

Krystyna OBTUŁOWICZ

Zakład Alergologii Klinicznej
i Środowiskowej
Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. med.
Krystyna Obtułowicz

Słowa kluczowe:

- obrzęk naczynioruchowy
- histamina
- IgE

Key words:

- angioedema
- histamine
- IgE

Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie

Obrzęk naczynioruchowy jest obrzękiem głębszych warstw skóry i tkanki podskórnej ze skłonnością do występowania zmian w rejonie oczu i jamy ustnej (ze-spół alergii jamy ustnej). Zwykle nie powoduje świądu i znika do 24-48h. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy często łączy się z pokrzywką, ale może występować także bez niej. Jest IgE zależny lub nie. Najczęściej pojawia się po pokarmach, lekach, iniekcji szczepionki alergenowej, użądleniu. Rozpoznając alergiczny obrzęk naczynioruchowy należy wykluczyć inne schorzenia, w których może występować oraz zaburzenia w układzie dopełniacza. Histamina jest głównym mediatorem alergicznego obrzęku naczynioruchowego. Stąd leki przeciwhistaminowe są istotne w jego leczeniu. Najskuteczniejszym sposobem leczenia jest w nim jednak eliminacja przyczyny indukującej jego powstanie.

Allergic angioedema: pathomechanism, diagnosis and treatment

Angioedema is a swelling of the deeper cutaneous and subcutaneous tissue with a predilection for the periorbital and oral tissues [oral allergy syndrome]. The swelling usually does not itch and resolves over 24-48hrs. Allergic angioedema is frequently associated with urticaria, but both of them may occur independently. It may be IgE related or not. The more common etiologies of allergic angioedema include ingested foods, medications, immunotherapy injections, insect bites or stings. In diagnosis of allergic angioedema should be excluded other medical conditions and complement abnormalities. Histamine is a primary mediator of it and therefore, antihistamine therapy is a mainstay of pharmacologic treatment. The most effective treatment for it is to eliminate the trigger or cause provoking the symptoms.

Obrzęk naczynioruchowy (*angioedema*) to zwykle lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń i przenikaniem białka oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego). Szczególnie łatwo dochodzi do ich tworzenia w miejscach o wiotkiej budowie tkanki skórnej (powieki, wargi, błona śluzowa jamy ustnej).

W podobnym patomechanizmie dochodzi do zmian pokrzywkowych (bąbli i rumieni) jeśli odczyn ma miejsce w powierzchownych warstwach naskórka. Stąd zarówno obrzęk naczynioruchowy jak pokrzywka (*urticaria*) są schorzeniami o podobnym patomechanizmie, w którym do wzrostu przepuszczalności kapilar dochodzi pod wpływem mediatorów zapalnych takich jak histamina, kininy w rejonie objętym odczynem [1-4].

Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka są częstymi schorzeniami w ludzkiej populacji. Pojedynczy epizod napadu obrzęku naczynioruchowego lub pokrzywki występuje u 15-20%.

Przewlekłe nawroty tych dolegliwości (> 6 tygodni) stwierdza się < 5% populacji i zwykle dotyczą one osób w wieku średnim, a zwłaszcza kobiet. Objawy obrzęku naczynioruchowego i pokrzywek mogą występować oddzielnie lub równocześnie [1,4].

W 50% przypadków objawom obrzęku naczynioruchowego towarzyszą zmiany pokrzywkowe (zmiany obrzękowo-pokrzywkowe). W 10% przypadków obrzęk pojawia się sam bez zmian

pokrzywkowych. A w 40% przypadków objawy mają charakter jedynie zmian pokrzywkowych [1,4].

Obrzęk naczynioruchowy stanowi trudny problem kliniczny [5] ze względu na zróżnicowany patomechanizm, trudności z ustaleniem przyczyny i ze względu na zróżnicowaną podatność na leczenie objawowe (np. w HAE, AAE p. dalej).

Przyczyny obrzęku naczynioruchowego i pokrzywek są bardzo różne (tabela I), a wśród nich mamy alergiczny obrzęk naczynioruchowy oraz alergiczne zmiany obrzękowo-pokrzywkowe.

Obrzęk naczynioruchowy może być:

1. napadowy – miejscowy, wędrujący, wielomiejscowy lub uogólniony

2. utrwalony – miejscowy (np. z *Melkerson-Rozenthal*) lub uogólniony (np. hipoalbuminemiczny, z. przeciekania kapilar – leakage syndrom, śluzakowaty).

Alergiczny obrzęk naczynioruchowy (AON) z pokrzywką lub bez niej – najczęściej występuje w postaci ostrych napadów szybko narastających zmian chorobowych utrzymujących się ponad 24-48 h ustępujących po lekach przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidach. Napad taki może wystąpić raz w życiu. Może nawracać – co zależy od działania przyczyny odczynu. Przyczyną jego często jest pokarm, lek lub dodatki do pokarmu.

Alergiczny obrzęk naczynioruchowy (AON) może być IgE zależny i IgE niezależny. Ustalenie przyczyny jest prostsze w ostrych objawach napadu obrzęku niż w postaciach przewlekłych lub nawrotowych.

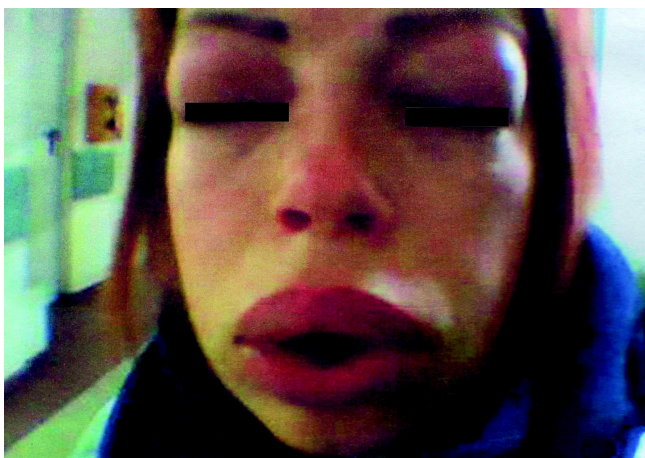
Może towarzyszyć mu świąd zwłaszcza, gdy występuje razem ze zmianami pokrzywkowymi, który jest skutkiem działania histaminy, głównego mediatora naczynioruchowych obrzęków alergicznych.

Adres do korespondencji:

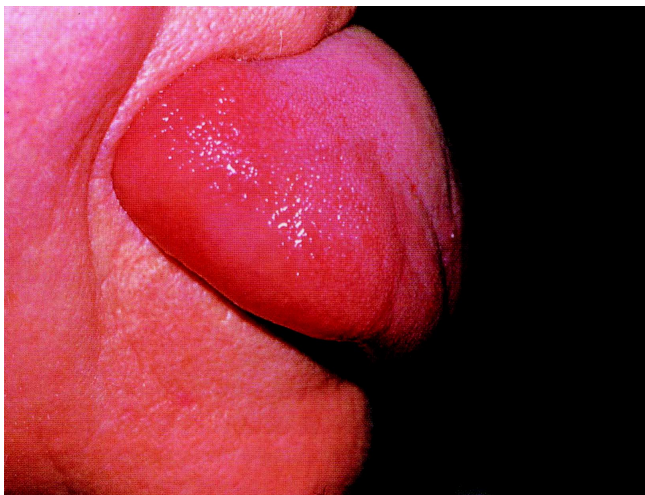
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
Tel./Fax: 12 423 11 22
e-mail: mmobtulo@cyf-kr.edu.pl

Tabela I
Przyczyny obrzęków naczynioruchowych.
The reasons of angioedema.

Obrzęk idiopatyczny przewlekły
Obrzęk alergiczny po lekach, pokarmach, aeroalergenach, użądleniu owadów, po s. małcząsteczkowych
Obrzęk na tle wrodzonego lub nabytego niedoboru esterazy C1 inhibitora
Obrzęk po inhibitorach ACE (angiotensin-converting enzyme)
Obrzęk indukowany czynnikami fizycznymi (słońce, woda, temperatura, ucisk, wibracja)
Obrzęk indukowany infekcją (wirusową, bakteryjną, pasożytniczą, grzybową)
Obrzęk anafilaktyczny (po pokarmach zawierających wysoki poziom amin wazoaktywnych, np. histaminy jak truskawki, pomidory, krewetki lub innych s. chemicznych małcząsteczkowych)
Obrzęk w następstwie degranulacji farmakologicznej komórek tucznych (np. po lekach typu histaminoliberatorów).



Fotografia 1



Fotografia 2

Należy jednak pamiętać, że w rozwoju tego obrzęku mogą brać także udział choć w mniejszym stopniu inne mediatory zapalenia alergicznego takie jak bradykinina, serotonina, leukotrieny, substancja P.

Alergiczny obrzęk naczynioruchowy występuje najczęściej pod postacią obrzęku rejonu twarzy (wargi, powieki, jama ustna, gardło, krtań). Często towarzyszą mu wykwity alergicznej pokrzywki. Może pojawić się w miejscu użądlenia u osób z alergią IgE zależną na jad owada lub w miejscu podania szczepionki alergenowej osobie odczulanej.

Tabela II
Przyczyny alergicznego obrzęku naczynioruchowego.
Causes of allergic angioedema.

1. Pokarm – często objawy zaczynają się nocą, rano osiągając maksimum. Często uczula jajo, ryba, mleko, orzechy, soja, dodatki do pokarmu, orzechy, orzechy ziemne skorupiaki, pszenica.
2. Lek – antybiotyki beta lactamowe, cephalosporyny, zwiotczacze mięśni, leki przeciwbólowe (analgetyki, NSAID), substancje kontrastowe zwłaszcza wysoko-cząsteczkowe, streptokinaza, sulfonamidy, tetracykliny, środki uspokajające, insulina.
3. Infekcja pasożytnicza
4. Infekcja wirusowa, bakteryjna, grzybowa np. infekcja wirusowa wątroby
5. Immunoterapia
6. Użądlenie owada u osoby uczulonej na jad
7. Aeroalergeny np. pyłek roślin (trawa), lateks indukować mogą alergiczny obrzęk kontaktowy – IgE zależny (contact angioedema)

Tabela III
Niealergiczny obrzęk naczynioruchowy - postacie kliniczne.
Nonallergic angioedema – clinical forms.

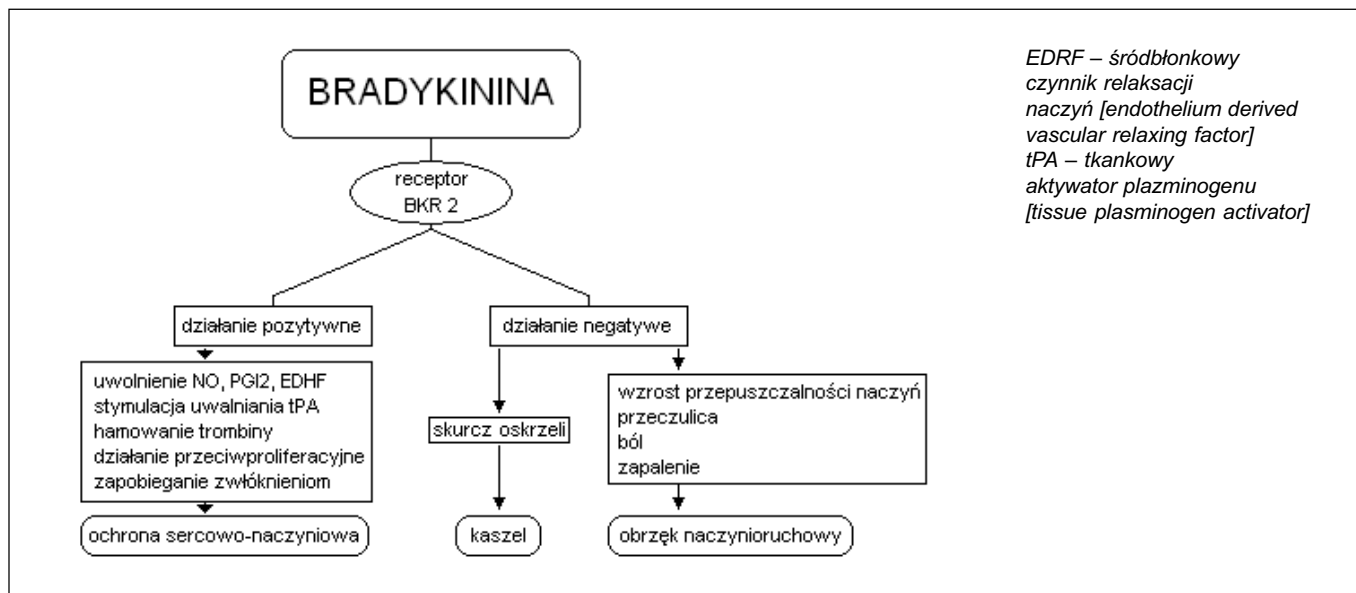
rodzaj obrzęku:	czynniki wywołujące	mediatory	leczenie
idiopatyczny (idiopathic – IAE)	nieznane	nieznane	KS*, adrenalina
pseudoalergiczny	leki	histamina, LT**	KS*, adrenalina
po inhibitorach ACE (renin/angioten. blocker RAE)	inhibitory ACE	bradykinina	C1 inh' lcatibant" DX88"
wrodzony obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE)	niedobór C1inh	bradykinina	"
nabyty obrzęk naczynioruchowy (acquired angioedema – AAE)	niedobór C1inh	bradykinina	"

*KS-glikokortykoidy, ** LT-leukotrieny cysteinylowe, ' C1inh- C1inhibitor , " lcatibant- bloker receptorów B2 bradykininy, ' " DX88:Ecallantide- inhibitor kallikreiny



Fotografia 3

Szczególną postacią alergicznego obrzęku naczynioruchowego jamy ustnej jest zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrom – OAS) występujący często u osób uczulonych na pokarm lub lateks – zwłaszcza u chorych z alergią na pyłek roślin, a szcze-



Rycina 1
Negatywne i pozytywne skutki działania bradykininy u człowieka poprzez receptory BKR-2.
Negative and positive effects of bradykinines in a patient through the receptor BKR-2.

gólnie na pyłek drzew (brzoza). Alergiczny obrzęk naczynioruchowy może wywołać u osoby uczulonej także miejscowy kontakt z lateksem, aeroalergenem (trawy) lub (neomycyna, tiomersal benzalkonium). Należy pamiętać, że alergiczny obrzęk naczynioruchowy może prowadzić do rozwoju uogólnionych objawów anafilaksji w toku naturalnego rozwoju alergii.

W rozpoznaniu alergicznego obrzęku naczynioruchowego istotny jest wywiad, morfologiczne cechy obrzęku i skuteczność leków przeciwalergiczych. Istotne znaczenie mogą mieć testy skórne z substancją odejrzaną o alergizację, testy eliminacyjne i prowokacyjne oraz wykazanie wzrostu w surowicy chorego sIgE dla substancji uczulającej.

Rozpoznanie różnicowe alergicznego obrzęku naczynioruchowego i obrzęku-pokrzywki alergicznej obejmuje wykluczenie istnienia u chorego innych istotnych rodzajów obrzęków naczynioruchowych. Pewne cechy charakterystyczne niealergiczych obrzęków naczynioruchowych, które przedstawiono w tabeli III, istotnie pomocne mogą być w różnicowaniu alergicznego obrzęku naczynioruchowego z niealergicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy często dotyczy tkanki łącznej rejonu oka. Pojawia się w godzinach rannych. Osiąga największe rozmiary do 12h i znika po 24-48 h.

Może pojawić się jako obrzęk języka z/lub bez obturacji dróg oddechowych.

Obrzęk naczynioruchowy z ucisku natychmiastowy i opóźniony (po kilku h) może pojawiać się z pokrzywką u ok.10% osób z objawami pokrzywki idiopatycznej [4].

Obrzęk naczynioruchowy po inhibitorach ACE (kaptopril, enalapril, enalapril, inhibase).

Rozpoznanie jego ułatwiają pewne charakterystyczne cechy:

- miejscem typowym obrzęku są tkanki miękkie jamy ustnej (język – foto) lub gardło;
- może pojawić się po podaniu pierwszej porcji leku lub po wielu latach jego stosowania;
- nie towarzyszą mu zmiany pokrzywkowe;
- obrzęk jest oporny na leczenie: lekami przeciwhistaminowymi, a także glikokortykoidami i adrenaliną.

Obrzęk ten może pojawić się po kilku latach stosowania leku lub po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia (70-100% leczonych tymi lekami ujawnia ten odczyn w pierwszym tygodniu leczenia). Obrzęk po inhibitorach ACE może być przyczyną groźnej dla życia obturacji dróg oddechowych [6,7].

Głównym mediatorem indukującym ten obrzęk jest bradykinina, której poziom wzrasta po inhibitorach ACE wskutek obniżenia poziomu angiotenzyny II rozkładającej bradykininę [7].

Częstość występowania [1,7] tego obrzęku w grupie chorych

stosujących inhibitory ACE ocenia się na 0,1-0,2% (1-2 przypadków na 1000 osób leczonych).

Z tej przyczyny inhibitory ACE są przeciwwskazane u chorych z obrzękiem naczynioruchowym, a zwłaszcza z tym rodzajem obrzęku, w którym kininy stanowią istotne mediatory. Lekooporność tych obrzęków stanowi poważny problem w ich leczeniu doraźnym. Wydaje się, że leki z grupy antagonistów receptorów B2 bradykininy wprowadzane do lecznictwa [Icatibant prod. Jerini] i inhibitory kallikreiny [DX88] mogą w istotny sposób rozwiązać ten problem [7].

Obrzęk wrodzony na tle niedoboru inhibitora C1esterazy (C1INH) – [7-9] (*hereditary angioedema* – HAE) często jest indukowany urazem narasta powoli do 24h i pozostaje 2-3 dni lub dłużej. Znika samoistnie, u 60% chorych w rodzinie występują podobne obrzęki, nie daje świądu, nie towarzyszą mu zmiany pokrzywkowe (u 10% jedynie występuje rumień brzeżny), przeciw-histaminowe, adrenalina, glikokortykoidy są nieskuteczne. Patofizjologia HAE związana jest z niedoborem inhibitora C1esterazy, co jest przyczyną stałego obniżenia u chorego poziomu C4 i obniżenia C3 w napadzie.

Obrzęk naczynioruchowy nabyty [2,5,7]:

(*Acquired angioedema* – AAE)

- objawy kliniczne podobne do HAE;
- obecność u chorego schorzenia myelo-lymphoproliferacyjnego;
- obniżenie poziomu i aktywności C1 inhibitora esterazy.
- obniżenie C1q w płazmie pozwala odróżnić AAE od HAE

Obrzęk naczynioruchowy indukowany urazem, który pozostaje dłużej niż 24-48h sugeruje HAE lub AAE.

Niealergiczne obrzęki polekowe są indukowane lekiem farmakologicznie (pseudoalergia) lub w przebiegu idiosyncrazji (defekt enzymatyczny). Np. obrzęk po dolantynie będący skutkiem farmakologicznej polekowej histaminoliberacji i przykładem obrzęku naczynioruchowego typu pseudoalergicznego.

Obrzęki indukowane czynnikami infekcyjnymi [1] takimi jak:

- infekcje wirusowe (zwłaszcza *Herpes simplex*, *Hepatitis B i C*, mononukleoz, wirusy ackie A i B);
- infekcje bakteryjne (zwłaszcza grzybowe, bakterie obecne ogniskach zapalnych);
- infekcje pasożytnicze (zwłaszcza infekcje: *Ascaris*, *Strongyloides*, *Echinococcus*, *Toxocara*, *Fasciola*, *Filaria*, *Schistosoma*).

Obrzęki indukowane czynnikami infekcyjnymi często są przyczyną pomyłek diagnostycznych. Zwykle o przyczynę obrzęku

podejrzewa się leki stosowane z powodu infekcji i z tej przyczyny często leczy się objawowo sam obrzęk – gdy np. czynnik infekcyjny jest bezobjawowy (ogniska zapalne w zębach, gardle, przewodzie pokarmowym).

Obrzęki te zwykle powodują objawy ostre, łączą się z wykwitami pokrzywkowymi. Mogą być IgE-zależne, a zatem mieć tło alergiczne.

Rozpoznając obrzęk naczynioruchowy alergiczny należy nadto wykluczyć istnienie rzadszych jednostek chorobowych, w których także pojawia się obrzęk naczynioruchowy. Należą do nich:

1. Obrzęko-pokrzywki w przebiegu *urticaria vasculitis* – zmiany pokrzywkowe utrzymują się ponad 24h, mają skłonność do zaczerwienienia i drobnych owrzodzeń, towarzyszą im bóle stawów, czasami wykwity pokrzywki z ucisku, autoimmunizacja, limfoproliferacja, infekcje (mononukleozą, ostre zapalenie wątroby, infekcja grzybowa, pasożytnicza). W biopsji neutrofile jeśli C jest obniżony, limfocyty jeśli C jest w normie [1].

2. Epizodyczny obrzęk naczynioruchowy z eozynofilią [1] episodic angioedema and eosinophilia

Rzadkie schorzenie, często mylone z pokrzywką naczyniową (*urticaria vasculitis*). Charakteryzuje się nawracającym obrzękiem naczynioruchowym z pokrzywką, któremu towarzyszy retencja płynów w ustroju, uogólniony obrzęk, obwodowa eozynofilia i wzrost białek ostrej fazy (wzrost np. OB). Biopsja ujawnia tkankowe nacieki silnie degranulujących eozynofiliów. Objawy ostre trwają 7-10 dni. Skuteczne są glikokortykosteroidy.

3. Zespół przeciekania kapilar: (capillary leak syndrome – CLS)

Ostry stan obrzęku całego ciała spowodowany przeciekaniem białek plazmy przez ściany kapilar. Patomechanizm nie jest w pełni poznany. Obrzęk rozwija się stosunkowo powoli (kilka dni) u 5-10% chorych po przeszczepie szpiku, po podaniu IL2 oraz po operacjach naczyniowych. Postępująca hipowolemia, hypoalbuminemia, anuria prowadzi ostatecznie do wstrząsu.

Kryteria rozpoznawcze: wzrost > 3% masy ciała w ciągu 24h, brak reakcji na furosemid, obrzęk całego ciała (*anasarca*), płyn w jamach ciała (*ascites*, wysięk opłucnowy, osierdziowy). Śmiertelność jest bardzo duża (70-90%).

Często stwierdza się spadek aktywności C1inhibitora oraz wzrost stężenia C4d i C5a będących produktami aktywacji C4 i C5. W pojedynczych przypadkach wykazano skuteczność dożylnego podania wysokich dawek (kilka tysięcy jednostek) C1 inhibitora (Berinert P).

W różnicowaniu obrzęku alergicznego należy także uwzględnić niealergiczne obrzęki lokalne (zespół *Melkerson-Rosenthal*, obrzęk limfatyczny, śluzakowaty, zapalny, pourazowy) i rozlany obrzęk hypoalbuminemiczny, jak i towarzyszące innym różnym schorzeniom wewnętrznym w przebiegu np. autoimmunizacji czy chorób tarczycy.

Leczenie alergicznych obrzęków naczynioruchowych zawsze jest indywidualnie dobrane i uwzględniające przyczynę i zależy od: lokalizacji obrzęku (twarz, szyja, gardło, język, krtań, błona śluzowa narządów), rozmiarów, szybkości rozwoju, podatności na leki.

Zasady leczenia obejmują:

1. usunięcie przyczyny – jeśli to możliwe
2. leczenie doraźne:
 - adrenalina 1/1000 podskórnie (0,3 ml 2-3 razy w odstępie 15 min.)
 - leki przeciwhistaminowe (anty H1) – Clemastin, Hydroxyzyn, Telfast
 - preparaty wapnia
 - glikokortykoiody, np. Dexaven (dożylnie, doustnie w zależności od stanu) (ew. konikotomia)
3. leczenie przewlekłe (w obrzękach nawracających):
 - leki p-histaminowe (indywidualnie dobrane)
 - glikokortykosteroidoterapia (zwykle krótka i niskodawkowa – metypred 8-12 mg dz, encorton 10-15 mg dz)

Piśmiennictwo

1. Allergic Diseases. Diagnosis & Treatment ed. by Ph.Lieberman, JA Anderson, Humana PressTotowa, New Jersey, 1997, 189-204
2. **Obtułowicz K.** Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka. *Alergia Astmalimmunologia* 2002; 7: 101-107
3. **Mygind N, Dahl R, Thestrup-Pedersen K.** Essential Allergy. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław, 1998: 173-182, I wyd. polskie,
4. **Rudzi E.** Pokrzywka w *Alergologia dla dermatologów*. Red. W. Glinski, E. Rudzki, Wyd. Czelej, Lublin, 2002, 319-391
5. **Obtułowicz K.** Obrzęk naczynioruchowy- trudny problem kliniczny. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11: 166-171
6. **Shin B, Lockey RF.** Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema. *Allergy Clin Immunol Int* 2007; 194: 164-166.
7. **Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G.** Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007, 62,8, 842- 856
8. **Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M.** Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora-rejestr krakowski. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005; 21: 23-28.
9. **Obtułowicz K.** Hereditary Angioedema w Polsce. Rozpoznawanie, rejestr krajowy i organizacja leczenia. *AlergologiaImmunologia* 2006; 3/4: 76-77.