



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2016 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Наследствен ангиоедем I тип – клиничен случай

Светлан Дерменджиев

Медицински университет – Пловдив

## Hereditary Angioedema type I – clinical case

Svetlan Dermendzhiev

Medical University of Plovdiv

### Резюме

Наследственият ангиоедем (HAE) е първичен имунен дефицит свързан със системата на комплемента. Това е рядко срещано генетично обусловено заболяване, чиято честота за различните популации варира от 1:50000 до 1:100 000. Представлява фенотипен израз на наследствен дефицит на C1-естеразния инхибитор. От описаните в литературата няколко форми преобладава този от тип I, при който е налице количествен дефицит на C1 естеразния инхибитор. При него типът на унаследяване е автосомно-доминантен. Водещ механизъм в патогенезата на заболяването е активирането на протеазите от системата на комплемента. В каскадата от нарушения се включва и каликреин-кининовата система. Като последица от действието на вазоактивните фактори се повишава съдовата пропускливост с развитие на ангиоедем. Клиничната картина на HAE е разнообразна. В едни случаи доминира кожно-лигавичната симптоматика, в други – проявите от страна на стомашно-чревния тракт, а понякога се наблюдават и отоци от лигавицата на горните дихателни пътища.

Пристъпно появяващите се отоци ангажират предимно една система, по-рядко се наблюдават прояви от страна на две системи, а съчетана изява на симптоми от няколко органа/системи се среща още по-рядко. Затова всеки регистриран подобен случай представлява интерес за клиничната практика.

Такъв е представеният от нас пациент.

**Ключови думи:** наследствен ангиоедем, диагностично-терапевтичен алгоритъм, рекомбинантен C1 – естеразен инхибитор

### Abstract

Hereditary Angioedema (HAE) is a primary immune deficiency related to the complement system. It is a rare disease with frequency of 1:50000 to 1:100 000 in different populations. It is a phenotypic expression of the hereditary deficiency of C1- esterase inhibitor. Several types have been described in literature but the most common one is type 1 which is characterized with quantitative deficiency of C1- esterase inhibitor. The inheritance type is autosomal-dominant. A leading mechanism in the pathogenesis of the disease is the activation of proteases of the complement system. The kallikrein-kinin system is also involved in the cascade of disturbances. The vascular permeability is increased leading to angioedema as a result from the action of vasoactive factors. Clinical manifestation of angioedema is various. In some cases skin and mucosal symptoms prevail, in others these are the gastrointestinal problems and in some oedema of the mucosa of upper respiratory tract has been observed.

The oedematous attacks usually involve a single system and it is rare for them to spread to two systems and even more rare for more than two systems. Therefore every case of the latter is interesting for clinical practice. The presented by us patient is of the kind.

**Keywords:** Hereditary Angioedema, diagnostic and therapeutic algorithm, recombinant C1- esterase inhibitor.

---

### Кореспонденция:

Доц. г-р Светлан Дерменджиев, гм  
e-mail: svetlan\_d@yahoo.com

### Correspondence:

Assoc. Prof. Svetlan Dermendzhiev, MD, PhD  
e-mail: svetlan\_d@yahoo.com

## Въведение

Наследственият ангиоедем (НАЕ) спада към групата на рядко срещаните болести. Описан е за пръв път в края на 19-то столетие [1]. Дефинира се като първичен имунен дефицит засягащ системата на комплемента, но в същото време е и рядко срещано заболяване. НАЕ се явява фенотипен израз на наследствен дефицит на C1-естеразния инхибитор. От известните в литературата няколко типа преобладаващ е този от тип I при който е налице количествен дефицит на C1-естеразния инхибитор [2-3]. Типът на унаследяване е автосомно-доминантен [1-2]. Водещ механизъм в патогенезата на заболяването е активирането на протеазите от системата на комплемента [1-3]. В каскадата от нарушения се включва и каликреин-кининовата система [1-4]. Като последица от действието на вазоактивните фактори се увеличава съдовата пропускливост с развитие на ангиоедем. Клиничната картина на НАЕ е разнообразна. В едни случаи доминира кожно-лигавичната симптоматика, в други – проявите от страна на стомашно-чревния тракт, а понякога се наблюдават и отоци на лигавицата на горните дихателни пътища.

Обикновено пристъпно появяващите се отоци ангажират една система, по-рядко се наблюдават прояви от страна на две системи, а съчетана изява на симптоми от няколко органа/системи се среща още по-рядко. За това всеки такъв случай представлява интерес за клиничната практика.

Такъв е представеният от нас пациент.

## Кратки исторически данни за историята на заболяването в България и Пловдивския регион:

Първият регистриран случай в България датира от далечната 1973 г. Описан е от професор Божко Божков. Приносът на Пловдив не се изчерпва само с факта, че първата диагностицирана пациентка е от близкото до града село Катунца. В екипа от специалисти, който съобщава за този случай е работещият по онова време в УНГ-клиниката и катедрата по УНГ-болести към ВМИ-Пловдив доктор Владимиров. По повод рецидивиращ оток на ларинкса той насочва пациентката към Катедрата по алергология при Медицински факултет-София. Диагнозата се потвърждава след направените в чужбина имунологични изследвания [1]. От този момент нататък се създава регистър към който се добавят все нови и нови случаи от заболяването след генеалогично проучване на фамилията на пациентите и извършване на съответния набор от имунологични изследвания. В наши дни дейността по диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с това заболяване се осъществява от експертните центрове за ред-

ки болести към Медицинските университети в София и Пловдив, както и от работещите по тези проблеми екипи на университетските болници в двата града алерголози и имунолози.

## Материал и методи

Източник на информация са регистрираните в медицинската документация на пациента данни от епикризи, осъществени амбулаторно и в болнични условия хематологични, биохимични и имунологични изследвания, консултации от специалисти алерголози и имунолози, експертни становища от специализирани комисии за провеждане на заместителна терапия при пациенти с имунодефицитни състояния, фотографии от пациента и направени с негово съгласие в болнични условия снимки.

## Представяне на случая

Мъж на 40 години с Наследствен ангиоедем I тип, при който не са установени анамнестични данни за фамилиалност. На лицето не са известни случаи с подобни на неговите отоци при други членове на фамилията. Липсва информация за това дали са осъществявани имунологични изследвания при родствениците на пациента и какви са получените резултати. Заболяването е диагностицирано преди около десет години по повод дебют на болестта с остра атака от ангиоедем на ларинкса. Пристъпът се отключва след понесена травма от пациента. След лечение в УНГ-клиниката на Университетската болница в Пловдив, заболяването е потвърдено с извършения панел от имунологични изследвания. Уточнен е и типът на НАЕ.

Пациентът е включен към регистъра на тази рядка болест и се проследява от специализираните екипи на университетските центрове по редки болести на Университетска болница „Александровска“ – Клиничен център по алергология и от специализираната комисия за работа с НЗОК към Клиника по педиатрия и генетични заболявания за провеждане на заместителна терапия при пациенти с наследствени имунодефицитни състояния към Университетската болница „Свети Георги“ – Пловдив.

Пациентът се проследява в динамика клинично и параклинично. Клиничната изява на атаките от НАЕ са разнообразни. При някои от тях преобладава изолираната локализация на отока в определена област (диаграма 1), в други е налице ангажиране на няколко зони (диаграма 2), и дори комбинирана изява на ангиоедема със симптоми от страна на няколко системи – горни дихателни пътища, кожно-лигавични и абдоменални прояви.

### Осъществени в амбулаторни и стационарни условия диагностични процедури:

**Таблица 1. Хематологични, биохимични и имунологични  
изследвания от 07.2013 г.**

Хематология	Кръвна картина	Биохимия	Имунология
HGB – 143 g/L	Neut.–56.8 %	gluc – 4.7 mmol/l	IgE-RAST rabbit epithelium negative <35 AU/ml
RBC – 4.4 T/L	Lymph.–32.0 %	t.prot – 72.6 g/l	C4 – 0.057 g/l (понижен)
HCT – 43.9	Eos. – 3.4 %	GGT – 29 U/l	C3 – 0.89g/l
MCH – 28.9	Моно–4.8 %	ALP – 65 U/l	C1-INH (Ag) – 0.06 g/l (понижен)
MCV – 94	Vaso – 1.0 %	AST – 30 U/l	C1-INH (F) < 10% (понижен)
WBC- 9.8 G/L		ALT – 32 U/l	CH50 – 9.1 U/ml (понижен)
PLT- 240 G/L		urea – 3.7 mmol/l	
ESR – 14 mm/h		crea – 81.0 mkmol/l	
		UR AC – 317 mkmol/l	

**Таблица 2. Имунологични изследвания от 06.2016 г.**

Показатели	Метод	Резултат	Референтни стойности (за възрастни)
Серумни имуноглобулини			
Tot.IgE	нефелометрия	65.7 IU/ml	0 – 100 IU/ml
Серумен комплемент			
C 3	нефелометрия	1.223 g/l	0,61 – 2,0 g/l
C 4	нефелометрия	0.09 g/l	0,122 – 0,495 g/l
C 1 естеразен инхибитор (Ag)	RID	<0.078 g/l	0.075 – 0.90 g/

**Таблица 3. Кожно-алергични проби със серия indoor и outdoor  
алергени**

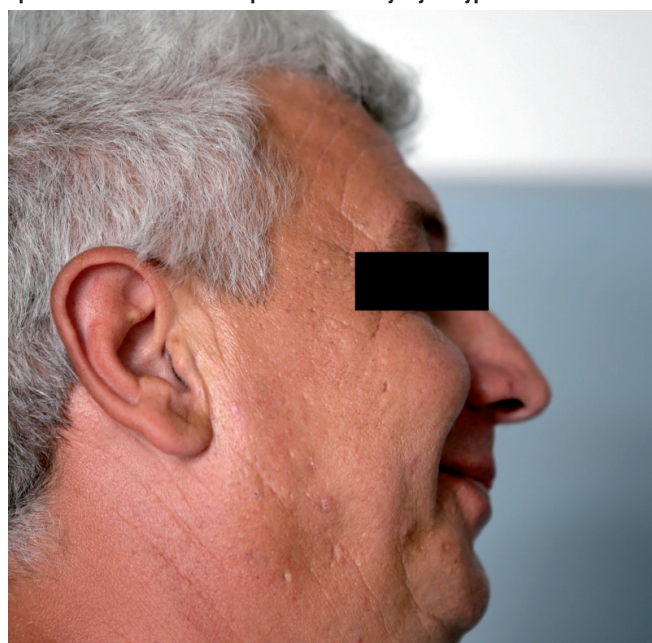
1. Тревѝ	20 мин.	4. Микрокърлежи	20 мин.
688 (5 треви)	/-/ отр.	314 (D. farinae)	/-/ отр.
687 (4 житни)	/-/ отр.	315 (D. pteronissinus)	/-/ отр.
2. Дървета		5. Алергени от животински произход	
696 (Букови)	/-/ отр.	507 (Котка)	/-/ отр.
702 (Брезови)	/-/ отр.	509 (Куче)	/-/ отр.
701 (Върбови)	/-/ отр.	506 (Пух и пера)	/-/ отр.
3. Плевели		6. Контроли	
604 (Амброзия)	/-/ отр.	Позитивна контрола (хистамин)	15/14
605 (Обикновен пелин)	/-/ отр.	Отрицателна контрола	/-/ отр.
665 (Живовлек)	/-/ отр.		
714 (Лободови)	/-/ отр.		

### Обсъждане на случая и заключение

На основание анамнестичните данни, клиничната картина, алергологичния статус, резултатите от проведените параклинични изследвания и представената медицинска документация бе потвърдена диагнозата Наследствен ангиоедем I тип. Алергични механизми на



**Диаграма 1. Епизод от ангиоедем с локализация по горния  
крайник в областта на брахиалната мускулатура**



**Диаграма 2. Ангиоедем по меките тъкани на лицето-предилекция  
по и около ушните миги**



**Диаграма 3. Ангиоедемът във фаза на обратно развитие**

ангиоема в случая не следва да се обсъждат поради негативните резултати от осъществените специализирани алергологични изследвания (нормални нива на общите IgE, кръвните еозинофили и базофили, както и отрицателните резултати от кожно-алергичния тест). Клиничната картина, типът на отоците и осъществените имунологични изследвания при които се установяват трайно понижени нива на C4 фракцията на серумния комплемент, както и ниски нива на C1-естеразния инхибитор са потвърдителни за диагнозата.

На пациента е предписано заместително лечение с рекомбинантен аналог на човешки C1-естеразен инхибитор, уточнени са дозите за прилагането му при пристъп, както и за профилактика на атаките от известните отключващи фактори.

## Дискусия

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е рядко заболяване. За отделните популации честотата му варира от порядъка на 1:50000 до 1:100 000 [2-3, 28]. НАЕ е фенотипен израз на наследствен дефицит на C1-естеразния инхибитор [2]. От описаните в литературата няколко типа преобладаващ е този от тип I при който е налице количествен дефицит на C1-естеразния инхибитор [3-4]. Типът на унаследяване е автосомно-доминантен. Водещ механизъм в патогенезата на заболяването е активирането на протеазите от системата на комплемента. В каскадата от нарушения се включва и каликреин-кининовата система [2-5]. Като последица от действието на вазоактивните фактори се увеличава съдовата пропускливост с развитие на ангиоедем. Клиничната картина на НАЕ е разнообразна. В едни случаи доминира кожно-лигавичната симптоматика, в други-проявите от страна на стомашно-чревния тракт, а понякога се наблюдават и отоци на лигавицата на горните дихателни пътища [2-3]. Понякога ангиоедемът може да се съчетае с уртикария, но за НАЕ този феномен не е толкова типичен, колкото при другите форми на ангионевротичния оток [15-16]. При определяне етиологията на заболяването и отключващите атаките от НАЕ фактори следва да се отчита ролята на редица обстоятелства като прием на медикаменти, инфекции, съпътстващи общи, системни и органоспецифични аутоимунни заболявания и други [14, 18, 19].

Извървеният дълъг път по отношение терапията на пристъпите от НАЕ показва тенденция към преминаване от лечение с прясно замразена плазма към терапия с рекомбинантен аналог на човешки C1-естеразен инхибитор [6-12]. Профилактичното и предекспозиционно третиране на пациентите с НАЕ също бележи напредък – от известните деривати на транексамовата киселина и аме-

ноираните андрозени до интерфероните и протеазните инхибитори [21-27].

За по-ефективни в спешен порядък, особено при овлажняване на острите атаки от заплашващ живота едем на ларинкса се посочват селективните блокери на брадикининовите рецептори [13-16].

Представеният от нас случай е интересен поради :

1. Обстоятелството, че е един от редките случаи регистриран с това заболяване както за България, така и в Пловдивския регион
2. Негативната фамилна анамнеза за НАЕ, явление което при I тип НАЕ се среща рядко
3. Разнообразната клинична изява на пристъпите със съчетание от прояви от страна на различни органи и системи

## Изводи

1. Предвид статута на Наследствения ангиоедем като рядко срещано заболяване, всеки диагностициран случай е ценен, подлежи на регистрация, проследяване и лечение съобразено със съвременните диагностично-терапевтични алгоритми.
2. Изясняването на отключващите атаките фактори е от голямо значение за профилактиката на пристъпите и обезпечаването на по-дълготраен ефективен контрол на болестта.
3. Имунологичните изследвания са водещи при диагностициране на заболяването и определяне на неговия тип.
4. Освен разнообразните по своя характер отключващи пристъпите от НАЕ фактори като травми, медикаменти, инфекции, съпътстващи общи, системни и органоспецифични аутоимунни заболявания, следва да се има предвид и разнообразието в клиничната изява и протичане на болестта.

## Библиография

1. Bozhkov B, Staevska M. Research of Hereditary angioedema (HAE) in Bulgaria conducted by the Department of Allergology at the Medical University of Sofia – Journal of BAKI. Publishers – Face- Sofia, 2008; 51:55
2. Bozhkov B. Immunology. Publishers-ARSO-Sofia, 2000 ; 179:182
3. Dimitrov V. Allergic diseases - principles, diagnosis and treatment. Publishers-ARSO-Sofia, 2000; 171:176
4. Naumova E, Altunkova I. Clinical immunology. Litse-Sofia, 2008; 138:140
5. Tuong LA, Olivieri K, Craig TJ. Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc 2014; 35:250.
6. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111:211.
7. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. Transfusion 2010; 50:354.
8. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. Ann Allergy 1980; 44:299.

9. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334:1630.
10. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38:540.
11. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:513.
12. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. [jean.de.serres@aventis.com](mailto:jean.de.serres@aventis.com). *Transfus Apher Sci* 2003; 29:247.
13. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010; 30:823.
14. Kulthanan, Kanokvalai et al. "Angioedema: Clinical and Etiological Aspects." *Clinical and Developmental Immunology* 2007 (2007): 26438. PMC. Web. 10 Aug. 2015.
15. Leznoff A., Urticaria and angioedema, *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1984 Dec;2(2):272-8.
16. Mathews KP, Urticaria and angioedema, *J Allergy Clin Immunol*. 1983 Jul;72(1):1-17. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;25(1, supplement 2):155-165.
18. Cohen EG, Soliman AM. Changing trends in angioedema. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2001;110(8):701-706.
19. Rees RS, Bergman J, Ramirez-Alexander R. Angioedema associated with lisinopril. *American Journal of Emergency Medicine*. 1992;10(4):321-322.
20. Megerian CA, Arnold JE, Berger M. Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. *Laryngoscope*. 1992;102(3):256-260
21. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147-157.
22. Munch EP, Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. A 6-month placebo controlled trial with follow-up 4 years later. *Allergy*. 1985;40:92-97.
23. Lewis JH. Idiopathic gastric acid hypersecretion: treatment implications for refractory acid/peptic disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5(suppl 1):15-24.
24. Gluszko P, Undas A, Amenta S, Szczeklik A, Schmaier AH. Administration of gamma interferon in human subjects decreases plasminogen activation and fibrinolysis without influencing C1 inhibitor. *J Lab Clin Med*. 1994;123:232-240.
25. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion*. 1995; 35:209-212.
26. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996;334: 1630-1634.
27. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of longterm prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:194-196.
28. Goring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wüthrich B. Hereditary angioedema in the German-speaking region [in German]. *Hautarzt*. 1998;49:114-122.