedynie pomocnicze znaczenie. U chorych, u których wywiad rodzinny był ujemny i pierwszy napad obrzęku wystąpił po 30. r.ż. należy brać pod uwagę rozpoznanie nabytego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH (AAE). Prawidłowe wartości aktywności i stężenia C1-INH nie wykluczają rozpoznania innych obrzęków przebiegających w mechanizmie bradykininowym, zarówno w postaciach dziedzicznych, jak i nabytych obrzęku. Badania genetyczne SERPING są szczególnie przydatne w diagnostyce prenatalnej [20] i w poradnictwie genetycznym w nietypowych przypadkach, np. mozaicyzmu gonadalnego [21].

Obraz kliniczny

Głównym objawem związanym z niedoborem C1-INH są epizody obrzęków naczynioruchowych dotyczących głębokich warstw skóry i tkanki podskórnej, a także błony śluzowej jamy ustnej, gardła, krtani, przewodu pokarmowego czy dróg moczowych. Co istotne, obrzękom nie towarzyszy pokrzywka, a dolegliwości odczuwane przez chorych w obrębie zmian obrzękowych częściej mają charakter bólu, pieczenia, dyskomfortu niż swiądu [22]. Objawy choroby mogą pojawić się w każdym wieku, jednak najczęściej pojawiają się między 5. a 11. rokiem życia, rzadziej u starszych. W okresie dojrzewania dochodzi często do zwiększenia częstości napadów obrzęku [22, 23]. Najczęściej obserwuje się przebieg z kilkoma, kilkunastoma napadami miesięcznie. Przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy dotyczy zaledwie kilku procent chorych.

Częstość napadów oraz ich lokalizacja może się zmieniać w trakcie przebiegu choroby, w każdym okresie życia chory jest zagrożony wystąpieniem groźnego obrzęku krtani [24].

Napady obrzęków związanych z niedoborem C1 inhibitora często występują samoistnie, nierzadko są również

Tabela I. Obrzęki naczynioruchowe bez pokrzywki

Niedobór C1-INH		C1-INH prawidłowy	
Wrodzone	Nabyte	Wrodzone (HAE-nC1-INH)	Nabyte
HAE-1	AAE-C1-INH	HAE-FXII	wywołane przez ACE-I
HAE-2		HAE-ANG	idiopatyczne zależne od histaminy
		HAE-PLG	idiopatyczne niezależne od histaminy
		HAE-UNK	

HAE-1 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 1;

HAE-2 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 2;

AAE-C1-INH – nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora;

wrodzone obrzęki naczynioruchowe z mutacją czynnika XII (HAE-FXII), z mutacją genu dla angiopoetyny 1 (HAE-ANG), z mutacją genu dla plazminogenu (HAE-PLG) oraz o nieznannej przyczynie (HAE-UNK)

Tabela II. Typowe wyniki oznaczeń biochemicznych w HAE-1, HAE-2 oraz HAE-nC1-INH

	Aktywność C1-INH	Stężenie C1-INH	Stężenie C4
HAE-1	↓	↓	↓
HAE-2	↓	N/↑	↓
HAE-nC1-INH	N	N	N

N - norma

prowokowane przez stres, wysiłek fizyczny, zmęczenie, uraz mechaniczny, infekcje, ucisk, zmianę temperatury, wzrost poziomu estrogenów (miesiączka, hormonalna terapia zastępcza, dojrzewanie płciowe, ciąża) czy procedury medyczne, w tym stomatologiczne [25]. Inhibitory konwertazy angiotensyny i estrogeny egzogenne zwiększają częstość obrzęków, dlatego w tej grupie chorych są przeciwwskazane. Objawy zwiastunowe (prodromalne) mogą pojawić się u części chorych przed napadem. Należą do nich niepokój, osłabienie, mrowienie czy drętwienie skóry w miejscu pojawienia się obrzęku, rumień brzeżny (*erythema marginatum*), a w przypadku objawów brzusznych często ucisk w jamie brzusznej [26, 27].

Obrzęki skóry i tkanki podskórnej są najbardziej typowym i najczęstszym objawem niedoboru C1 inhibitora. Zwykle są asymetryczne, nie towarzyszy im rumień, świąd ani pokrzywka. Narastają powoli i trwają zwykle od 2 do 5 dni. Najczęściej zlokalizowane są w obrębie twarzy, kończyn górnych i dolnych oraz okolicy narządów płciowych [17, 22]. Napady brzuszne związane są z narastającym obrzękiem błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz przemieszczeniem się płynu w obręb jamy otrzewnej. Napadom brzuszным towarzyszy zwykle umiarkowany ból zlokalizowany w jamie brzusznej, który może sugerować objawy „ostrego brzucha”. Pojawienie się dodatkowo objawów takich jak nudności, wymioty, zaparcia, odwodnienie, hipowolemia może jeszcze mocniej utwierdzać w błędnej diagnozie i narażać pacjenta na niekonieczny zabieg chirurgiczny. Objawy ze strony dróg oddechowych występują rzadziej, są jednak najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z HAE. Najczęściej obrzęki zlokalizowane są w rejonie gardła i krtani. Obrzęk w obrębie dróg oddechowych (gardła i krtani) może w krótkim czasie doprowadzić do ich całkowitego zamknięcia, co skutkuje zgonem w mechanizmie asfiksji [28]. Obrzęki w innych lokalizacjach, np. w obrębie układu moczowego, mogą powodować zaburzenia mikcji, czy objawy kolki nerkowej (obrzęk cewki moczowej, obrzęk pęcherza moczowego).

Leczenie napadów

W leczeniu napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w Polsce wykorzystuje się substytucję niedoborowego C1-INH lub blokowanie receptorów bradykininowych B2. Do leczenia substytucyjnego stosowane są preparaty osoczopochodnego C1-INH (Berinert) lub rekombinowanego C1-INH (Ruconest). Trzeci z dostępnych leków, ikatybant (Firazyr) jest antagonistą wspomnianego receptora bradykininowego B2 [22]. W tabeli III przedstawiono najważniejsze informacje na temat leków wraz z ich dawkowaniem i sposobem podania [29-33].

Leczenie obrzęków w przebiegu HAE należy rozpocząć najwcześniej jak to możliwe, w celu zahamowania lub spowolnienia postępu objawów. Leczenie rozpoczęte wcześniej daje lepsze efekty w postaci redukcji nasilenia objawów i szybkości ustępowania objawów. Podawanie leku samodzielnie przez chorego lub członka rodziny (po ich odpowiednim przeszkoleniu) daje taką możliwość. Wszystkie leki zarejestrowane do przerywania napadów w Polsce są dopuszczone do samodzielnego stosowania przez pacjentów. Obrzęki występujące w obrębie dróg oddechowych ze względu na ryzyko uduszenia, napady brzuszne ze względu na swój wyniszczający charakter oraz towarzyszące im dolegliwości bólowe, obrzęki rejonu dłoni i stóp upośledzające wykonywanie podstawowych czynności przez chorych to lokalizacje wymagające szybkiej interwencji terapeutycznej [19]. Czas jaki upłynął od początku napadu do podania leku ma istotny wpływ na szybkość ustępowania dolegliwości. Objawy napadu zwykle zaczynają ustępować w przedziale czasowym od 30 minut do 3 godzin od podania leku, a ich pełne ustąpienie następuje zwykle po kilku-kilkunastu godzinach [34, 35]. Wskazania terapeutyczne dla Berinertu, Ruconestu i Firazyru obejmują każdy istotny klinicznie napad obrzęku i różnią się od wskazań refundacyjnych dotyczących tylko zagrażających życiu napadów obrzęku górnych dróg oddechowych oraz brzucha (tab. IV).

Tabela III. Leki stosowane w Polsce do przerywania napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora

Substancja czynna	ikatybant	osoczopochodny C1-inhibitor	rekombinowany ludzki C1-inhibitor
Mechanizm działania	antagonista receptora B2 bradykininy	suplementacja brakującego białka (C1-INH)	
Nazwa handlowa	<i>Firazyr</i>	<i>Berinert*</i>	<i>Ruconest</i>
Opakowanie	ampułka-strzykawka a 30 mg	fiolka - 500j., fiolka-1500j.	fiolka - 2100j.
Postać	roztwór do wstrzykiwań	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dawkowanie	30 mg**	20 j./kg mc	50 j./kg mc***
Droga podania	podskórna (podanie w powłoki brzucha)	dożylna (bolus)	
Ograniczenia wiekowe	od 2. roku życia	bez ograniczeń wiekowych	po 12. roku życia

* dopuszczony u kobiet w ciąży i podczas laktacji

** dawkę można powtórzyć po 6 godzinach, max 3 dawki na dobę

*** 4200j. u chorych ≥ 84 kg mc

Tabela IV. Wskazania terapeutyczne i refundacyjne leków stosowanych w napadzie HAE [29-32]

Lek	Wskazania terapeutyczne	Wskazania refundacyjne
Berinert	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy I i II typu (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)
Ruconest	Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną
Firazyr	Leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1

Każdy pacjent z rozpoznaniem HAE powinien mieć przy sobie wynik specjalistycznej konsultacji medycznej, legitymację chorego („paszport”) i/lub książeczkę leczenia domowego. Ma to na celu szybkie potwierdzenie rozpoznania i podjęcie właściwego leczenia w warunkach pomocy doraźnej, a w sytuacjach wątpliwych umożliwia kontakt z lekarzem prowadzącym w ośrodku referencyjnym. Napady brzuszne HAE powodują dolegliwości bardzo zbliżone do obrazu „ostrego brzucha” wywoływanego przez inne przyczyny i każdorazowo w przypadku braku skuteczności leczenia wymagają dalszej diagnostyki. W celu pełnego zabezpieczenia chorego w dostęp do leczenia przerywającego napad wymagane jest zapewnienie rezerwy lekowej obejmującej leczenie co najmniej dwóch napadów HAE [36]. Każdorazowo, zarówno w przypadku preparatów C1-INH, jak i antagonisty receptora bradykininowego B2 może zaistnieć konieczność podania dodatkowej dawki leku. W wyjątkowej sytuacji braku dostępu do preparatów zarejestrowanych do leczenia HAE można zastosować świeżo mrożone osocze (2j. przy ≤ 90 kg mc i 3j. >90 kg mc) [33].

Długoterminowe leczenie zapobiegające napadom

Długoterminowe leczenie mające na celu zapobieganie napadom obrzęku stosuje się u chorych z częstymi i ciężkimi napadami, które upośledzają codzienne funkcjonowanie pacjentów, a leczenie doraźne nie pozwala na dostateczną kontrolę napadów [37]. Decyzja o włączeniu leczenia zapobiegawczego ma charakter zindywidualizowany i powinna uwzględniać osobiste uwarunkowania danego pacjenta, takie jak wpływ napadów na jego sytuację społeczno-zawodową, czy dostępność do placówek pomocy doraźnej. Decyzję o rozpoczęciu długoterminowego leczenia zapobiegającego napadom powinien podejmować lekarz doświadczony w leczeniu HAE. Przed włączeniem takiego leczenia należy wykluczyć czynniki mogące wywoływać napady lub je nasilać (np. ACE-I, estrogeny egzogenne, ogni-

ska zapalne o podłożu infekcyjnym). Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem skuteczności leczenia, ewentualnych działań niepożądanych wynikających ze stosowanego leczenia profilaktycznego oraz zabezpieczeni w leki doraźne przerywające napad [38-40].

Do długoterminowej profilaktyki przeznaczone są następujące leki: osoczo pochodny C1-INH (zarówno dożylny, jak i podskórny) oraz lanadelumab podawany podskórnie [41, 42]. Obecnie z powodu braku refundacji lub rejestracji leki te nie są w Polsce dostępne, dlatego w praktyce są stosowane pochodne androgenowe (Danazol), a rzadziej leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy (Exacyl). Oba leki stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi. Danazol stosuje się w najmniejszej skutecznej dawce, zwykle do 200 mg na dobę [19]. Skutecznie zmniejsza on częstość i nasilenie napadów HAE, jest łatwy w użyciu ze względu na doustną drogę podania, powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską ze względu na liczne działania niepożądane. Jest przeciwwskazany u dzieci, kobiet w ciąży, u pacjentów z chorobami nowotworowymi (nowotwory hormono-zależne piersi, prostaty), w zespole nerczycowym, u osób z upośledzoną funkcją wątroby. Wykazuje on działanie anaboliczne i androgenne [43, 44]. U kobiet wywołuje objawy wirylizacji, zaburzenia miesiączkowania, obniżenie libido, zmiany trądzikowe, zaburzenia psychiatryczne, ponadto może powodować podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, wzrost masy ciała, skurcze mięśni, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, ból głowy, zaburzenia lipidowe [45]. Najpoważniejszym możliwym powikłaniem stosowania danazolu jest rak wątrobowokomórkowy [46]. Danazol wchodzi w interakcje z innymi lekami - nasila działanie antykoagulantów, leków przeciwpadaczkowych, leków immunosupresyjnych, osłabia działanie insuliny. Ryzyko skutków ubocznych rośnie wraz ze wzrostem dawki leku oraz z czasem trwania terapii. Pacjenci poddawani takiej terapii powinni być ściśle monitorowani i okresowo poddawani badaniom diagnostycznym (USG brzucha, kontrola

enzymów wątrobowych, morfologii krwi, profil lipidowy, badanie ogólne moczu, kontrola masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi, poziom alfa-fetoproteiny) [38]. Antyfibrynolitykiem używanym w Polsce jest kwas traneksamowy (Exacyl), który wykazuje mniejszą skuteczność niż danazol, ale jest znacznie lepiej tolerowany. Stosuje się go w profilaktyce długoterminowej napadów u dzieci lub gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne. Podawany jest w ilości 30-50mg/kg mc w 2-3 dawkach [47].

Krótkoterminowe leczenie zapobiegające napadom

Polega na przedzabiegowym (<6 godzin przed zabiegiem) podawaniu osoczo pochodnego C1-INH (zarejestrowany i refundowany lek – Berinert) celem zabezpieczenia chorego przed ewentualnym napadem w trakcie trwania procedury lub bezpośrednio po niej. Ten rodzaj leczenia stosujemy u pacjentów, którzy poddawani są zabiegom medycznym związanym z urazem lub przerwaniem ciągłości tkanek, takim jak zabiegi stomatologiczne, zabiegi chirurgii szczękowo-twarzowej, tonsillektomia, adenotomia, endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, intubacja [48-51]. W razie braku osoczo pochodnego C1-INH alternatywę stanowi świeżo mrożone osocze. Stosowany w przeszłości danazol i kwas traneksamowy miały mniejszą skuteczność niż osoczo pochodny C1-INH. W trakcie i po zabiegu pacjenta należy obserwować pod kątem pojawienia się ewentualnego obrzęku mimo prawidłowo prowadzonej profilaktyki przedzabiegowej oraz zabezpieczyć stały dostęp do leku przerywającego napad [48, 50].

Odrębności w postępowaniu u kobiet i dzieci

Danazol w profilaktyce długoterminowej u kobiet należy stosować ostrożnie ze świadomością występowania działań niepożądanych (maskulinizacja) [52]. Leku nie należy stosować w ciąży, ani w czasie karmienia piersią. Przed jego włączeniem obowiązuje wykonanie testu ciążyowego. Danazol powinien być odstawiony przed planowaną ciążą, również

w przypadku chorych na HAE partnerów zdrowych kobiet planujących zajście w ciążę. U kobiet w okresie dojrzewania, miesiączki czy stosowania antykoncepcji estrogenowej często dochodzi do zwiększenia częstości i nasilenia napadów HAE [53-55].

Przebieg HAE u kobiet w ciąży jest zmienny, także u tej samej kobiety w kolejnych ciążach. Ciąża nasila częstość napadów brzusznych, które wymagają różnicowania z zagrażającym poronieniem, porodem przedwczesnym lub innymi przyczynami [54, 55]. Pomocną metodą diagnostyczną w napadach brzusznych w ciąży jest badanie USG: charakterystyczne dla napadu jest wystąpienie płynu w jamie otrzewnej i obrzęk ściany jelita. W wątpliwych przypadkach rozstrzygające bywa podanie terapeutycznej dawki osoczo pochodnego C1-INH [54].

Poród powinien być prowadzony w szpitalu. W czasie porodu obrzęki występują rzadko. Profilaktyczne podanie C1 inhibitora w czasie porodu wykonujemy, jeśli przebieg HAE w ciąży był ciężki lub miejscowy ucisk powodował obrzęki krocza, a także przed porodem wspomaganym. Przed cięciem cesarskim stosujemy profilaktykę krótkoterminową. Po porodzie pacjentka powinna być obserwowana przez 3 doby [53].

U dzieci pierwsze objawy HAE pojawiają się najczęściej w pierwszej dekadzie życia [56]. Często są to napady brzuszne i obwodowe, rzadziej napady obrzęku krtani, mogące imitować stosunkowo często występujące u dzieci podgłośniowe zapalenie krtani, napad astmy czy obrzęk alergiczny. Preparaty zarejestrowane w Polsce do leczenia u dzieci to: i) osoczo pochodny C1-INH (Berinert) - 20j./kg mc, ii) rekombinowany C1-INH (Ruconest) - od 13. r.ż., 50j./kg mc; iii) ika-tybant (Firazyr) – od 2. r.ż., lek nie jest refundowany u dzieci (tab. III i IV). Krótkoterminowe leczenie zapobiegające napadom jest analogiczne jak w grupie dorosłych (Berinert w dawce 15-30j./kg mc). W profilaktyce długoterminowej u dzieci przed zakończeniem okresu dojrzewania można stosować kwas traneksamowy (30-50mg/kg mc/dobę). Informacje o polskiej populacji chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy są okresowo aktualizowane [57].

Piśmiennictwo

1. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1153-8.
2. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 11.
3. Germentis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 170-82.
4. López-Lera A, Garrido S, Roche O, et al. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011; 49: 18-27.
5. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
6. Donaldson VH, Rosen FS. Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C1-esterase. *J Clin Invest* 1964; 43: 2204-13.
7. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 207-15.
8. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998; 351: 1693-7.
9. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 195-209.
10. Donaldson VH. Kinin formation in hereditary angioneurotic edema (HANE) plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973; 45: 206-9.
11. Whalley ET, Amure YO, Lye RH. Analysis of the mechanism of action of bradykinin on human basilar artery in vitro. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1987; 335: 433-7.
12. Whalley ET, Nwator IA, Stewart JM, et al. Analysis of the receptors mediating vascular actions of bradykinin. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1987; 336: 430-3.
13. Jacques L, Couture R, Drapeau G, et al. Capillary permeability induced by intravenous neurokinins. Receptor characterization and mechanism of action. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1989; 340: 170-9.
14. Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 54-60.
15. Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest* 2015; 125: 3132-46.

16. de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1414-23.
17. Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 98-108.
18. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 395-402.
19. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575-96.
20. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lóopez-Lera A, et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol* 2016; 36: 16-18.
21. Ebo DG, Van Gasse AL, Sabato V, et al. Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 6: 277-9.
22. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16.
23. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.
24. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
25. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 44.
26. Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 261-6.
27. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 298-303.
28. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
29. Charakterystyka Produktu leczniczego Berinert <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 12.10.2018).
30. Charakterystyka Produktu leczniczego Ruconest <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 12.10.2018).
31. Charakterystyka Produktu leczniczego Firazyf <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 12.10.2018).
32. <https://indeks.mp.pl/leki/> (dostęp 12.10.2018)
33. Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 109-20.
34. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801-8.
35. Porebski G, Bilo B, Obtulowicz K i wsp. Rekombinowany C1-inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis przypadków. *Przegl Lek* 2005; 62: 317-20.
36. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66: 192-6.
37. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
38. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 422-41.
39. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 495-503.
40. Porebski G, Reshef A, Moldovan D. The prophylaxis of hereditary angioedema attacks with recombinant human C1 inhibitor: who will take advantage of the individualized treatment approach? *Allergy* 2013; 68: 1207-9.
41. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (Cinryze) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 77-84.
42. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 1131-40.
43. Porebski G, Obtulowicz K. Atenuowane androgeny w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. *Alergol Immunol* 2015; 12: 21-5.
44. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *JDDG* 2011; 9: 99-107.
45. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61.
46. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002; 36: 707-9.
47. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452-4.
48. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586-93.
49. Frank MM. Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 303-4.
50. Aygören-Pürsün E, Martinez Sagner I, Kreuz W, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy* 2013; 68: 1034-9.
51. Magerl M, Frank M, Lumry W, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 110-12.
52. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond)* 2016; 12: 351-61.
53. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 1-4.
54. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308-20.
55. Obtulowicz K, Porębski G, Bilo B i wsp. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *Alergia Immunologia Astma* 2008; 13: 91-9.
56. Farkas H, Martinez-Sagner I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300-13.
57. Obtulowicz K. Current Status of Diagnosis, Registry and Management of Hereditary Angioedema (HAE) in Poland. *Alergol Immunol* 2016; 13: 19-21.