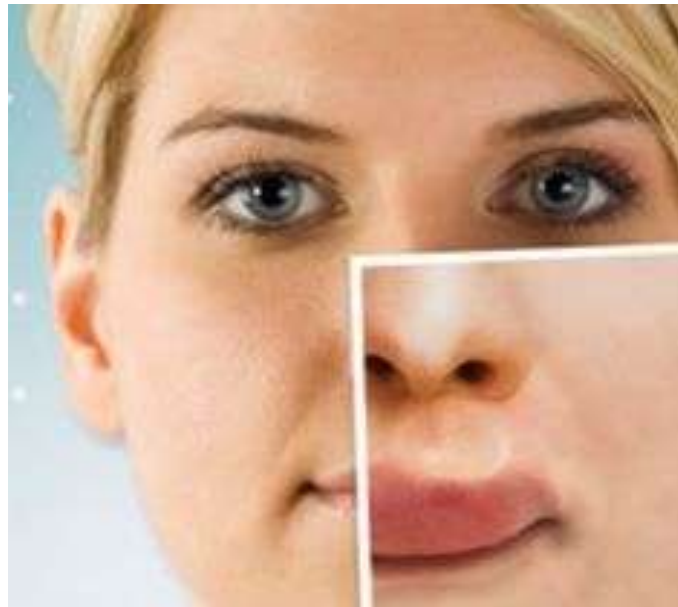


# C1q inhibitora deficīts klīniskajā praksē



VSIA P.Stradiņa KUS  
Klīniskās Imunoloģijas centrs  
dr.med.N.Kurjāne

# Klīniskais gadījums

Paciente L., 1956.g.

**Sūdzības** par recidivējošām zemādas tūskām, kuras atkārtojas pēdējā gada laikā katras divas nedēļas un pielietotā glikokortikoīdu un antihistamīnu terapija uzlabošanas nedod. Tūsķu lokalizācija bija dažāda: lūpas, pleci, rokas (asimetriski), vēders.

**Anamnēze:** Paciente noliedz hroniskās slimības

# Klīniskais gadījums

## Objektīvi:

CT plaušām - norma

CT vēdera dobumam - norma

FGS - bez patoloģijas

Perifērie limfmezgli - nepalpējas

## Konsultācijas:

alergologs - bez patoloģijas

reimatologs - bez patoloģijas

## Laboratoriskie izmeklējumi:

p.a.a. - normā

Olbaltumu elektroforēze: norma

CRO, LDH, RF, TSH, FT4, ALAT :

norma

# Klīniskais gadījums

Nosakāmais rādītājs	Testēšanas metode	Testēšanas rezultāts, %	Testēšanas rezultāts, abs.	Referentais interv./mērv.	Referentais interv.abs.sk.
Leikocītu skaits			5900		
Limfocītu skaits		35	2.6	20-40 %	1.5-3.5
Eozinofīlu skaits		4	0.11	1-5 %	0.1-0.4
Monocītu skaits		5	0.13	2-10 %	0.1-0.6
CD3+	Citofluorimetrija	69	1.79	66-80 %	1.07-1.923
CD4+		41	1.06	35-50 %	0.544-1.076
CD8+		28	0.72	23-38 %	0.390-0.922
CD19+		10	0.26	9-18 %	0.098-0.354
CD16+		11	0.28	8-17 %	0.150-0.466
CD25+		4	0.10	2-5 %	0.037-0.043
IgG	Nefelometrija	10,4		7.0-16.0 g/l	
IgA		1,08		0.7-4.0 g/l	
IgM		<b>5,9</b>		<b>0.4-2.3 g/l</b>	
IgE		18,0		<100	
β2 mikroglobulīns		1,64		<1,9 mg/l	

# Klīniskais gadījums

## Komplementa komponenti:

C3 1,17 g/l (norma 0,9-1,8 ),

C4 **0,05** (0,1-0,4),

anti C1q antivielas 18 (<15 U/ml)

## Citas imūnoloģiskās analīzes:

ANA, ENA, anti ds DNS, antikardioplipīnu antivielas -  
negatīvas

IgA, IgG pret Helikobaktērijas pylori - negatīvs

Specifiskais IgE (pārtikas, inhalācijas) - negatīvs

# Klīniskais gadījums

Sakarā ar aizdomām par hereditāru angioedēmu (klīniskās izpausmes un zems komplementa komponents (**C4 0,04**) analīzes tika nosūtītas uz Beļģiju (Gulbja lab.)

## Rezultāti:

C1q esterāzes inhibitora Ag - **6 mg/dl** (norma 16-27),

C1 esterāzes inhibitora aktivitāte - **55 %** (norma 70-130)

# Klīniskais gadījums

Klīniskā diagnoze: **Hereditāra angioedēma**

Uzsākta terapija ar **Transaminu**, uz kura fona turpināja atkārtoties Kvinkes tūskas reizi mēnesī, arī ar faringo-laringeālu lokalizāciju.

Lai panāktu stabilu remisiju, atkārtotu tūsku profilaksei uzsāk terapiju ar **Danazolu**.

# Klīniskais gadījums

Lietojot Danazolu 200 mg dienā - pacientei pusgadu remisija, pakāpeniski tūskas atkārtojas, daudz rētāk, tomēr- nav stabilas -pilnas remisijas.

Konsīlijā lemts terapijai pievienot **Icatibants** (bradikinīna antagonists).

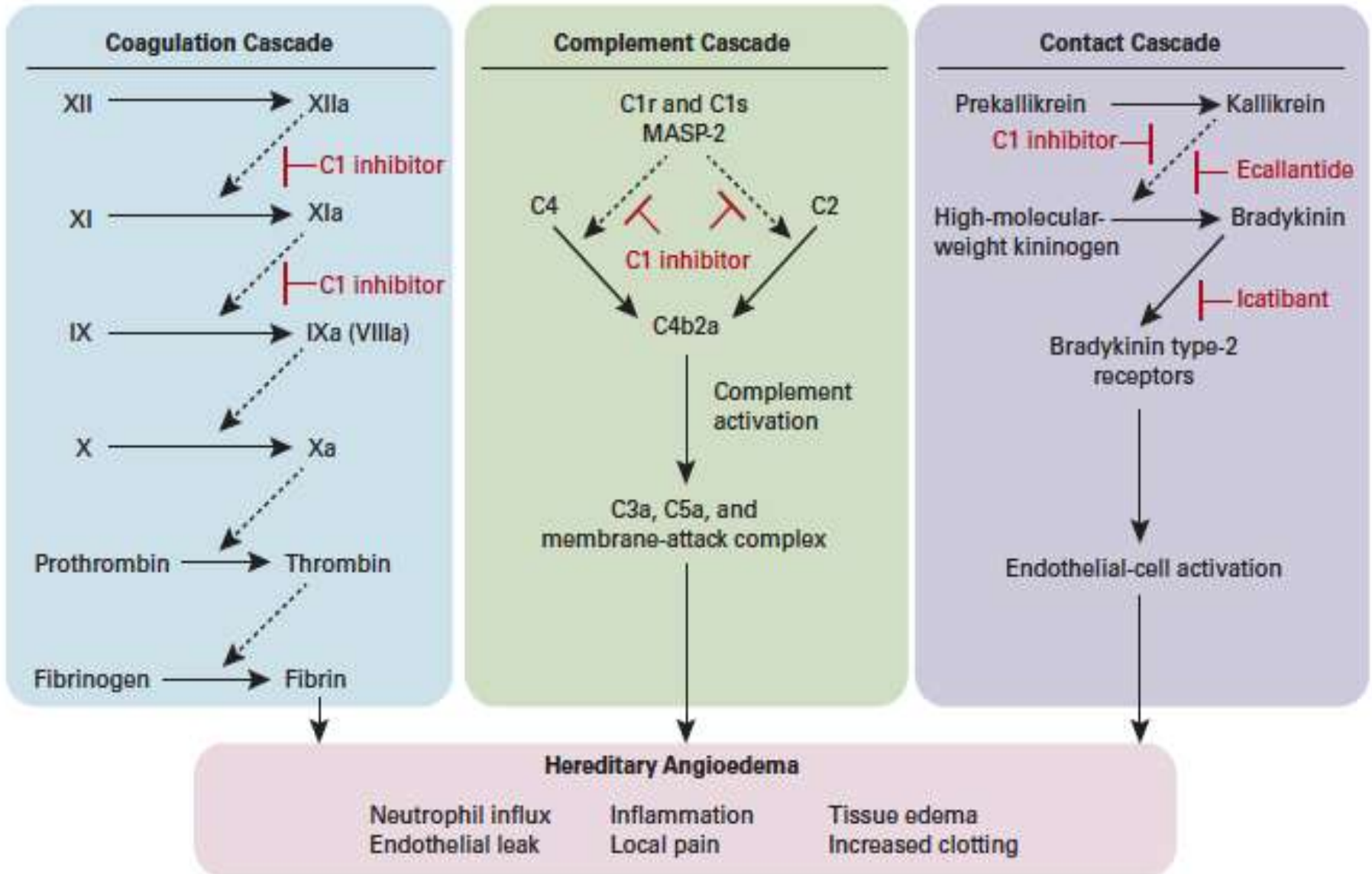


# Klīniskais gadījums

Lietojot Icatibanatu tūsku lēkmes turpinājās.

Konsīlijā lemts mainīt terapiju uz Ruconestu (C1q inhibitoru). Rekomendēta dinamiska novērošana vienu reizi pusgadā lai izvērtētu klīniku (limfoproliferatīvas slimības attīstības iespēju).

# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA



# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

Hereditārā angioedēma (HAE) ir primārs imūndeficīts, kurš izveidojas C1 esterāzes inhibitora deficīta rezultātā. C1 inhibitora deficīts veicina nekontrolētu klasiskās komplementa sistēmas un citu bioķīmisku sistēmu aktivāciju. Kallikreīna un bradikinīna spontānas hiperprodukcijas dēļ izveidojas paaugstināta asinsvadu caurlaidība un tūska.



Slimību izraisa mutācijas SERPING1 un F12 gēnos.

Slimo 1 : 10 000 - 1 : 50 000 populācijā

Pirmo reizi apraksta Oslers 1888. gadā

# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

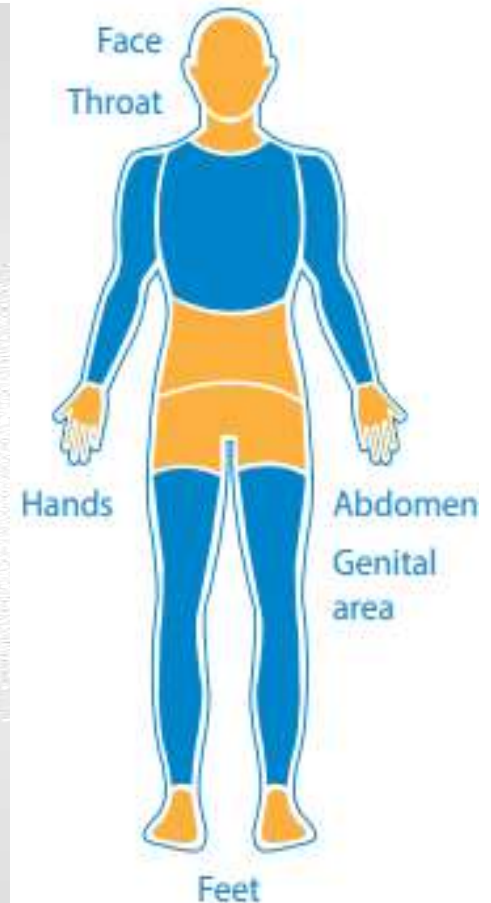
Ir zināmi 3 slimības tipi, kurus atšķir pēc gēnu mutācijas un C1 inhibitora līmeņa asinīs

1. tips ar **samazinātu C1 esterāzes inhibitora daudzumu** (85% gadījumu)
2. tips ar **samazinātu C1 inhibitora aktivitāti, bet normālu vai palielinātu C1 inhibitora daudzumu** (15% gadījumu)
3. tips - **estrogēnasociēta angioedēma** (rodas XII koagulācijas faktora jeb Heigemena faktora gēnu mutācijas dēļ)

# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

Zemādas un zemglotādas mīksto audu tūskas, norobežotas, kas skar rokas, seju, mēli un balseni, kājas, pēdas, zarnas, dzimumorgānus. Bieži pēc zobārstnieciskām procedūrām.

Simptomi sākas **bērnībā** ( 2-3 gadu vecumā) un pastiprinās **pubertātē**, bet var sākties pieaugušajiem. Pieaugušajiem tūskas epizodes sākas bez cēloņa vai pēc traumas, emocionāla stresa, estrogēnu terapijas u.c.



# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

Neārstētiem pacientiem lēkmes var atkārtoties katras 7- 14 dienas vai tikai reizi gadā, un var ilgt līdz 3 dienām  
Dzīvībai bīstama ir **faringolaringeāla angioedēma**.



# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

Lēkmēm parasti ir **prodroma**: slimnieki jūt **tirpšanu**, 1/3 pacientu ir **eritēma**. Tūska attīstās bieži pakāpeniski nākamo 24 h laikā  
Tūska var sākties vienā ķermeņa daļā un izplatīties uz citu  
Abdomināla tūska var radīt **sāpes vēderā**, **sliktu dūšu**, **vemšanu**.  
Zarnu peristaltika bieži ir **novājināta** vai **nav dzirdama**, vērojama  
vēdera priekšējās sienas **muskuļu rezistence**, **ascīts**



# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA











# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA DIAGNOSTIKA

Novēro raksturīgas klīniskās izpausmes ar recidivējošu angioedēmu anamnēzē

**Jāizslēdz alerģija!**

Ģimenes anamnēze ir svarīga, taču 25% mutāciju rodas pirmo reizi

**Seruma komplementa sistēmas komponenti:**

**C4 ↓ ; C3 ir normā - kā efektīvs skrīninga tests -C4**

**C1q inhibitora līmenis asinīs** - apstiprina/noliedz diagnozi, liecina par slimības tipu (Gulbja laboratorijā var noteikt: C1 esterāzes inhibitoru , C1 esterāzes inhibitora aktivitāti)

# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA terapija

Balsenes tūska - neatliekama intubācija + epinefrīna injekcija

**Antihistamīna preparāti un glikokortikoīdi nav efektīvi !**

**Akūtā stāvoklī** - aizstājterapija ar attīrītu C1 inhibitora koncentrātu (Ruconest, Cynrize)) vai plazmas bradikinīna receptora antagonistu (Icatibants) vai kalikreīna inhibitoru (Ekalantīds)

**Svaigi saldēta plazma - akūtā gadījumā!**

Profilaktiskai terapijai: epsilonaminokapronskābe (antifibrinolītiskie preparāti, kavē koagulācijas kaskādi:

Transamīns, parasti bērnu praksē), androgēni (Danazols, Stanazols)

# HEREDITÄRA ANGIOEDĒMA

Drug Class and Name	Usual Adult Dose (Range)	Usual Pediatric Dose (Range)	FDA-Approved for Hereditary Angioedema		Side Effects
			Adults	Children	
<b>17<math>\alpha</math>-Alkylated androgens</b>					
Danazol (Danocrine, Sanofi-Synthelabo)	200 mg/day (100 mg every 3 days–600 mg/day)	50 mg/day (50 mg/wk–200 mg/day)	Yes	No	Common: weight gain, virilization, acne, altered libido, muscle pains and cramps, headaches, depression, fatigue, nausea, constipation, menstrual abnormalities, increase in liver enzymes, hypertension, and alterations in lipid profile Uncommon: decreased growth rate in children, masculinization of the female fetus, cholestatic jaundice, peliosis hepatis, and hepatocellular adenoma
Stanozolol (Winstrol, Winthrop)	2 mg/day (1 mg every 3 days–6 mg/day)	0.5–1 mg/day for children <6 yr; 0.5–2 mg/day for children 6–12 yr	Yes	Yes	
Oxandrolone (Oxandrin, Savient Pharmaceuticals)	10 mg/day (2.5 mg every 3 days–20 mg/day)	0.1 mg/kg/day	No	No	
Methyltestosterone (Android, Valeant Pharmaceuticals)	In men only, 10 mg/day (5 mg every 3 days–30 mg/day)	Not recommended for use in children	No	No	
<b>Antifibrinolytic agents</b>					
Epsilon aminocaproic acid (Amicar, Xanodyne Pharmaceuticals)	2 g thrice daily (1 g twice daily–4 g thrice daily)	0.05 g/kg twice daily (0.025 g/kg twice daily–0.1 g/kg twice daily)	No	No	Common: nausea, vertigo, diarrhea, postural hypotension, fatigue, muscle cramps with increased muscle enzymes Uncommon: thrombosis
Tranexamic acid (Cyklokapron, Pfizer)	1 g twice daily (0.25 g twice daily–1.5 g thrice daily)	20 mg/kg twice daily (10 mg/kg twice daily–25 mg/kg thrice daily)	No	No	

# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

## Der zināt

Provocējošie faktori: angiotenzīnu konvertējoša enzīma inhibitori (ACE inhibitori) un angiotensīna II receptoru antagonisti (sartāni), pretapaugļošanas preparāti (estrogēni), nesteroidie pretiekaisuma preparāti, stress, menstruācija, grūtniecība, trauma, akūtas elpceļu infekcijas



# IEGŪTAS ANGIOEDĒMAS patoģenēze

Palielināts klasiskā komplementa aktivācijas ceļa komponentu un C1 inhibitora patēriņš. To izraisa neoplazmas sintezēti C aktivējoši faktori un antiidiopātisko antivielu-Ig kompleksi, kas veidojas uz B šūnu virsmas. Patoģenēzi saista ar idiopātisku autoantivielu sintēzi, kad autoantivielas specifiski reaģē ar C1 inhibitora aktīvo centru un izraisa tā inaktivāciju.





# HEREDITĀRA ANGIOEDĒMA

## Diferenciālā diagnoze

Alerģija (Kvinkes tūska)

Medikamentu izraisīta angioedēma

Spiediena angioedēma

Idiopātiskā angioedēma

Iegūtā angioedēma:

attīstās parasti

pēc 40 g.v., varbūt kā

prodroma

limfoproliferatīvām

saslimšanām.



# IEGŪTA ANGIOEDĒMA (cēloņi)

- Lymphoma
- CLL
- MGUS
- Myeloma
- W. macroglobulinemia
- Cryoglobulinemia
- Echinococcus granulosus
- Rheumatoid arthritis
- SLE
- AIHA
- Adenocarcinoma of gastric
- Carcinoma of breast, pancreas, bladder, colon, rectum



**Paldies par uzmanību!**