

# Hereditarni angioedem

---

**Mateša, Darija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:495515>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Darija Mateša

HEREDITARNI ANGIOEDEM

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Darija Mateša

HEREDITARNI ANGIOEDEM

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentorica: izv.prof.dr.sc. Tamara Braut, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je \_\_\_\_\_ 2021. na Katedri za otorinolaringologiju

Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Jelena Vukelić, dr. med

2. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr. med.

3. Prof.dr.sc. Srđan Banac, dr. med.

Rad sadrži 30 stranica i 34 literaturna navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Tamari Braut na ukazanome strpljenju, pomoći i brojnim savjetima tijekom pisanja diplomskoga rada. Također, zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, a posebno roditeljima, bratu, sestri i dečku koji su mi pružili veliku potporu tijekom studiranja.

## Popis skraćenica i akronima

HAE hereditarni angioedem

HAEnC1 hereditarni angioedem s normalnom razinom C1 inhibitora

AAE stečeni angioedem

C1-INH C1 inhibitori

ACEi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB blokatori angiotenzinskih receptora

RAAS renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

MASP2 serin proteazu povezanu s proteinima koji vežu manozu

FXII Hegemanov faktor, faktor 12

MAC kompleksi koji napadaju membrane

HMWK kininogen visoke molekularne mase

t-PA tkivni plazminogeni aktivator

BKR2 bradikininski receptor 2

BKR1 bradikininski receptor 1

NO dušični oksid

PGI<sub>2</sub> prostaciklin

EDHF endotelni hiperpolarizirajući čimbenici

SERPING1 gen koji kodira C1 inhibitor

PLG plazminogen

KNG1 kininogen

ANGPT1 angiopoetin 1

MYOF mioferlin

HS3ST6 heparan-sulfat-glukozamin 3-O-sulfotransferaza

MGUS monoklonska gamapatija neodređenog značenja

rhC1-INH rekombinantni C1 inhibitori

PdC1-INH humani C1 inhibitori

FFP svježe smrznuta plazma

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Pregled literature .....	2
3.1. Patofiziologija HAE tip 1 i 2.....	2
3.1.1. Bradikinin.....	4
3.2. Dijagnostika i podvrste .....	5
3.3. Stečeni angioedem (AAE) .....	7
3.4. Epidemiologija hereditarnoga angioedema .....	9
3.5. Prevalencija HAE u Hrvatskoj u 2014. godini.....	10
3.6. Prva hrvatska nacionalna studija.....	11
3.7. Klinička slika.....	12
3.7.1. Provokativni faktori .....	12
3.7.2. Trajanje i učestalost napadaja .....	13
3.7.3. Prodromalni simptomi.....	14
3.7.4. Koža i potkožje.....	15
3.7.5. Abdominalni simptomi .....	15
3.7.6. Laringalni edem .....	16
3.7.7. Ostale manifestacije HAE .....	17
3.8. Terapija.....	18
3.8.1. Terapija akutnih napadaja HAE .....	18
3.8.2. Kratkoročna profilaksa .....	20
3.8.3. Dugoročna profilaksa.....	21
4. Rasprava .....	22
5. Zaključak .....	26
6. Sažetak.....	26
7. Summary.....	28
8. Literatura .....	31
9. Životopis .....	37



# 1. Uvod

Angioedem je edem koji zahvaća površinski dio kože, potkožno tkivo, sluznice i submukoze unutarnjih organa. Uzrokovan je otpuštanjem vazoaktivnih medijatora u potkožne i submukozne venule koji prolazno povećavaju permeabilnost endotela (1).

Angioedem može biti posredovan mastocitima ili bradikininom (1,2).

Kod angioedema posredovanog mastocitima glavni medijator upale je histamin koji se otpušta degranulacijom mastocita te bazofila potaknutom imunoglobulinima E, IgE. Mastocitima posredovan angioedem nastaje u alergijskim reakcijama i češće se sreće kao hitnoća. Brzo nastaje i praćen je urtikarijom i svrbežom, a liječi se antihistaminicima, glukokortikoidima i epinefrinom. Ukoliko pacijent ne reagira na navedenu terapiju, trebamo posumnjati na hereditarni angioedem (HAE), odnosno bradikininom posredovan angioedem (1,2).

Bradikininom posredovan angioedem može biti hereditarni ili nasljedni angioedem, odnosno stečeni angioedem (AAE) koji nastaje zbog primjene određenih lijekova ili zbog limfoproliferativnih, odnosno malignih oboljenja. Ovaj edem nije praćen urtikarijom i pruritusom te sporije nastaje u odnosu na mastocitima posredovani angioedem (3).

Hereditarni angioedem je rijetka autosomno dominantna bolest koja se prezentira recidivirajućim napadajim otoka potkožnog ili podsluzničkog tkiva te rahlog intersticijskog tkiva u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana (1,2). Najčešće su zahvaćeni koža te gastrointestinalni i respiratorni trakt. HAE je životno ugrožavajuće stanje radi mogućnosti nastajanja laringealnog angioedema i posljedične asfiksije, stoga je bitno prepoznati ovo teško

oboljenje na vrijeme kako bi se spriječio letalan ishod i omogućila adekvatna terapija oboljelih u svrhu poboljšanja kvalitete života (4).

## 2. Svrha rada

Svrha rada je proširiti znanje medicinskih djelatnika o hereditarnome angioedemu koji ima znatan utjecaj na kvalitetu života oboljelih, stoga će ovim radom biti prikazane osnovne značajke, podjela, klinička slika, dijagnostika i liječenje HAE.

## 3. Pregled literature

### 3.1. Patofiziologija HAE tip 1 i 2

Hereditarni angioedem je bolest koja je karakterizirana nekontroliranim nakupljanjem bradikinina do kojega dolazi zbog manjka ili disfunkcije C1 inhibitora (1,2).

C1 inhibitor je protein koji pripada porodici inhibitora serinskih proteaza. C1 inhibitori sudjeluju u 4 kaskadna lanca, odnosno u sustavu komplementa, u kininsko-kalikreinskome sustavu, u RAASu, renin angiotenzin aldosteronskome sustavu, i fibrinolitičkome putu.

U sustavu komplementa C1 inhibitor blokira aktivirane C1r, C1s komponente komplementa u klasičnome putu aktivacije komplementa i MASP2, serin proteazu povezanu s proteinima koji vežu manozu, u lektinskome putu aktivacije komplementa. Svojim djelovanjem u sustavu

komplementa C1 inhibitor sprječava pretjeranu proteolizu C4 i C2 komponente komplementa. (4,5) Međutim, kada C1 inhibitora manjka ili je disfunkcionalan, kaskadni lanac se nastavlja, stoga proteolizom C2 i C4 komponente nastaje C3 konvertaza koja djeluje na C3 komponentu čijom aktivacijom nastaje C5 konvertaza. Proteolizom C5 komponente nastaje C5b komponenta komplementa koja uz C6, C7, C8 i C9 komponente stvara komplekse koji napadaju membrane stanica, odnosno stvara MAC (membrane attack complex). MAC kompleksi napadaju membrane stanica koje žele uništiti i posljedično tomu nastaju edemi.

U kininsko-kalikeinskome sustavu, kontaktnome sustavu, C1 inhibitori blokiraju aktivirane FXIIa i FXIa čime sprječavaju aktivaciju FIXa i FXa te posljedično i nastanak tromba. Osim što sudjeluje u koagulaciji krvi, kontaktni sustav sudjeluje i u kontroli krvnog tlaka i prijenosu boli (7). U kininsko-kalikeinskome sustavu C1 inhibitori inaktiviraju oko 90% faktora XIIa koji svojim djelovanjem aktivira prekalikrein. Aktivacijom prekalikreina nastaje kalikrein, proteza koja potiče aktivaciju visoko molekularnoga kininogena (HMWK) nakon čijeg cijepanja nastaje bradikinin (7).

C1 inhibitori su uključeni i u fibrinolitički sustav gdje blokiraju djelovanje plazminogena i plazmina. Kod oboljelih od tipa 1 ili 2 dolazi do pojačane fibrinolize u remisiji ili ataci HAE zbog manjka ili disfunkcije C1 inhibitora. Smatra se da C1 inhibitori blokirajući djelovanje t-PA i FXII, posljedično blokiraju nastanak plazmina i stvaranje proizvoda razgradnje fibrinogena i fibrina zato što se smanji broj aktivnoga plazmina koji bi razgradio fibrin. Zbog manjka ili disfunkcije C1 inhibitora, djelovanje plazmina nije inhibirano i on djelovanjem na prekalikrein sudjeluje u stvaranju viška bradikinina.

Povišene koncentracije bradikinina se u plazmi mogu naći kod osoba koje u terapiji imaju ACE inhibitore. ACEi inhibiraju djelovanje angiotenzin konverteaze (ACE) koja razgrađuje bradikinin

uz karboksipeptidazu N i aminopeptidazu P. Osim kod primjene ACEi, razina bradikina se povećava i kod primjene antagonista angiotenzinskih receptora (ARB) koji neizravno blokiraju ACE (6).

Ono što je zajedničko sva četiri kaskadna puta u kojima sudjeluje C1 inhibitor je to da manjkom ili disfunkcijom istoga nastaje višak bradikina.

### 3.1.1. Bradikinin

Bradikinin je glavni medijator nastanka edema u osoba oboljelih od hereditarnoga angioedema. Bradikinin je peptid koji ima snažno lokalno vazodilatativno djelovanje i bronhokonstriktorno djelovanje. Također, djelujući na glatku muskulaturu u nekih pojedinaca izaziva kolike i bolnost abdomena. Bradikinin djeluje parakrino aktivirajući susjedne bradikinin 2 receptore, BKR2 receptore, na endotelnim stanicama krvnih žila. Djelujući na BKR2 receptore uzrokuje oslobađanje prostaciklina (PGI<sub>2</sub>), dušičnog oksida (NO) i endotelnih čimbenika hiperpolarizacije (EDHF) te oslobađanje tkivnog aktivatora plazminogena i na taj način ostvaruje svoje vazodilatativno djelovanje (5,6).

Svoje bronhokonstriktorno djelovanje ostvaruje djelujući na glatku muskulaturu bronha te se smatra da je njegovo nakupljanje prilikom primjene ACE inhibitora odgovorno za nastanak suhog kašlja kao nuspojave primjene lijekova te skupine (6,7).

Također, bradikinin se povezuje s nastankom oštećenja tkiva i upalom, s hiperemijom, curenjem proteina plazme te respcijom kosti induciranom upalom. Direktnim djelovanjem na BKR2 receptore na primarnim nemijeliniziranim osjetnim neuronima sudjeluje u stvaranju

boli. (7) Dok se B2 receptori konstitutivno nalaze na stanicama krvnih žila, bradikinski receptori 1 se izražavaju tek nakon upalnih odgovora. Uloga bradikinskih receptora 1 još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da sudjeluju u patogenezi simptoma HAE (1,4).

### 3.2. Dijagnostika i podvrste

Kako bi se otkrio uzrok nastanka angioedema bitno je razlikovati obilježja mastocitima posredovanog angioedema i bradikininom posredovanog angioedema. Također, moraju se isključiti drugi mogući uzroci nastanka edema poput infekcija, tumora, angioedema sa stečenim manjkom C1 inhibitora, angioedema uzrokovanog lijekovima i idiopatski angioedem (7,8,9).

Na hereditarni angioedem trebalo bi posumnjati ako je pozitivna obiteljska anamneza, ako edem nije praćen urtikarijom, prve atake edema su se javile u djetinjstvu ili adolescenciji, ako se osoba žali na ponavljajuće napadaje jake boli u abdomenu, na edeme gornjega dišnog puta te ako se stanje pacijenta ne poboljša nakon administracije antihistaminika, kortikosteroida ili epinefrina. Također, kako bi se isključili drugi potencijalni uzroci nastanka boli u abdomenu i pratećih znakova, mogu se koristiti slikovne dijagnostičke metode poput ultrasonografije (7,8,9).

Pošto je bradikinin glavni medijator nastanka HAE, najočitijim načinom dijagnosticiranja istoga činilo se mjerenje razine bradikinina u plazmi. Međutim, određivanje razine bradikinina u plazmi je tehnički zahtjevno i dugotrajno te čak i ako je dobro izvedeno, nije praktično, dok je određivanje razine C4 komponente komplementa i razine te funkcionalnosti C1 inhibitora

jednostavnije, stoga je ono potrebno napraviti kod svih pacijenata sa sumnjom na HAE tip 1 ili 2 (1,4,5,7).

Ukoliko laboratorijski nalazi pokazu snižene koncentracije C4 komponente komplementa, C1-INH i njegovu smanjenu funkcionalnost, testove treba ponoviti za mjesec do tri mjeseca kako bi se postavila konačna dijagnoza, a potrebno ih je ponoviti i tijekom sljedećega napadaja ukoliko su rezultati prethodno bili unutar referentnih vrijednosti. Koncentracija C4 u ataci angioedema je u većini slučajeva snižena, no u 10% napadaja može biti normalna i zato više normalna razina C4 nije dovoljna za isključivanje HAE. Rezultati testova mogu biti lažno negativni i kod osoba koje u terapiji koriste anabolne steroide (1,4,7). Kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati, mogu se određivati koncentracije aktivacijskog produkta C4d. Ukoliko su koncentracije C3 i C4 komponente komplementa normalne, ne radi se o angioedemu koji je posredovan patološkim zbivanjem poremećaja aktivnosti komplementa (1,3,4).

Temeljem laboratorijskih nalaza HAE možemo podijeliti na HAE s nedostatkom C1 inhibitora ili na HAE s normalnom razinom C1 inhibitora (1).

HAE s nedostatkom C1 inhibitora dijelimo na tip I HAE, HAE s niskom razinom C1 inhibitora i na tip II, HAE s disfunkcijom C1 inhibitora. (1,8) Iako se najčešće radi o autosomno dominantnome poremećaju (75%), u četvrtine oboljelih susrećemo se sa „*de novo*“ mutacijama te negativnom obiteljskom anamnezom (9).

Oko 85% ljudi koji imaju nedostatak C1 inhibitora boluje od tipa I HAE, a 15% od tipa II HAE. (1,7,8) Oba tipa HAE nastaju mutacijama SERPING1 gena koji se nalazi na 11. kromosomu u regiji p11-q13. Pošto je HAE autosomno dominantno oboljenje, potomstvo oboljelih ima 50% šanse da naslijedi mutirani gen, a osobe koje imaju dijagnozu hereditarnoga angioedema su

heterozigoti s jednim abnormalnim genom i jednim normalnim genom za C1 inhibitor koji nije dostatan da bi se stvorilo dovoljno C1 inhibitora i postigla homeostaza (1,4,8).

Mutacije gena za C1 inhibitor u oboljelih od tipa I HAE mogu biti velike delecije ili duplikacije, male insercije ili delecije te promjena samo jedne baze, osobito citozina i gvanina, a mutacije u oboljelih od tipa II HAE su točkaste mutacije unutar reaktivne petlje C1 inhibitora (1,3,4).

Osim mutacija SERPING1 gena, pronađene su mutacije gena koji sudjeluju u metabolizmu bradikina, a uzrok su HAE tipa 3 s normalnom razinom C1-INH. Mutacije u genima koji kodiraju faktor XII (HAE-FXII), plazminogen (PLG-HAE), visokomolekularni kininogen (KNG1-HAE), angiopoetin 1 (ANGPT1-HAE), mioferlin (MYOF-HAE) te mutacije gena za heparan-sulfat-glukozamin 3-O-sulfotransferazu (HS3ST6) su neke od tih mutacija, no još uvijek postoje oboljeli od HAE čiji uzrok se ne zna (HAE-U) (1,5).

Danas je poznato više od 700 mutacija gena koje su uzrok HAE, stoga je jedan od načina dijagnosticiranja HAE genetsko testiranje. Međutim, genetsko testiranje je još uvijek vrlo skupo te se nadamo da će s vremenom razvijanjem novih tehnika sekvencioniranja genoma ono postati dostupnije. Genetskim testiranjem ne možemo predvidjeti razvoj bolesti jer isti genotipovi mogu imati različitu kliničku sliku, no ono je poželjno napraviti kao „*screening*“ u što ranijoj dobi kod potomstva osoba oboljelih od HAE kako bi se omogućio što raniji početak prevencije, odnosno liječenja simptoma bolesti (1,4,5).

### 3.3. Stečeni angioedem (AAE)

Osim što manjak C1 inhibitora može nastati zbog mutacija u genima koji ga kodiraju, može nastati i zbog terapije određenim lijekovima, zbog autoimunih bolesti ili mu se podlozi mogu

nalaziti maligna oboljenja, odnosno nastaje zbog povećanog katabolizma ili inaktivacije C1 inhibitora (2).

Lijekovi čija upotreba može potaknuti razvoj angioedema su ACE inhibitori i oralni kontraceptivi te hormonska nadomjesna terapija estrogenima (5).

Angiotenzin konvertaza, kinaza II, osim što sudjeluje u pretvorbi angiotenzina 1 u angiotenzin 2, sudjeluje i u razgradnji bradikinina. Djelovanjem ACEi (lizinopril, ramipril, enalapril) će se povećati razina bradikinina koji će posljedično uzrokovati vazodilataciju i edem u onih genetski predisponiranih za razvoj angioedema (6). Pacijenti koji razviju angioedem tijekom terapije ACEi mogu imati urođeno ili stečeno oštećenje aktivnosti karboksipeptidaze N, kinaze I, jer i ona sudjeluje u razgradnji bradikina uz ACE i aminopeptidazu P (2).

Stečeni angioedem (AAE) nastao primjenom ACEi je bradikinom posredovan angioedem koji najčešće susrećemo. Javlja se u 0,1% do 0,5% slučajeva tijekom primjene terapije, a do pojave edema dolazi već u prvome tjednu primjene lijeka u većine oboljelih, no edem može nastati i tek nakon 2 do 3 godine. Jedna od zanimljivosti je da je gastrointestinalni trakt češće bio zahvaćen u žena koje su razvile angioedem tijekom primjene ACEi, a uočeno je i da su laringealne atake rjeđe u oboljelih od AAE, nego kod oboljelih od HAE (2). Također, pregledom literature dokumentirano je kako su Afroamerikanci podložniji nastanku angioedema tijekom primjene ACEi zbog nižih razina bradikinina u tijelu i povećane senzitivnosti na promjenu razine bradikinina u tijelu u odnosu na ostale etničke skupine (10).

Osim lijekova, određena oboljenja vezuju se uz pojavnost AAE. Najčešće se radi o limfomima i B stanično limfoproliferativnim bolestima poput monoklonske gamapatije neodređenog značenja (MGUS) ili non-Hodgkin limfoma od kojih je najučestalija podvrsta B-stanični limfom marginalne zone slezene. Stečeni manjak C1-INH se zna pojaviti i prije ispoljavanja znakova



drugih bolesti što ističe važnost ranog otkrivanja ovoga poremećaja jer može pobuditi sumnju i nagnuti nas da dijagnozu nastavimo u pravome smjeru (11).

U patofiziologiji tih bolesti glavnu ulogu mogu igrati ant-C1INH antitijela ukoliko su prisutna te imunokompleksi koji nastaju spajanjem antitijela s antigenima B stanica i tako aktiviraju sustav komplementa te povećavaju potrošnju C1-INH i dovode do nastanka angioedema (11).

Pošto se C1 inhibitor pretjerano troši, od dijagnostičkog značaja je određivanje razine C1q komponente komplementa koja je u oboljelih od AAE smanjena, dok je kod oboljelih od HAE normalna (7,12). Dijagnozu bolesti dodatno olakšava i činjenica da se AAE u čak 90% pacijenata razvija nakon četrdesete godine života. Od značaja je i podatak da je tijekom egzacerbacije AAE abdomen bio zahvaćen u manje od 50% napadaja, dok je kod oboljelih od HAE abdomen bio zahvaćen u više od 80% napadaja (10).

### 3.4. Epidemiologija hereditarnoga angioedema

Smatra se da od hereditarnoga angioedema boluje 1:50 000 do 1:100 000 ljudi u svijetu, no točna prevalencija bolesti nije poznata. Napredak znanosti i nova saznanja o uzroku i nastanku bolesti su olakšala dijagnosticiranje oboljelih od HAE (1,13).

Po istraživanju iz 2000. godine provedenom u Norveškoj prevalencija HAE bila je 1.75 na 100 000 stanovnika, dok je 2005. godine u Španjolskoj utvrđena prevalencija od 1.09 na 100 000 stanovnika. Međutim, zbog mogućnosti postavljanja krive dijagnoze i rijetkoj pojavnosti ove bolesti te samim time i nepravovremenim prepoznavanjem iste, stvarna prevalencija

hereditarnoga angioedema u nekoj populaciji bi mogla biti veća od trenutno pretpostavljene (13).

Za razliku od tipa 1 i 2, tip 3 HAE je rjeđi, a njegova prevalencija je nepoznata budući da se i dalje otkrivaju nove mutacije gena ovog izuzetno rijetkog podtipa (13). Penetrantnost gena koji uzrokuju HAE tip 3 puno je manja u odnosu na penetrantnost gena koji uzrokuju tip 1 ili 2, također, od HAE tipa 3 češće obolijevaju žene dok su muškarci česti asimptomatski prenosioci (13).

### 3.5. Prevalencija HAE u Hrvatskoj u 2014. godini

Jedini dostupni podaci o prevalenciji HAE u Hrvatskoj su podaci iz 2014. godine. Prvi slučajevi oboljelih od hereditarnoga angioedema u Hrvatskoj bilježe se u osamdesetim godinama prošloga stoljeća. Na Malome Lošinju 1987. utvrđeno je da u pet generacija jedne obitelji, 22 člana, od 71 člana ukupno, bolovalo od hereditarnoga angioedema, a pet ih je umrlo od asfiksije uzrokovane laringealnim edemom. U Rijeci je HAE dijagnosticiran šest članova jedne obitelji, u Bribiru je, također, HAE dijagnosticiran šest članova jedne obitelji od kojih je jedno umrlo zbog asfiksije do 2014. godine (8).

Sveukupno do 2014. godine na području Primorsko-goranske županije bilo je 34 oboljelih od hereditarnoga angioedema. Na području Istre bilo je pet oboljelih od HAE, a isti broj oboljelih je tada zabilježen i u Zadarskoj županiji. Na području Zagreba bilo je 20 oboljelih, a na području Šibensko-kninske i Splitsko-dalamtinske nalazilo se do 2014. godine 15 oboljelih (8).

### 3.6.Prva hrvatska nacionalna studija

Prva hrvatska nacionalna studija kojom se htjelo utvrditi koliko pedijatrijske populacije boluje od HAE s nedostatkom C1 inhibitora objavljena je 2019. godine.

Istraživanje se provodilo tijekom 4 godine, od 2012. godine do 2016. godine, u pet zdravstvenih ustanova, u KBC Split, KBC Osijek, KBC Sestre Milosrdnice, KB Merkur i OB Šibenik. Osobama s pozitivnom obiteljskom anamnezom mjerena je serumska koncentracija te funkcionalnost C1 inhibitora i serumska koncentracija C4 komponente komplementa. Ukoliko je funkcionalnost C1 inhibitora bila manja ili jednaka 40% od njegove normalne vrijednosti, smatralo se da je funkcionalnost C1 inhibitora bila smanjena (1,2,4).

Istraživanjem je devetero djece iz 18 obitelji dijagnosticiran HAE tip 1. Djeca su bila dobi od 0 do 16 godina, te od njih devet, četvero je bilo asimptomatsko. U simptomatskih pacijenata edem je najčešće bio lokaliziran periferno, u 55% slučajeva, zatim u 33% slučajeva je zahvaćao lice, a manjim djelom je zahvaćao gastrointestinalne organe ili tkivo dušnika (14).

Po smjernicama iz 2014. godine, preporuka je da se koncentracije C4 i C1-INH te njegova funkcionalnost ne mjere prije navršenih dvanaest mjeseci starosti jer komponente komplementa rastu tijekom prve godine i rezultati laboratorijskih testova bi mogli biti lažno pozitivni (8,14). Međutim, zaključak studije je da se svoj novorođenčadi iz obitelji s pozitivnom obiteljskom anamnezom preporuča napraviti genetičko testiranje u svrhu probira kako bi se na vrijeme otkrili asimptomatski slučajevi. Navedeno je važno pošto nije moguće predvidjeti kada će se javiti prva ataka u takvih osoba koja može rezultirati fatalnim ishodom (14).

### 3.7. Klinička slika

U većine osoba se angioedem javlja u djetinjstvu ili adolescentnoj dobi, a kod manjine u prvoj godini života ili u odrasloj dobi. Jedna trećina osoba s HAE tip 1 ili 2 razvije simptome do pete godine života, a većina ih razvije do dvadesete godine dok oko 4% oboljelih prvi napadaj doživi nakon četrdesete godine života (1,15,16).

Smatra se da je raniji početak simptoma povezan s težom kliničkom slikom bolesti, a nakon pojave prvih simptoma, bolest ostaje prisutna tijekom cijeloga života i to s malo asimptomatskih perioda (1,16).

#### 3.7.1. Provokativni faktori

Većina edema nastaje spontano, no poznati su neki provokativni faktori koji mogu potaknuti nastanak edema. Provokativni faktori mogu imati različit učinak kod oboljelih od HAE te što je jednome oboljelome provokativni faktor, drugome ne mora biti. Važno je uočiti povezanost nekih provokativnih faktora s pojavom edema kako bi ih se moglo prevenirati (1,17,18).

Fizičke traume poput operativnih ili stomatoloških zahvata mogu biti provokativni faktori nastanka HAE. Zabilježeno je da je edem u nekih pojedinaca nastao nakon nošenja težih predmeta, nakon vrtlarstva, bicikliranja, jahanja i sličnih aktivnosti, odnosno nakon izlaganja fizičkim naporima. U nekih oboljelih su edemi zabilježeni nakon dužeg stajanja, hodanja ili sjedenja, nakon izloženost hladnoći, kontakta s kemikalijama te nakon infekcija ili velike razine psihološkog stresa (1,2,19).

Kao što neki lijekovi mogu uzrokovati AAE, isti mogu pogoršati atake HAE, a u navedene spadaju oralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija u žena te ACE inhibitori (5). Osim egzogeno uzrokovanih promjena razine estrogena u krvi žena, atake HAE mogu biti učestalije tijekom trudnoće, menstruacije ili ovulacije (19,20).

Osim što određeni lijekovi mogu precipitirati nastanak angioedema, mogu i autoimuni poremećaji te limfoproliferativna oboljenja, a u nekih žena oboljelih od HAE tipa 3 s mutacijom na Hegemanovu faktoru zabilježeno je da su zadobile abdominalne atake nakon konzumacije luka, češnjaka, poriluka ili paprike (17).

### 3.7.2. Trajanje i učestalost napadaja

Učestalost i težina napada varira među oboljelima. Različita je i u oboljelih koji su u srodstvu i imaju istu ili različitu mutaciju C1 inhibitora zbog različite penetrantnosti gena (13,21).

Po istraživanju napravljenome u Italiji na uzroku od 983 oboljelih od HAE temeljem podataka prikupljenih u periodu od 1973. do 2013. godine utvrđeno je da 30% oboljelih ima više od 12 napadaja godišnje, 40% ih ima 6 do 11 napadaja, a preostalih 30% imalo je manje od 6 napadaja godišnje (22).

Većina angioedema se razvija postupno kroz 12 do 24 sata, a povlači se za 2 do 5 dana ako se ne liječi, odnosno dok se u tijelu ne razgradi bradikinin. Mjesta nastanka edema su nepredvidiva, te istovremeno može biti zahvaćeno više područja, ali najčešće je samo jedno (1,13,21).

### 3.7.3. Prodromalni simptomi

Osobe oboljele od HAE mogu imati prodromalne simptome prije samoga napada angioedema, a oni su češći u žena, no u muškaraca. Prodromalni simptomi mogu biti nemir, razdražljivost, slabost, osjećaj tuge i umor te su zbog toga oboljeli od HAE često bili proglašavani psihijatrijskim slučajevima, a Quincke je čak 1882. godine ovu bolest imenovao angioneurotični edem, no danas je taj termin napušten jer se zna mnogo više o nastanku i uzroku ove bolesti (1). Česti prodrom prije kutanih napadaja, osobito u djece, je eritema marginatum ili serpiginozni osip koji se može zamijeniti s urtikarijom. Mučnina, povraćanje, bol u zglobovima i mišićima te utrnulost ili trnci na mjestu gdje će se pojaviti edem, također, mogu prethoditi nastanku edema (1,2,8, 19). Nešto rjeđi su prodromalni simptomi koji zahvaćaju abdomen poput nadutosti, mučnine, povraćanja i boli (1,8,19).

Po istraživanju iz 2016. godine, 91% oboljelih je nakon razvijenih prodromalnih simptoma doživjelo napadaj, a edem je nastao unutar šest sati u dve trećine oboljelih, a rjeđe unutar 24 sata od pojave prodroma (18).

Prodromi najčešće prethode edemima koji zahvaćaju kožu, gastrointestinalni i gornji respiratorni trakt (1).

#### 3.7.4. Koža i potkožje

Kutani edemi najčešće zahvaćaju ekstremitete, šake i stopala, u 90% slučajeva, a gornji ekstremiteti češće su zahvaćeni od donjih (1). Također, edem može zahvatiti lice, genitalije, trup i vrat, a dijelovi lica najpodložniji nastanku edema su usne, kapci i jezik (2,8,11).

Kutani edem je praćen osjećajem rastezanja i bolan je, a posebno su bolni otoci genitalnih regija. Nastao edem može biti uzrok funkcionalne onesposobljenosti osobe pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti te se mora liječiti kako bi imao što manji utjecaj na kvalitetu života oboljelih (1,2,23).

Tijekom napadaja osoba može razviti osip na koži koji je eritematozan, no bezbolan i ne svrbi kao što je to osip kod urtikarije, a u izuzetno teškim slučajevima može doći do nastanka kompartment sindroma koji je potrebno hitno liječiti kako bi se spriječio nastanak nekroze, odnosno rabdmiolize i infekcije (13,21).

#### 3.7.5. Abdominalni simptomi

Abdominalni simptomi se javljaju u 93% oboljelih (1,16). Osim abdominalne boli, oboljeli mogu osjećati mučninu, povraćati i imati proljev u tijeku napadaja. Za razliku od kutanih, abdominalni simptomi se razvijaju kraće, a najintenzivniji osjećaj nelagode traje prvih 24 sata te se s vremenom javlja osjećaj olakšanja (24). Razlika u incidenciji HAE s nedostatkom C1 inhibitora po spolu ili rasi nema, no po istraživanju iz 2013. godine provedenom u Kini, utvrđeno je da stanovnici kontinentalne Kine, Tajvana i Japana imaju rjeđe zahvaćene gastrointestinalne organe prilikom napadaja angioedema (1,8,20).

Pošto abdominalni simptomi u tijeku napadaja HAE mogu nalikovati slici akutnoga abdomena, nekada, na sreću danas je to ipak znatno rjeđe, su oboljeli bili podvrgnuti nepotrebnim operativnim zahvatima, koji dodatno pogoršavaju stanje oboljelih, prije no što su dobili valjanu dijagnozu. Najčešće se radi o edemu koji zahvaća jejunum i duodenum, a rjeđe kolon, ileum i želudac (25).

Napadaji abdomena se mogu komplicirati nastankom hipovolemičnog šoka zbog gubitka tekućine, ekstarvazacije plazme i vazodilatacije. Također, mogu se komplicirati dizurijom, ascitesom, hemoragičnim stolicama, tetanijom te intuscepcijom kolona (1,4,16).

Značajna leukocitoza s neutrofijom te povišen hematokrit su mogući nalazi tijekom atake HAE koja zahvaća abdomen, ali navedeno nije uvijek pravilo. Obično su pacijenti afebrilni i imaju nizak C-reaktivni protein što može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici (1). Od drugih dijagnostičkih pretraga prilikom sumnje na HAE, korisno je napraviti ultrazvuk abdomena kako bi se isključila ona stanja koja zahtijevaju kiruršku intervenciju.

Ukoliko imamo osobu sa abdominalnim simptomima, a sumnjamo da je u pozadini HAE, treba izbjegavati endoskopske pretrage zato što mogu izazivati lokalne traume i potaknuti nastanak laringalnoga edema (1,24).

### 3.7.6. Laringalni edem

Laringalni edem je životno ugrožavajuće stanje kojim se može prezentirati pacijent s HAE. Larinks je zahvaćen u 1% napadaja, no barem 50% oboljelih doživi jedan tijekom života (21). Može nastati samostalno ili može biti udružen s edemom uvule, mekog nepca ili jezika. Edem



uvule, mekoga nepca te jezika se može pojaviti kao samostalan klinički entitet i oboljeli se tada prezentiraju sa dispnejom i strahom od asfiksije (4,24).

Pacijenti prilikom zahvaćenosti grkljana imaju otežano gutanje, govor i dispneju što može progredirati do potpune opstrukcije dišnoga puta. Laringalni edem se u prosjeku razvija nekoliko sati, no zabilježene su i vrlo brze progresije već unutar nekoliko minuta. Do nastanka edema može doći u osoba bilo koje dobne skupine pa je tako najmlađa osoba koja se prezentira s edemom larinksa, a oboljela od HAE, bila starosti 4 tjedna, a najstarija 78 godina (2).

Pravovremeno postavljanje dijagnoze edema larinksa je bitno kod svakoga oboljeloga od HAE, no kod pedijatrijske populacije je to izrazito važno pošto imaju manji promjer dišnoga puta od odraslih, stoga i manji edem znatno ugrožava prohodnost dišnog puta (21).

### 3.7.7. Ostale manifestacije HAE

U literaturi se navode manifestacije HAE cerebralne simptomatologije poput glavobolja nalik migreni sa smetnjama vida, narušenom ravnotežom i dezorijentacijom te tranzitorne ishemijske atake (2,24).

Bol u prsima, zahvaćenost mišića, zgloba kuka i ramena, bubrega ili jednjaka te izolirani edem mokraćnoga mjehura i uretre su rijetke manifestacije hereditarnoga angioedema čija je povezanost sa istom bolesti dokazana djelotvornošću terapije koja se primjenjuje tijekom napadaja. (16) Urinarne infekcije mogu prethoditi ili slijediti nakon edema koji zahvaća mokraćni mjehur i/ili uretru (16).

### 3.8. Terapija

Terapija se u oboljelih od HAE provodi u svrhu liječenja akutnoga napadaja ili u svrhu profilakse. Prevencija napadaja profilaktičkom primjenom lijekova može biti kratkoročna i dugoročna (1,2,11).

#### 3.8.1. Terapija akutnih napadaja HAE

Pravovremenim liječenjem akutnih napadaja, manja količina tekućine pređe u intersticijsko tkivo što omogućava brži oporavak smanjivanjem trajanja i težine simptoma (1,2,24).

Postoji nekoliko lijekova za akutno liječenje napadaja HAE ili „*on demand*“ terapija. Njihova dostupnost u pojedinim državama je različita. Neki od njih su humani C1 inhibitori (Berniert (CSL), Cinryze (Shire- dio Takede)), ekalantid (Kalbitor(Shire-dio Takede)), ikatibant (Firazyf (Shire-dio Takede)) i rekombinantni C1 inhibitori (Ruconest (Ruconest)) (1,24).

Humani i rekombinantni C1 inhibitori (pdC1-INH i rhC1-INH) djeluju na način da nadomjeste nedostatak C1 inhibitora u oboljelih s tipom 1 ili 2 HAE. Primjenjuju se intravenozno, a primjenjivati ih mogu medicinski djelatnici ili pacijenti i njihovi bližnji koji su obučeni za isto.

Rekombinantni C1-INH je kraćeg poluvremena raspada u odnosu na pdC1-INH. Primjenu rhC1-INH treba izbjegavati u onih alergičnih na zečeve jer se dobiva iz mliječnih žlijezda transgenih zečeva. Rekombinantni C1-INH primjenjuje se u dozi od 50 U/kg kod osoba lakših od 84kg te u dozi od 4200 U kod onih s masom većom od 84kg (24).

Humani C1 inhibitori, Berniert, primjenjuju se u dozi od 20 U/kg u odraslih i djece, a Cinryze u dozi od 1000 U ukoliko je osoba teža od 25kg, inače se daje 500 U. Humani C1 inhibitor, Cinryze, smije se primjenjivati u oboljelih od 2 godine starosti (24).

Kod HAE tipa 3 bolji učinak ostvaruju inhibitori kalikreina i antagonisti B2 bradikininskih receptora pošto se radi o poremećaju kod kojih je C1 inhibitor normalan (1).

Ikatibant je antagonist B2 bradikininskih receptora koji se primjenjuje subkutano najčešće u abdominalnoj regiji u dozi od 30mg u 3mL. U zemljama Europe ikatibant mogu primati oboljeli već od dvije godine starosti, a u Sjedinjenim Američkim Državama (USA) stariji od 18 godina. Pacijenti ga dobro podnose, no ipak 97% ih je iskusilo prolaznu bol, oticanje i eritem na mjestu uboda zbog poprilično velikog volumena jedne doze lijeka (1,8,24).

Ekalantid je inhibitor kalikreina. Kalikrein potiče cijepanje visoko molekularnoga kininogena čime nastaje bradikinin, stoga se primjenom ekalantida smanjuje stvaranje bradkinina. Primjenjuje se subkutano tri puta u dozi od 10 mg u starijih od dvanaest godina. Zbog zabilježenih anafilaktičkih reakcija, moguće ga je primjenjivati samo u medicinskome okruženju, a za sad se nalazi samo na američkome tržištu (1,24).

Nekada su se za liječenje akutnih ataka koristili oslabljeni androgeni, 17-alfa-alkilirani derivati testosterona te tranaksemična kiselina afibrinilotičkog djelovanja, no danas postoje mnogo djelotvorniji lijekovi koji imaju prednost prilikom odabira terapije za liječenje akutnih ataka HAE (1,8,24).

Svježe smrznuta plazma ili plazma obrađena deterdžentom, može se primijeniti kao „*on demand*“ terapija ukoliko četiri sigurno djelotvorne opcije nisu dostupne. Primjena svježe

smrznute plazme može pogoršati sam napadaj HAE zbog toga što osim što sadrži C1 inhibitore, sadrži i supstrate koji sudjeluju pri stvaranju bradikinina (28). Prije primjene derivata krvne plazme ili svježe smrznute plazme te plazme obrađene deterdžentom, oboljeli se trebaju cijepiti protiv hepatitisa A i B te gripe (8).

Osim primjene „*on demand*“ terapije tijekom akutnoga napadaja angioedema, može se primijeniti i simptomatska terapija, odnosno analgetici, antiemetici i nadoknada volumena izgubljene tekućine kod jakih abdominalnih bolova (1). Pacijenti koji se prezentiraju s laringalnim edemom moraju biti hospitalizirani kao bi se moglo pratiti njihovo stanje i spriječiti pogoršanje istoga. Njihov dišni put mora se održavati prohodnim te ako farmakoterapija nije dostatna za isto, izvodi se intubacija ili traheotomija (24).

### 3.8.2. Kratkoročna profilaksa

Primjenom kratkoročne profilakse se prevenira nastanak edema u oboljelih od HAE u trenutcima kada će biti izloženi potencijalnim provokativnim situacijama. Koristi se prije stomatoloških, kirurških, endoskopskih zahvata, prije poroda, odnosno prije svih zahvata koji su od ranije poznati kao provokativni faktori za oboljeloga i izazivaju traumu ili kod svih zahvata koji zahvaćaju gornji dišni sustav (24).

Humani C1 inhibitori se koriste kao kratkoročna profilaksa. Ovisno o vremenu poluraspada lijeka, prilagođava se doza i vremenski okvir u kome će lijek biti primijenjen. Također, oboljelima bi se nakon zahvata trebale omogućiti dvije doze „*on demand*“ terapije zbog edema koji mogu nastati nakon zahvata (24).

Ukoliko humani C1 inhibitori nisu dostupni, profilaksa se može postići s primjenom androgena 5 dana prije i 3 dana nakon zahvata. Od androgena se koristi danazol u dozi od 200mg po tri puta dnevno do maksimalne dnevne doze od 600mg. Profilaksa se može postići i primjenom dvije jedinice svježe smrznute plazme (FFP) u odraslih ili 10ml/kg u djece ako nisu dostupni pdC1-INH. Kao zadnja opcija za postizanje kratkoročne prevencije edema, koristi se tranaksemična kiselina te lanadelumab, humano monoklonalno protutijelo koje djeluje na kalikrein (1,7,24).

### 3.8.3. Dugoročna profilaksa

Dugoročna profilaksa se primjenjuje u onih oboljelih od HAE koji unatoč primjeni „*on demand*“ terapije i izbjegavanju provokativnih faktora imaju tešku kliničku sliku ili i dalje imaju česte atake, odnosno kvaliteta života im je značajno narušena (1).

Trenutno se smatra da je primjena pdC1 inhibitora ili lanadelumaba najbolji izbor pri postizanju dugoročne prevencije napada. U svrhu prevencije C1 inhibitori se mogu primijeniti i subkutano, no u nešto većoj dozi, nego kada se primjenjuju intravenski (24). Lanadelumab se primjenjuje subkutano u dozi od 300mg svaka dva tjedna ili svaka četiri tjedna ovisno o stanju pacijenta (24).

Osim pdC1-INH i lanadelumaba kao lijekova prve linije izbora pri postizanju dugoročne profilakse, koriste se i androgeni poput danazola i antifibrinolitici poput tranaksemične i amniokaproične kiseline ukoliko su se pdC1-INH i lanadelumab pokazali neefikasnim. Tranaksemična kiselina se primjenjuje 2 do 3 puta dnevno do maksimalne doze od 6g na dan. Optimalna doza danazola za postizanje profilakse je manje od 200mg na dan.

Osobe koje koriste androgene moraju redovito kontrolirati krvni tlak, krvnu sliku, urin, razine alfa fetoproteina, kreatin fosfokinaze i koncentracije lipida u krvi pošto androgeni mogu povisiti razinu lipida u krvi i imati hepatotoksično djelovanje (26). Androgeni se ne smiju primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja, a zbog brojnih nuspojava, kao što su virilizacija spolovila, poremećaji menstrualnoga ciklusa i maskulinizacija nisu preporučljivi kao terapija izbora u žena i djece oboljele od HAE (1,8,24).

## 4. Rasprava

HAE je teška bolest čiji teret se procjenjuje temeljem težine simptoma i učestalosti napadaja te utjecajem istoga na kvalitetu života i funkcionalnost osobe prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Koliko je HAE ozbiljna i potencijalno životno ugrožavajuća bolest govori činjenica da svaki oboljeli sa sobom treba imati dostupne dvije „*on demand*“ terapije (24,30). Uz terapiju sa sobom trebaju imati i identifikacijsku karticu s uputama o primjeni terapije u tom slučaju (1).

Blagi edem ekstremiteta može biti od velikog tereta za bolesnika ako ometa njegovo funkcioniranje i sprječava ga u radu. Mnogi oboljeli moraju izostajati s posla ili iz škole te posljedično imaju više izostanaka, odnosno dana provedenih na bolovanju. Osim što utječe na oboljele, utječe i na život njihovih obitelji koji zbog brige o oboljelima ponekad i sami moraju izostajati s posla ili preuzimati njihove obaveze. Bolest ima utjecaja na izbor zanimanja i daljnje obrazovanje te utječe na njihov uspjeh u poslu. Teret bolesti očituje se i u tome koliko ih bolest sprječava u fizičkim aktivnostima i ograničava u socijalnome životu te koliki utjecaj ima na

njihovo psihičko zdravlje i sliku o samima sebi. Smanjena produktivnosti oboljelih od HAE usporediva je sa smanjenom produktivnošću u onih s teškim oblikom astme i oboljelih od Crohnove bolesti (26). Oboljeli mogu biti u strahu od toga kada će se dogoditi sljedeći napadaj, a činjenica da se mogu ugušiti tijekom napadaja koji zahvaća gornje dišne puteve ih dodatno opterećuje.

Po istraživanju provedenome u SAD-u 2007. do 2008. godine uočeno je da oboljeli od HAE imaju znatno više simptoma depresije od populacijskih normi. Često imaju problema sa spavanjem i osjećaju zamor, a oko dvije petine s dijagnozom HAE boluje od depresije i na terapiji su antidepresivima (27- 30).

Što zbog dobivanja krive dijagnoze, a što zbog nedovoljne upoznatosti medicinskih djelatnika s ovom bolesti, vrijeme od pojave simptoma do dijagnoze HAE prosječno iznosi 8,3 godine (21, 28). Jedan razlog odgođene dijagnoze je nedovoljna dostupnost laboratorija u kojima se provode testovi za mjerenje funkcionalnosti C1 inhibitora. S tim problemom se osim Hrvatske, gdje se svi uzorci za testiranje funkcionalnosti C1-INH šalju u Zagreb, suočavaju i razvijenije zemlje svijeta. Također, u Hrvatskoj niti jedan laboratorij ne mjeri razinu C1q komponente komplementa koja je povišena u oboljelih od stečenoga angioedema i od velike je diferencijalno dijagnostičke važnosti. Osim laboratorijskih parametara koji se određuju prilikom sumnje na hereditarni angioedem, u svrhu dijagnosticiranja, također, provode se i genetička testiranja. Uzorci za genetička testiranja iz Hrvatske šalju se na testiranje u Sloveniju u Laboratorij za kliničku imunologiju i molekularnu genetiku Sveučilišne klinike za plućne i alergijske bolesti Golnik.

Napretkom molekularne genetike i drugih suvremenih tehnologija ipak se danas mnogo više zna o ovome, ne tako čestome, oboljenju. Čitanjem radova objavljenih prije 2000. godine

može se primijetiti kako se ništa nije znalo o HAE tip 3 te se samo navodilo kako se radi o HAE s normalnom funkcijom i količinom C1 inhibitora. U zadnjih dvadeset godina značajno su napredovala saznanja o ovome rijetkome podtipu hereditarnoga angioedema te se praktički svakodnevno otkrivaju nove mutacije gena koje uzrokuju nastanak istoga. Riječ je o mutacijama gena uključenih u metabolizam bradikinina, a najčešće se radi o mutaciji faktora XII. Kliničke slike oboljelih od tipa 3 HAE se ponešto razlikuju ovisno o tome o kojoj mutaciji gena se radi, pa nam ta saznanja omogućavaju da suzimo dijagnozu prilikom provođenja genetskih testiranja. Primijećeno je da žene češće obolijevaju od HAE tipa 3 s mutacijom na FXII (HAE-FXII) zbog visoke penetrantnosti gena, dok muškarci budu obligatni asimptomatski nosioci. Oboljelih od HAE-FXII najviše je zabilježeno u Francuskoj, Brazilu, Španjolskoj i Njemačkoj. Oboljeli su najčešće postali simptomatski oko dvadesete godine života, a primijećeno je da estrogeni imaju negativan učinak na tijek bolesti kod većine pacijentica. Interesantno je da težina kliničke slike u oboljelih od HAE s mutacijom faktora XII korelira sa razinama estrogena u krvi, stoga više razine estrogena u krvi kod tih pacijentica mogu povećati učestalost napadaja, dok kod oboljelih od tipa 1 ili 2 HAE više razine estrogena mogu imati protektivan učinak (20,31,32).

HAEnC1 s mutacijom gena za plazminogen (HAE-PLG), najčešće zabilježen u Francuskoj, Japanu i Njemačkoj, je kao i HAE-FXII češće prisutan u žena, no estrogeni su imali manji utjecaj na tijek bolesti. HAE-PLG karakterizira oticanje jezika, a u nekih oboljelih je to bila i jedina manifestacija bolesti koja je u pojedinaca rezultirala fatalnim ishodom što dodatno naglašava kako ovaj poremećaj ima tešku kliničku sliku i koliko ga je potrebno ispravno tretirati (29,33,34).



Pošto se danas radi na edukaciji pacijenta i liječnika, pohvalno je što postoje i udruge koje se zalažu za podizanju svijesti o HAE širom svijeta. Na području Hrvatske djeluje udruga HAE Hrvatska u sklopu HAE Internationala, globalne neprofitne mreže udruge pacijenata. Trenutno je u udruzi registrirano 69 oboljelih od kojih 16 pripada pedijatrijskoj populaciji, no smatra se da je sveukupno stotinjak oboljelih u Hrvatskoj. Pripadnici HAE Hrvatska imaju mogućnost korištenja My HAE aplikacije uz pomoću koje prate svoje stanje i šalju izvještaje o svome stanju liječnicima na email. Također, HAE Hrvatska ima svoju Facebook grupu u koju se mogu učlaniti svi oboljeli i oni koji žele saznati nešto više o samoj bolesti. Oboljeli od HAE u svijetu, pa i Hrvatskoj sa sobom nose kartice na kojima piše njihova dijagnoza te s time ubrzavaju i olakšavaju rad liječnicima. Udruga HAE Hrvatska pokušava dobiti odobrenje za stavljanje lanadelumaba, Takhzyro 300mg otopine za injekciju, na listu osnovnih i dopunsku listu lijekova Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje jer je do sad odbijan pod obrazloženjem da klinička učinkovitost ne opravdava visoku cijenu. Oboljeli od HAE su vrlo teški pacijenti kojima je potrebno omogućiti najbolju moguću terapiju za prevenciju i liječenje akutnih ataka, stoga se nadamo da će s vremenom dostupna terapija biti cjenovno prihvatljivija. (Informacije o trenutnome broju oboljelih i funkcioniranju udruge HAE Hrvatska dobivene su telefonskim putem, u lipnju 2021. godine, od predsjednice udruge (34).

Pošto je HAE tip 1 i 2 bolest uzrokovana mutacija SERPING1 gena, provode se istraživanja za razvoj genske terapije. Pretkliničke studije pokazale su pozitivne rezultate primjenom suplementne genske terapije na mišjim modelima s karakteristikama HAE u ljudi. Samo jedna primjena ekstrakromosomalnih kopija humanog C1-INH gena (SERPING1) putem vektora u miševa je rezultirala perzistentnom plazmatskom funkcijom C1-INH i zaštitom od povišene vaskularne permeabilnosti. Dugotrajna ekspresija gena u miševa sugerira na činjenicu da bi se

genskom terapijom u budućnosti mogla postići potpuna kontrola bolesti samo jednom primjenom lijeka te da smo sve bliži ulasku u eru precizne medicine (34).

## 5. Zaključak

Hereditarni angioedem je rijetka i teška autosomno dominantna bolest. Dijagnozu HAE tipa 1 i 2 potvrđuje klinička slika i pozitivni laboratorijski nalazi, a dijagnozu HAEnC1 potvrđuje genetičko testiranje. Dostupna je terapija za akutne napadaje HAE i terapija za postizanje kratkoročne i dugoročne profilakse. Pošto se dijagnoza HAE postavlja s odgodom od 8,3 godine, potrebno je raditi na edukaciji liječnika kako bi se moglo pravovremeno reagirati u situacijama kada se takvi pacijenti prezentiraju s laringalnim edemom, odnosno potencijalno životno ugrožavajućim simptomima.

## 6. Sažetak

Hereditarni angioedem nasljedno je autosomno dominantno oboljenje, odnosno potomstvo oboljelih ima 50% mogućnosti da naslijedi poremećaj. Ipak, u četvrtine je oboljelih obiteljska anamneza negativna te se susrećemo sa „*de novo*“ mutacijama.

Glavni je medijator nastanka edema kod oboljelih od HAE bradikinin, stoga ovaj angioedem ne reagira na klasičnu antišok terapiju kao alergijski angioedem posredovan histaminom.

Do nakupljanja bradikinina dolazi zbog manjka ili nefunkcionalnosti C1 inhibitora, serinske proteaze uključene u nekoliko kaskadnih sustava našega tijela. Najčešći je HAE tip 1, u 85% oboljelih, koji je karakteriziran manjkom C1 inhibitora, a nastaje velikim duplikacijama ili delecijama, malim insercijama ili delecijama te promjenama samo jedne baze unutar SERPING1 gena koji kodira C1 inhibitor, dok HAE tip 2, u 15% oboljelih, nastaje točkastim mutacijama unutar istoga gena koje rezultiraju nastankom nefunkcionalnih C1 inhibitora. Međutim, unazad dvadeset godina otkrio se HAE tip 3 s normalnom razinom C1 inhibitora koji nastaje zbog mutacija gena uključenih u metabolizam bradikinina (Hegemanov faktor, plazminogen i ostali).

Svakodnevno se otkrivaju nove mutacije koje su uzrok HAE tipa 3 i raste svijest o hereditarnome angioedemu kao teškoj i iscrpljujućoj bolesti te se zbog toga točna prevalencija bolesti ne zna.

Edem koji nastaje najčešće zahvaća kožu, gastrointestinalni i gornji respiratorni trakt, ali zahvaćeni mogu biti i drugi solidni organi. Jedna je od manifestacija HAE laringalni edem ili edem jezika koji opstruira dišni put te posljedično može rezultirati fatalnim ishodom, ukoliko se ne reagira na vrijeme i adekvatnom terapijom. Iako nisu životno ugrožavajući, napadaji koji zahvaćaju ekstremitete i abdominalne organe izuzetno su bolni te ograničavaju pacijente u njihovim svakodnevnim aktivnostima i uzrokuju česta izostajanja s posla ili iz škole.

Pošto su atake hereditarnoga angioedema hendikepirajuće za oboljele ili potencijalno životno ugrožavajuće te znatno utječu na psihičko stanje oboljelih i njihovu funkcionalnost, potrebno ih je znati ispravno liječiti, odnosno spriječiti. Danas postoje dva koncepta terapijskoga pristupa, a to su liječenje akutnih napadaja i prevencija napadaja. Prednost se u terapiji daje novijim preparatima koji su bitno unaprijedili kvalitetu života oboljelih.

Nadamo se da će daljnji napredak znanosti i tehnologije omogućiti dostupnije dijagnostičke, odnosno genetičke testove te učinkovitiju terapiju za sve oboljele kako bi se optimizirali terapijski pristupi i simptomatologija u ovih teško bolesnih pacijenata.

Potporu i savjete o liječenju te iskustva s drugima oboljeli mogu podijeliti unutar udruga kao što su HAE Hrvatska, odnosno HAE International, a kako bi se put od postavljanja dijagnoze do primjene adekvatne terapije ubrzao, potrebno je kontinuirano raditi na edukaciji medicinskih djelatnika.

## 7. Summary

Hereditary angioedema is an inherited autosomal dominant disease, i.e., the offspring of patients have a 50% chance of inheriting the disorder. However, in a quarter of patients, the family history is negative, and we encounter "*de novo*" mutations.

The main mediator of edema in HAE patients is bradykinin, so this angioedema does not respond to classical anti-shock therapy as allergic histamine-mediated angioedema does.

The accumulation of bradykinin occurs due to a deficiency or dysfunction of C1 inhibitors, serine proteases involved in several cascading systems of our body. The most common is HAE type 1, in 85% of patients, which is characterized by a lack of C1 inhibitors, and is caused by large duplications or deletions, small insertions or deletions and changes of only one base within the SERPING1 gene that causes C1 inhibitor; while HAE type 2, in 15% of patients, is caused by point mutations of reactive loop within its genes that result in the development of nonfunctional C1 inhibitors. However, twenty years ago, HAE type 3 was detected with normal

levels of C1 inhibitors resulting from mutations in genes involved in bradykinin metabolism (Hegeman's factor, plasminogen, and others).

New mutations that cause type 3 HAE are discovered on a daily basis and awareness about hereditary angioedema being a severe and debilitating disease is rising, therefore the exact prevalence of the disease is unknown.

The edema that occurs most often affects the skin, gastrointestinal and upper respiratory tract, but other solid organs can also be affected. One of the manifestations of HAE is laryngeal edema or edema of the tongue that obstructs the airway and can consequently result in a fatal outcome, if not responded to in time and with adequate therapy. Although not life-threatening, attacks affecting the extremities and abdominal organs are extremely painful and limit patients in their daily activities and are the cause of high absenteeism from work or school.

Since attacks of hereditary angioedema are handicapped for patients or potentially life-threatening as they significantly affect the mental state of patients and their functionality, it is necessary to know how to properly treat or prevent them. Today, there are two concepts of the therapeutic approach: namely the treatment of acute seizures and the prevention of seizures. Preference in therapy is given to newer preparations that have significantly improved quality of life of patients.

We hope that further advances in science and technology will enable more accessible diagnostic and genetic testing, as well as more effective drugs for all patients, to optimize therapeutic approaches and symptomatology in these severely ill patients.

Support and advice on treatment and experiences with other patients can be shared within associations such as HAE Croatia and HAE international. In order to accelerate the path from

diagnosis to the application of adequate therapy, it is necessary to continuously work on educating medical professionals.

## 8. Literatura

1. Henaó MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. Therapeutics and clinical risk management

[Internet]. 2016 May 2;12:701-711. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859422/>

2. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians.

Archives of Internal Medicine [Internet].. 2001 Nov 12;161(20):2417-29. Dostupno na:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/649449>

3. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary

Angioedema in the Emergency Department. The Journal of Emergency Medicine [Interenet].

2021 siječanj 17; 60(1):35-43. Dostupno na:

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736-4679\(20\)30981-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736-4679(20)30981-1)

4. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. The Lancet [Internet]. 2012 veljača 4;

379(9814):474-81. Dostupno na:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60935-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60935-5/fulltext)

5. López Lera A. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema.

Balkan Medical Journal [Internet]. 2021 ožujak; 38(2):82-88. Dostupno na:

<https://balkanmedicaljournal.org/en/pathophysiology-and-underlying-mechanisms-in-hereditary-angioedema-133770>

6. Batinac T, Plazonić Ž, Bukvić M. Angioedema Caused by Agents Acting on the Angiotensin System. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2015, 10(11-12):283-287. Dostupno na: <https://doi.org/10.15836/ccar2015.283>
7. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* [Internet]. 2007 kolovoz;62(8), 842–856. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620062/>
8. Stipić Marković A, Rožmanić V, Anić B, Aberle N, Račić G, Novak S i sur. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2014, 136(5-6):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172600>
9. Bruce L. Zuraw, Jack Herschbach, Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2000 105(3): 541-546. Dostupno na: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749\(00\)44903-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749(00)44903-1)
10. Swanson TJ, Patel BC. Acquired Angioedema. 2021 Feb 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]. 2021 siječanj Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613639/>
11. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet journal of rare diseases* [Internet] 2019 Ožujak;14(1); 65. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866985/>
12. Georgy MS, Pongracic JA. Chapter 22: Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* [Internet]. 2012 svibanj-lipanj;33(3); 73-76. Dostupno na: <https://scihub.se/10.2500/aap.2012.33.3555>



13. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *The American journal of managed care* [Internet]. 2013 lipanj, 19(7):103-110. Dostupno na: [https://www.ajmc.com/view/ace010\\_13jun\\_lumry1\\_s103to10](https://www.ajmc.com/view/ace010_13jun_lumry1_s103to10)
14. Karadža-Lapić L, Barešić M, Vrsalović R, Ivković-Jureković I, Sršen S, Prkačin I, Rijavec M, Cikojević D. HEREDITARY ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS IN CROATIA - FIRST NATIONAL STUDY, DIAGNOSTIC AND PROPHYLACTIC CHALLENGES. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2019;58(1):139-46. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629194/>
15. Xu Y-Y, Jiang Y, Zhi Y-X, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations. *European journal of dermatology* [Internet]. 2013;23(4):500–504. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001409/>
16. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine* [Internet]. 2006 svibanj;119(3):267-74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490473/>
17. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet] 2009 srpanj;124(1):129-34. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477491/>
18. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clinical and experimental dermatology* [Internet] 2014 travanj;39(3):298-303. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635064/>

19. Bork, K., Anderson, J.T., Caballero, T. et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [Internet]. 2020;17:40. Dostupno na: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-021-00537-2>
20. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2000 Kolovoz;106(3):546-50. Dostupno na: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(00\)49577-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(00)49577-1/fulltext)
21. Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *The American journal of managed care* [Internet] 2018 kolovoz;24(14):292-298. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132643/>
22. Zanichelli, A., Arcoleo, F., Barca, M. P., Borrelli, P., Bova, M., Cancian, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet journal of rare diseases* [Internet]. 2015 veljača;10 (11). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758562/>
23. Sobotkova M, Zachova R, Hakl R, Kuklinek P, Kralickova P, Krcmova I et al. Acquired Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: Occurrence, Clinical Features, and Management: A Nationwide Retrospective Study in the Czech Republic Patients. *International archives of allergy and immunology* [Internet]. 2021 siječanj;20:1-8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472202/>
24. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline Allergy, asthma, and clinical

- immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2019 studeni;15(72). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788005/>
25. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. BMC gastroenterology [Internet]. 2014 travanj 9;14:71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24712435/>
26. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. The World Allergy Organization journal [Internet]. 2012;5(12):182. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651186/>
27. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy and asthma proceedings [Internet] 2010;31(5), 407–414. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929608/>
28. Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology [Internet] 2014 travanj;112(4):371-5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428960/>
29. Bork, K., Machnig, T., Wulff, K., Witzke, G., Prusty, S., & Hardt, J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. Orphanet journal of rare diseases [Internet] 2020;15(1), 289. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059692/>
30. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, Stieber C, Cichon S, Cicardi M. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a

retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *Journal of internal medicine* [Internet] 2015 May;277(5):585-93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196353/>

31. Lumry WR, Settupane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy and Asthma Proceedings* [Internet] 2020 studeni;41(1):08-13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109318/>

32. Piñero-Saavedra M, Gonzalez-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, Alcaraz C, Bobadilla-Gonzalez P, Fernandez-Vieira L, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* [Internet]. 2016;117(5), 520–526. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788882/>

33. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2019 studeni;15(72). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788005/>

34. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organisation Journal* [Internet]. 2012 prosinac;5(12):182-99. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651186/>

## 9. Životopis

Darija Mateša rođena je 12.11.1996. godine u Novoj Gradišci. Pohađala je osnovnu školu Ljudevit Gaj u Novoj Gradišci i Glazbenu školu koju je završila 2011. godine. Nakon osnovne škole upisuje Opću gimnaziju u Novoj Gradišci te 2015. godine maturira i iste te godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.