

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy - opis dwóch rodzin z oceną leczenia danazolem

ANNA CIEBIADA *, MARIOLA KUBICKA ^{1/}, MAREK L. KOWALSKI ^{1/,2/}

^{1/} Poradnia Immunologii Klinicznej i Reumatologii przy Katedrze Immunologii AM

^{2/} Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej, ul. Mazowiecka 11, 92-215 Łódź

* Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Immunologii Klinicznej

Rzadką przyczyną pierwotnych niedoborów immunologicznych są wrodzone zaburzenia syntezy składników dopełniacza. Najczęstszą postacią zaburzeń funkcji dopełniacza jest niedobór inhibitora dla składnika C1 dopełniacza, manifestujący się klinicznie napadami obrzęku naczynioruchowego (tzw. obrzęk Quinckego).

Celem pracy jest prezentacja dwóch rodzin z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym typu 1 oraz analiza różnorodności objawów klinicznych, ich zależności od aktualnego poziomu inhibitora C-1. Obserwacją objęto pięcioro pacjentów należących do dwóch niespokrewnionych rodzin. Analiza obydwu rodzin wykazała, że istnieją różnice między rodzinami w manifestacji klinicznej objawów: oprócz objawów wspólnych występują objawy „rodzinnie specyficzne”.

Leczenie danazolem powodowało wybitną poprawę kliniczną (zmniejszenie liczby napadów i złagodzenie objawów), mimo niewielkiego wpływu na poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza. Stwierdzono dodatnią korelację między poziomami C1 inhibitora i składnika C4 dopełniacza w przebiegu choroby.

WPROWADZENIE

Pośród grupy niedoborów immunologicznych wrodzone zaburzenia syntezy składników dopełniacza stanowią rzadką ich przyczynę. Znane są, uwarunkowane genetycznie, defekty syntezy wszystkich (poza czynnikiem B) składników dopełniacza i ich białek regulatorowych [1]. W zależności od miejsca przerwania procesu aktywacji dopełniacza występują różne objawy kliniczne. Niedobory te można podzielić na niedobory składników wczesnych i końcowych etapów aktywacji drogi klasycznej dopełniacza oraz na niedobory składników aktywacji drogi alternatywnej. Brak składników wczesnych etapów uniemożliwia uruchomienie drogi klasycznej przy zachowaniu aktywacji dopełniacza drogą alternatywną. Opisywano selektywne niedobory składników C1q, C1s, C1r [1].

Najczęstszą postacią zaburzeń funkcji dopełniacza jest niedobór inhibitora dla składnika C1 dopełniacza manifestujący się klinicznie napadami obrzęku naczynioruchowego (tzw. obrzęk Quinckego). Różnorodne czynniki np.: infekcja lub nawet niewielki uraz, aktywując czynnik Hagemanna, wywołują objawy (napady) stanowiące istotę choroby. Typowy napad charakteryzuje występowanie niebolesnych, nieswędzących obrzęków zajmujących najczęściej twarz lub inne okolice, stawy i kończyny. Reakcja

obrzękowa (będąca wynikiem wzrostu przepuszczalności naczyńkowej) występuje również w obrębie górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. Takie jej umiejscowienie jest przyczyną obturacji dróg oddechowych z dusznością, bólów brzucha, napadów kolki, biegunek [2,3,4,5]. Obrzęki narastają zazwyczaj przez 12 do 36 godzin, a następnie ustępują w przeciągu dwóch-trzech dni. Choroba ujawnia się w dzieciństwie - najczęściej przed 10 r.ż. lub we wczesnej młodości. Choroba występuje rodzinnie [5,6], dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący [7,8,9]. Wyróżnia się dwa typy wrodzonego niedoboru C1 inhibitora. Wskutek niedoboru (typ 1) lub obniżonej aktywności (typ 2) inhibitora C1 dochodzi do нефизjologicznej aktywacji układów dopełniacza (z obniżeniem w surowicy poziomu składników C2 i C4 dopełniacza), fibrynolizy i kininogenezy [2,10]. W wyniku tych procesów dochodzi do tworzenia kininopodobnego fragmentu C2b oraz bradykininy, które wydają się być głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za powstanie objawów klinicznych [7,10,11].

W leczeniu obrzęku naczynioruchowego i profilaktyce napadów stosuje się, obok kwasu epsilon-aminokapronowego, koncentratów inhibitora składnika C1 oraz świeżego mrożonego osocza, syntetyczną pochodną testosteronu o nazwie danazol.

Celem pracy jest prezentacja dwóch rodzin z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym typu I oraz analiza różnorodności objawów klinicznych i ich zależności od aktualnego poziomu inhibitora C-1. Przedstawiamy również wpływ leczenia danazolem na przebieg objawów u tych chorych.

MATERIAŁ I METODY

Obserwacje prowadzono w Poradni Immunologii Klinicznej i Reumatologii Katedry Immunologii Akademii Medycznej w Łodzi w latach 1993-1997.

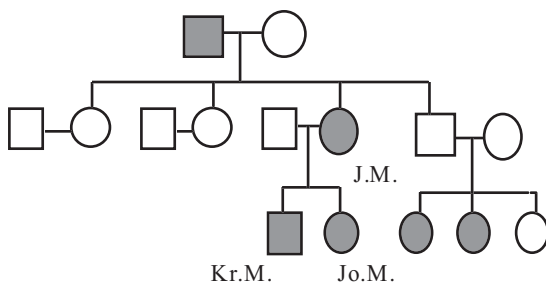
Chorzy należący do dwóch rodzin zgłaszali się do poradni w okresach zaostrzeń choroby, oraz na badania kontrolne. Każdorazowo oceniano ich stan kliniczny oraz określano poziom C-1 inhibitora, oraz składników C-3 i C-4 dopełniacza. Oznaczenia wykonywano metodą immunodyszfuzji radialnej (firmy Behringwerke A.G. Niemcy).

U wszystkich pacjentów leczonych danazolem regularnie (co 4-8 tygodni) kontrolowano poziomy bilirubiny i transaminaz (AspAT, AlAT).

OPIS PRZYPADKÓW

Rodzina I

Na podstawie wywiadu ustalono, że objawy choroby występowały u sześciu członków rodziny, spokrewnionych w sposób przedstawiony na rycinie 1. Troje spośród nich znajduje się pod opieką Poradni Immunologii Klinicznej i Reumatologii.



Ryc. 1. Drzewo genealogiczne rodziny I. Zaciemnione symbole wskazują na członków rodziny mających objawy choroby. Inicjały dotyczą osób będących się pod opieką Poradni Immunologii Klinicznej.

Pacjentka J.M.

U pacjentki J.M., obecnie pięćdziesięcioletniej, pierwszy napad wystąpił we wczesnym dzieciństwie. Od tego czasu napady występowały nieregularnie, ze średnią częstością około 10 razy w roku, o różnych porach dnia. Czynnikiem który najczęściej powodował wystąpienie objawów był wysiłek fizyczny. Często zdarzały się jednak napady, w których pacjentka nie potrafiła określić czynnika

wywołującego. Napady charakteryzowało występowanie obrzęków i zaczerwienienia twarzy, tułowia lub kończyn ustępujących po 2-3 dniach. Często dołączały się bóle brzucha, wymioty, biegunka.

W sierpniu 1996 roku rozpoczęto leczenie danazolem w dawce 200 mg /dobę.

Pacjent Kr.M.

U osiemnastoletniego syna pacjentki J.M. pierwsze objawy wystąpiły również we wczesnym dzieciństwie. Napady miały podobny charakter (obrzęk warg, twarzy, kończyn ustępujący samoistnie lub, przy trwaniu objawów dłużej niż 24 godziny, dołączające się bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka). Występowały jednak z mniejszą częstością (3-4 razy w roku), a czynnikami które najczęściej powodowały ich wystąpienie (oprócz wysiłku fizycznego) były urazy. W czasie występowania objawów pacjent leczony był kwasem epsilon-aminokapronowym z dobrym skutkiem.

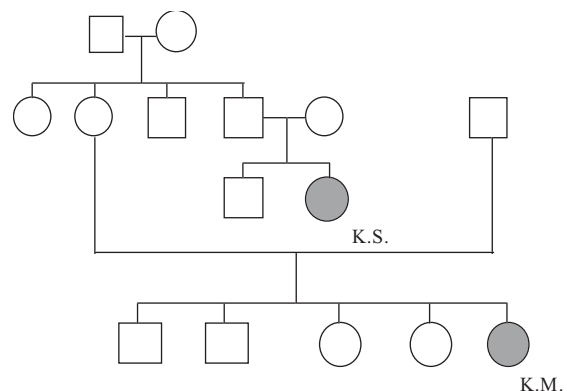
Pacjentka Jo.M.

U dwudziestoletniej córki pacjentki J.M. (pacjentka Jo.M.) pierwszy incydent choroby pojawił się w wieku 4 miesięcy. Następnie napady pojawiały się nieregularnie z częstością około 10 razy w roku, o różnych porach dnia. Czynniki wywołujące były takie same jak u pacjenta Kr.M. (brat), choć czasem nie udawało się ustalić przyczyny zaostrzenia. Oprócz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego występowały ucisk w gardle, obrzęk krtani oraz duszność.

Od lutego 1997 roku pacjentka leczona jest danazolem w dawce 200 mg/dobę.

Rodzina II

U dwóch pacjentek, spokrewnionych w sposób przedstawiony na rycinie 2 wystąpiły objawy obrzęku naczynioruchowego. Od kilku lat znajdują się one pod opieką Poradni.



Ryc. 2. Drzewo genealogiczne rodziny II. Zaciemnione symbole wskazują na członków rodziny mających objawy choroby. Inicjały dotyczą osób będących się pod opieką Poradni Immunologii Klinicznej.

Zebrany wywiad nie ujawnił występowania choroby u innych członków rodziny.

Pacjentka K.S.

U pięćdziesięcioletniej pacjentki K.S. pierwsze objawy obecne były w wieku 15 lat. Kolejny napad pojawił się w 23 roku życia (w 5 miesiącu ciąży). Ataki występowały początkowo z częstością 2-3 razy w roku. Od 39 r.ż. częstość napadów zwiększyła się do 10 w ciągu roku. Występowały one samoistnie o różnych porach dnia. Napad zaczynał się świądem i obrzękiem warg. Kolejne objawy - ucisk w gardle, obrzęk krtani oraz duszność narastały szybko. Z powodu bardzo dużego nasilenia objawów każdy atak wymagał leczenia w warunkach szpitalnych. Z tego powodu od

Omówienie przypadków

Początek i objawy choroby

W pierwszej opisywanej rodzinie objawy pojawiły się wcześniej: u pacjentów Jo.M. i Kr.M. - w okresie niemowlęcym, u pacjentki J.M. - w dzieciństwie. Natomiast u pacjentek należących do drugiej rodziny pierwsze objawy wystąpiły nieco później: w wieku 15 (K.S.) i 24 lat (K.M.).

Wspólnymi dla chorych z obydwu opisywanych rodzin objawami były obrzęki kończyn i twarzy. Pozostałe objawy były różne dla członków obydwu rodzin.

W rodzinie pierwszej głównymi dolegliwościami były wymioty, bóle brzucha, biegunki (tab. I).

Tabela I. Charakterystyka napadów obrzęku naczynioruchowego u badanych chorych

	Wiek w chwili badania	Częstość napadów	Wiek pojawienia się objawów	Czynniki wywołujące	Zajęte układy i narządy	Objawy dominujące
RODZINA I						
J.M.	49	10 w roku	dzieciństwo	samoistnie wysiłek fizyczny	u.pokarmowy twarz, kończyny	bóle brzucha wymioty
Jo.M.	19	10 w roku	4 m.ż.	urazy wysiłek fizyczny	u.pokarmowy twarz drogi oddechowe	bóle brzucha wymioty duszność
Kr..M.	18	3-4 w roku	okres niemowlęcy	urazy	u. pokarmowy kończyny	bóle brzucha wymioty
RODZINA II						
K.S.	54	1-4 w roku	15 r.ż.	samoistnie	u. oddechowy krtani, gardło	duszność
M.K.	57	do 10 w roku	21 r.ż.	samoistnie kurz, detergenty urazy	u.oddechowy gardło, twarz kończyny	duszność

1982 do 1993 roku pacjentka była hospitalizowana 33-krotnie. W roku 1986 przeprowadzono tracheostomię i założono na stałe rurkę tracheostomijną. W październiku 1993 roku u pacjentki rozpoczęto leczenie danazolem w dawce 200 mg/dobę.

Pacjentka K.M.

Druga osoba z omawianej rodziny, pięćdziesięcioletnia pacjentka K. M., pierwszy napad przeżyła w wieku 21 lat a kolejne napady pojawiały się samoistnie lub po urazie, początkowo z częstością 2-3 razy w roku. Na początku lat 90. ich częstość zwiększyła się do 10-12 w roku. Ataki zaczynały się od obrzęku twarzy, warg, gardła. Następnie pojawiał się kaszel oraz duszność. Objawom tym niekiedy towarzyszył świąd i łzawienie powiek. Często po niewielkich urazach kończyn pojawiał się tylko miejscowy obrzęk.

Od stycznia 1995 roku pacjentka leczona jest danazolem w dawce 200 mg/dobę.

Tabela II. Reakcje alergiczne (nadwrażliwości) po lekach, mleku oraz po ukąszeniu owadów błonkoskrzydłych

	REAKCJA PO PODANIU			Reakcja miejscowa po ukąszeniu owadów
	penicylina	salicylany	mleko	
Rodzina I				
J.M.	uczulenie		nudności wymioty biegunka	
Jo.M.			nudności wymioty biegunka	duży obrzęk
Kr.M.			nudności wymioty biegunka	
Rodzina II				
M.K.		bóle brzucha wymioty wysypka		duży obrzęk

Cechą charakterystyczną dla pacjentów z pierwszej rodziny było również występowanie nietolerancji mleka (tab. 2).

U jednej pacjentki (Jo.M.) z pierwszej rodziny, występowały ponadto objawy ze strony układu oddechowego. U chorych z drugiej rodziny dominowały: ucisk w gardle, obrzęk krtani, duszność (tab. 1).

Częstość napadów i czynniki wywołujące

Liczba napadów w ciągu roku wahała się od 2 do 4 (pacjenci Kr.M. i K.M.) do 10 w roku (K.M.,K.S., Jo.M.). Nie miały one związku z porą dnia.

Urazy były czynnikami wywołującymi napad u trojga spośród prezentowanych chorych. Drugim częstym czynnikiem był wysiłek fizyczny - powodował on objawy u dwojga pacjentów. U pacjentki K.M. dolegliwości nasilały się również po kontakcie z kurzem, detergentami (proszek do prania). Części napadów nie udało się powiązać z jakimkolwiek czynnikiem. Zaliczono je do grupy napadów samoistnych. Występowały one u trojga pacjentów (K.S., K.M., J.M.) (tab. 1).

Wyniki leczenia danazolem

W kolejnych miesiącach leczenia u wszystkich chorych uzyskano wybitną poprawę kliniczną. Uzyskana poprawa obejmowała zmniejszenie liczby napadów (z 10 do 1-2 w roku) lub całkowite ustąpienie objawów oraz znaczne ich złagodzenie (napady przebiegały w postaci poronnej np.: niewielkiego obrzęku kończyn, rumienia).

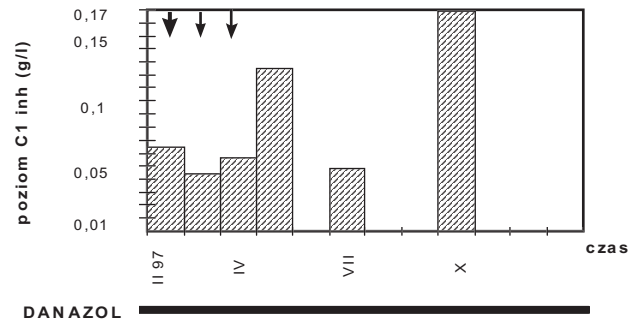
Poziom inhibitora C1 dopełniacza

Dane dotyczące poziomu C1 inhibitora dotyczą tylko okresu po 1993 roku, gdy pacjenci znajdowali się pod opieką Poradni Immunologii Klinicznej i Reumatologii Akademii Medycznej w Łodzi.

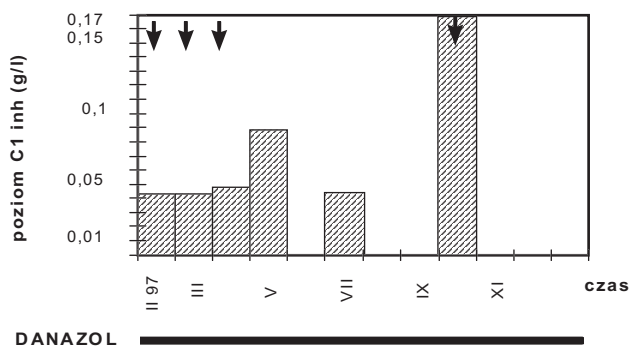
Poziomy inhibitora C1 dopełniacza oznaczane u opisywanych pacjentów przedstawiono na rycinach 3,4,5,6. Przed rozpoczęciem leczenia danazolem poziom tego czynnika u wszystkich pacjentów znajdował się poniżej dolnego zakresu wartości prawidłowych i mieścił się w granicach od 0,043 g/l (pacjentka Jo.M.) do 0,08 g/l (K.M.). Zakres wartości prawidłowych: 0,154-0,338g/l. W przebiegu leczenia zaobserwowano znaczne wahania poziomu C1 inhibitora, choć poziomy były na ogół wyższe niż przed leczeniem, choć rzadko osiągały poziom prawidłowy.

Zależność pomiędzy poziomami C1 inhibitora i składnika C4 dopełniacza

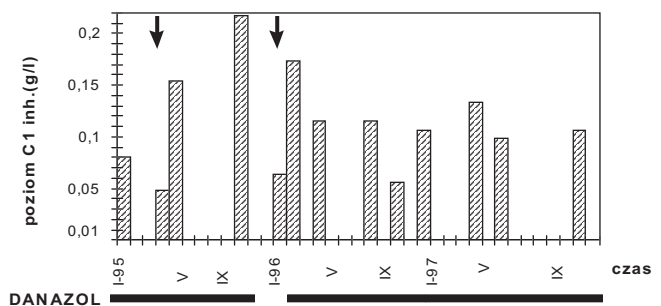
U trzech osób współczynniki korelacji są dodatnie (pacjentka K.M.+0,53, pacjentka K.S.+0,65, pacjentka J.M.+0,67) i wskazują na istnienie dużej



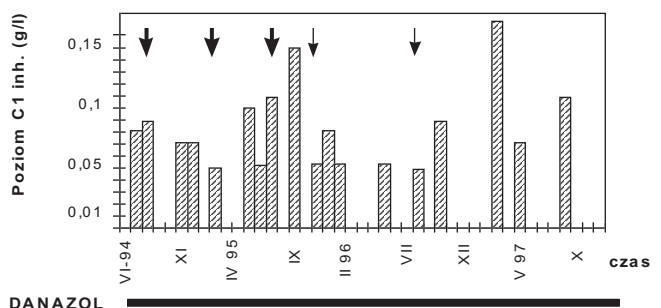
Ryc. 3. Poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza u pacjentki J.M. w okresie od II.1997 roku do X.1997 roku. Współczynnik korelacji: +0,67. Strzałki wskazują okresy zaostrzeń objawów. Grube strzałki pokazują występowanie pełnych napadów, natomiast cienkie - występowanie objawów prodromalnych.



Ryc. 4. Poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza u pacjentki Jo.M. w okresie od II.1997 roku do X.1997 roku. Współczynnik korelacji: -0,22. Oznaczenie strzałkami jak na ryc. 3.



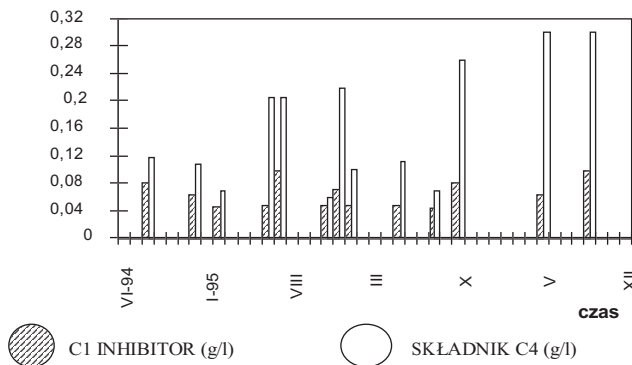
Ryc. 5. Poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza u pacjentki K.M. w okresie od I.1995 roku do XI.1997 roku. Współczynnik korelacji: +0,53. Oznaczenie strzałkami jak na ryc. 3.



Ryc. 6. Poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza u pacjentki K.S. w okresie od VI.1994 roku do IX.1997 roku. Współczynnik korelacji: +0,65. Oznaczenie strzałkami jak na ryc. 3.

zależności między poziomami C1 inhibitora i składnika C4 dopełniacza. Przykładową zależność między poziomami tych składników u pacjentki K.S. przedstawia ryc. 7.

U jednej pacjentki (Jo.M.) nie zaobserwowano takiej zależności.



Ryc. 7. Poziomy inhibitora składnika C1 i składnika C4 dopełniacza u pacjentki K.S. w okresie od VI.1994 roku do IX.1997 roku.

U żadnego z pacjentów nie obserwowano zmian wskaźników wątrobowych w trakcie leczenia danazolem.

DYSKUSJA

Choć wrodzony obrzęk naczyń ruchomy związany z niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza jest schorzeniem stosunkowo rzadkim (występuje u około 0,3 % populacji) wczesne rozpoznanie podłoża choroby ma bardzo ważne znaczenie. Dzięki wprowadzeniu do leczenia preparatów androgenów (danazol, stanazolol) możliwe jest bowiem skuteczne leczenie profilaktyczne zapobiegające lub znacznie redukujące częstość i nasilenie objawów.

U opisywanych przez nas pacjentów przy ustalaniu rozpoznania brano pod uwagę czynniki przedstawione w tabeli 3. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria rozpoznania wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych typu 1. Należą oni do dwóch niespokrewnionych rodzin.

Tabela III. Kryteria rozpoznania wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych typu 1

1	Występowanie charakterystycznych objawów ujawniających się w dzieciństwie lub wczesnej młodości i powtarzających się okresowo.
2	Obecność podobnych objawów wśród członków rodziny
3	Obniżony poziom inhibitora składnika C1 dopełniacza. (Zakres wartości prawidłowych: 0,154-0,338 g/l).
4	Obniżony poziom składnika C4 dopełniacza. (Zakres wartości prawidłowych: 0,197-0,501).

Początek schorzenia wystąpił u nich w różnym okresie: od niemowlęctwa do okresu dojrzałości płciowej (24 r.ż.). Odpowiada to czasowi ujawnienia objawów opisywanemu w literaturze: od 0,5 roku do 24 lat [3,5,6]. Zwraca uwagę zróżnicowany czas wystąpienia pierwszych objawów w rodzinie pierwszej i drugiej co może wskazywać na genetyczne uwarunkowanie początku ujawniania choroby.

W prezentowanej grupie liczba napadów w ciągu roku wahała się od 1 do 10. Nie miały one związku z porą dnia. Podobną częstość napadów opisuje K.Bork i wsp. (12 w roku) [11]. E.W.Nielsen zauważa brak związku napadów z porą doby [7].

Wśród opisywanych przez nas pacjentów urazy i wysiłek fizyczny były głównymi czynnikami wywołującymi ataki. Często jednak nie udało się ustalić czynnika wywołującego napad, co zgodnie jest z doniesieniem K.Bork o występowaniu spontanicznych napadów [2]. Podobne dane dotyczące czynników wywołujących podają inni autorzy, podkreślając jednak większą rolę czynników psychogennych [7,12]. A.Nicholas i wsp. [6] oraz J.Tarun i wsp. [9] zwracają natomiast uwagę na rolę urazów jako czynnika wywołującego co również znajduje potwierdzenie w prezentowanej pracy. Urazy mogą wywoływać ataki przez aktywację czynnika kontaktu. Kodama i wsp [13] wyróżniają nawet dwa typy czynników wywołujących: psycho-humoralne i fizyczno-chemiczne. Brane są pod uwagę również czynniki związane z hormonami np.: przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub ciąża, które mogą pogarszać przebieg choroby [7]. Pacjentki prezentowane w pracy nie przyjmowały środków antykoncepcyjnych, ale u dwóch kobiet doszło do nasilenia objawów w czasie ciąży, co może potwierdzać znaczenie regulacji hormonalnej w wyzwalaniu objawów.

E.W. Nielsen badając 24 spokrewnionych ze sobą chorych zaobserwował rodzinne podobieństwo charakteru występujących dolegliwości. Większość badanych przez niego pacjentów zgłaszała jednak dolegliwości zarówno ze strony układu oddechowego jak i ze strony przewodu pokarmowego. Wśród opisywanych przez nas pacjentów tylko u jednego występowały objawy dotyczące obydwu układów łącznie. Pozostałych pacjentów charakteryzowała „specyficzność rodzinna”. Badając członków jednej rodziny E.W.Nielsen nie miał możliwości dokonania takiej obserwacji [7].

Cięższą postacią wydaje się być postać z zajęciem układu oddechowego, gdzie obrzęk krtani jest najbardziej niebezpiecznym powikłaniem, zagrażającym życiu [8,14]. Postać z zajęciem przewodu pokarmowego może natomiast powodować dolegliwości podobne do „ostrego brzucha” i niekiedy zmusza do eksploratywnej laparotomii [3,9,15].

Badanie poziomu C1 inhibitora jest (obok określania poziomu składnika C4 dopełniacza) jednym podstawowych kryteriów przy rozpoznawaniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu 1 [5,16].

U wszystkich opisywanych pacjentów poziom C1 inhibitora był wyjściowo obniżony poniżej dolnej granicy normy. Po napadach poziom tego czynnika spadał nawet do 20% wartości prawidłowej. Podobnie niskie poziomy C1 inhibitora u chorych z 1 typem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego oraz zaostrzenia objawów którym towarzyszył spadek poziomu C1 inhibitora opisywali inni autorzy [10,11,17,23].

Drugim wskaźnikiem określanym w diagnostyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu 1 jest poziom składnika C4 dopełniacza [5,16]. U chorych prezentowanych w pracy poziom składnika C4 był stale obniżony (również w okresach remisji), rzadko osiągając dolne granice wartości prawidłowych. Wcześniej podobne zjawisko stwierdził Kodama i wsp. [13]. Zjawisko to tłumaczy tym, że nawet w okresie klinicznego zacięcia istnieje pewien stopień aktywacji układów dopełniacza, fibrynolizy i kininogenezy. Współczynniki korelacji pomiędzy poziomami C1 inhibitora i składnika C4 dopełniacza u trojga pacjentów wskazywały na istnienie zależności dużego stopnia między tymi czynnikami w przebiegu choroby. Taką zależność można wytłumaczyć rozpatrując mechanizmy powstawania objawów chorobowych. Nadmierna aktywacja układu dopełniacza przy obniżaniu poziomu C1 inhibitora prowadzi do wyczerpania zasobu jego składników i obniżenia poziomu składnika C4 [6].

W leczeniu ciężkich napadów, stanów zagrażających życiu i krótkoterminowej profilaktyce (np. przedoperacyjnej) stosuje się koncentrat C1 inhibitora oraz świeże mrożone osocze [8,18,19]. Skutecznymi lekami stosowanymi w zapobieganiu napadom u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym są danazol i stanozolol, należące do grupy pochodnych testosteronu [4,10,20,21].

U wszystkich czterech pacjentów, u których rozpoczęto leczenie danazolem uzyskano wybitną poprawę w przebiegu choroby, polegającą na zmniejszeniu częstości i nasilenia napadów.

Warto zauważyć, że mimo leczenia nadal występowały wahania poziomu C1 inhibitora. Jednakże zależność pomiędzy obniżeniem poziomu C1 inhibitora a nasileniem objawów klinicznych nie była wyraźna. U części pacjentów, mimo niskiego

poziomu tego składnika, objawy nie występowały lub miały charakter poronny (np.: niewielki obrzęk kończyny, rumień). Podobne obserwacje zostały przedstawione w pracy K.Obtułowicz i wsp.[22].

W literaturze istnieje zgodność co do skuteczności takiego leczenia [5,10,22], choć niektórzy wskazują, że długotrwała terapia lekami z tej grupy powinna być zarezerwowana dla pacjentów ze szczególnie ciężkim przebiegiem choroby (duża częstość i / lub ciężki przebieg napadów) [18]. Ze względu na potencjalne objawy uboczne zaleca się stosowanie w leczeniu prewencyjnym najniższych skutecznych dawek, co ma minimalizować objawy uboczne [14,18].

Do najczęstszych objawów ubocznych po stosowaniu pochodnych androgenów zalicza się wzrost masy ciała, kurcze mięśni i bóle głowy. Zmiany w libido, zaburzenia miesiączkowania, trądzik, wirylizacja oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych zaliczane są do objawów które występują rzadko. Należy również zwrócić uwagę na możliwość rozwoju nadciśnienia tętniczego [6,11,18,23]. Nasze obserwacje wskazują, że leczenie danazolem jest dobrze tolerowane, a objawy uboczne są minimalne. Podobnie badania Cicardiego [23], obejmujące 70 chorych leczonych w ciągu wielu lat, wykazały rzadkość występowania poważnych objawów ubocznych po leczeniu danazolem. U opisywanych w pracy pacjentów tylko u jednego wystąpiły objawy ściśle związane z rozpoczęciem leczenia danazolem: były to bóle brzucha i wymioty, które jednak ustąpiły w trakcie dalszego leczenia.

U naszych pacjentów stosowaliśmy również najniższe dawki skutecznie zapobiegające napadom. Próby dalszego obniżenia dawek często kończyły się zaostrzeniem objawów choroby. U jednego pacjenta zastosowano z dobrym skutkiem leczenie profilaktyczne z użyciem kwasu epsilon-aminokapronowego, który również jest jednym z opisywanych skutecznych sposobów prewencji napadów [6].

Podkreślić należy, że choć u opisywanych chorych przed przyjęciem ich do naszej Poradni objawy trwały już od lat kilkunastu to tylko w jednym przypadku wdrożone zostało wcześniejsze leczenie danazolem. Nasze obserwacje wskazują, że rozpoznanie niedoboru C1 inhibitora i podjęcie leczenia danazolem umożliwia zahamowanie i / lub złagodzenie objawów choroby.

Piśmiennictwo

- Iwan Roitt: Immunologia: Brema 1996.
- Bork K.: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Der Allgemeinarzt* 1995; 17: 1807-1812.
- Cohen N., Sharon A., Golik A., Zaidenstein R., Modai D.: Hereditary angioneurotic oedema with severe hypovolemic shock. *J. Clin. Gastroenterol.* 1993; 16: 237-9.
- Joris J., Lamy M.: Preoperative preparation and postoperative monitoring of a patient with hereditary angioneurotic oedema. *Ann. Fr. Anaesth-Reanim.* 1986; 5: 312-14.
- Legendre M., Chiche J.F., Molina C., Grouffal C., Betail G.: Respiratory manifestation in hereditary angioneurotic oedema. *Rev. Pneumol. Clin.* 1985; 41: 251-8.
- Nicholas A., Orfan M.D., Kolski G.B.: Angioedema and C1 inhibitor deficiency. *Ann. Aller.* 1992; 69: 167-72.
- Nielsen E.W., Grant J.T., Straume B., Mellbye O.J., Johansen H.T., Mollne T.E.: Hereditary angio-oedema new clinical observations and autoimmune screening, compliment and kallikinin analyses. *J. Int. Med.* 1996; 239: 119-30.
- Nielsen E.W., Kiernline D.F., Aaseth J.: A fatal case of hereditary angioedema. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1995; 10,115: 43-4.
- Shah J.T., Knowles W.O., McGeady S.J.: Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain and ascites. *J. Aller. Clin. Immunol.* 1995; 96: 259-61.
- Al-Abdullah-I.H., Grealley J.: C1 inhibitor-biochemical properties and clinical applications. *Crit. Rev. Immunol.* 1985; 5: 317-30.
- Bork K., G.Witzke.: Long term prophylaxis with C1 inhibitor concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and aquired C1 inhibitor deficiency. *J. Aller. Clin. Immunol.* 1989; 83: 677-682.
- Khalife H., Reithmuller D., Roth P., Koeberle P., Schaal J.P., Maillet R.: Hereditary angioneurotic oedema in gynecology-obstetrics. *Management. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* 1996; 25: 559-67.
- Kodama J., Uchida K., Yoshimura S., Katayama Y., Kushiro H., Yutani C., Sunahashi, Takamiya O., Masumoto Y., Ando Y. i wsp.: Studies of four Japanese families with hereditary angioneurotic oedema: simultaneous activation of plasma protease system nad exogenous triggering stimuli. *Blut.* 1984; 49: 405-18.
- de-Wazires B., Duppond J.L., Hory B., Humbert P., Wendling D., Fest T.: Hereditary angioneurotic oedema: an under estimated medical emergency. A propos of 33 cases. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1995; 122: 11-15.
- Ariga T., Hoshioka A., Kohno Y., Sakamaki T., Matsumoto S.: A *de novo* deletion in the C1 inhibitor gene in a case of sporadic hereditary angioneurotic oedema. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 103-5.
- Laurent J., Lagure G.: Hereditary angioneurotic edema. Recent progress in diagnosis and treatment. Importance of a national registry. *Allerg. Immunol. Paris.* 1991; 23: 5-9.
- Yamato H., Nakashima Y., Ninomiya K., Sakurai S., Kiroiwa A.: A familiar case of hereditary angioneurotic edema in Japan.
- Lagure G., Laurent J., Intrator L., Branellec A., Sobel A.: Prolonged preventive treatment of hereditary angioneurotic oedema with anabolic androgenic steroids. *Presse. Med.* 1986; 1,15(4): 143-7.
- Mohr M., Pollok-Kopp B., Gotze O., Burchardi H.: The use of C1 inhibitor concentrate for short-term preoperative prophylaxis in two patients with hereditary angioedema. *Anaesthetist.* 1996; 45: 626-30.
- Donaldson V.H.: Danazol. *Am. J. Med.* 1989; 83: 49-55.
- Hack C.E., Ogilvie A.C., Eisele B., Eerenberg A.J.M., Wagstaff J., Thijs L.G.: C1 inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Int. Med. Care* 1993; 19: 19-28
- Obtułowicz K., Wajdowicz A., Korpany G., Obtułowicz A.: Steroids in the prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema (HAE) due to esterase inhibitor deficiency. *Int.Rev.Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 3: 163-166.
- Cicardi M., Castelli R., Zingale L.C., 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.

Two families with hereditary angioedema - effectiveness of treatment with danazol

ANNA CIEBIADA, MARIOLA KUBICKA, MAREK L. KOWALSKI

Summary

Hereditary angioedema (HAE) is characterized by recurrent episodes of oedema involving any part of the body resulting from the absence of functional C₁ inhibitor.

The authors present two families with HAE including 6 and 2 affected members, respectively.

A characteristic „family specific” clustering of symptoms were observed in each family.

Treatment with danazol on a chronic basis resulted in significant relief of symptoms in 4 patients. No correlation between clinical improvement and serum C₁ - inhibitor levels was observed, although C₁ - inhibitor levels correlated with serum C₄ levels.