

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

Случай наследственного ангиоотека с дебютом в пожилом возрасте

© Ю.П. Покалюхина¹, Н.Н. Абрамова²¹ Городская клиническая больница № 8; г. Челябинск, Российская Федерация² Медицинский центр «Лотос»; г. Челябинск, Российская Федерация

В последние годы в мире большое внимание уделяется первичному иммунодефициту – наследственному ангиоотеку (HAO). Практические врачи научились выявлять данное заболевание по характерным клиническим проявлениям, семейному анамнезу еще до проведения специализированных лабораторных исследований. Более 95% составляют случаи HAO с дефицитом/нарушением функции C1-ингибитора, связанные с мутацией в гене *SERPING1*. Среди пациентов с HAO без дефицита C1-ингибитора 25% случаев обусловлены гетерозиготными мутациями в гене *F12*, кодирующем фактор XII Хагемана. В 2017–2018 гг. были открыты еще 2 новых гена, ответственных за HAO с нормальным C1-ингибитором, гены *PLG* и *ANGPT1*. Не всегда в нашей практике можно столкнуться с типичными диагностическими критериями HAO. Трудности в диагностике возникают, когда клиническая картина не подтверждается данными генетического исследования, например, выявляет мутации в генах, не описанные ранее. Необходимо отметить, что около 25% пациентов не имеют семейной истории ангиоотеков, так называемые мутации *de novo*. Обычно HAO дебютирует в первые 2 десятилетия жизни. У 40% больных заболевание развивается в возрасте до 5 лет, а у 75% – до 15 лет. Однако может выявляться и в пожилом возрасте, что представляет определенные трудности. Важно тщательно анализировать коморбидный фон пациента и проводить дифференциальный диагноз с приобретенным ангиоотеком.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, HAO, ангиоотек, первичный иммунодефицит, дефект системы комплемента, C1-ингибитор, дебют

Для цитирования: Покалюхина Ю.П., Абрамова Н.Н. Случай наследственного ангиоотека с дебютом в пожилом возрасте // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 93–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

A case of hereditary angioedema with late adulthood onset

© Yu.P. Pokalyukhina¹, N.N. Abramova²¹ City Clinical Hospital № 8; Chelyabinsk, Russian Federation² Medical Center Lotos; Chelyabinsk, Russian Federation

Over the last years, high attention is given to the hereditary angioedema (HAO). Practitioners can identify the disease by clinical manifestations and family history even before specific laboratory testing. More than 95% of HAO cases are associated with C-1inhibitor deficiency/dysfunction caused by a mutation in *SERPING1* gene. In 25% of patients without C1-inhibitor deficiency HAO is associated with heterozygous mutations in gene *F12* coding Hageman XII factor. In 2017–2018 years two more genes responsible for normal C1-inhibitor HAO were discovered: genes *PLG* and *ANGPT1*. In clinical practice patients do not always meet typical HAO diagnosis criteria. Diagnostic difficulties appear when clinical picture is not confirmed by related genetic testing results, for example, mutations in genes not described earlier are detected. It should be noted that app. 25% of patients do not have any HAO family history, i.e. have so called *de novo* mutations. Normally HAO onset takes place within 2 first life decades. 40% of patients have disease progress before the age of 5, and 75% of patients – before the age of 15 y.o. However, it can appear in elderly age, which means certain diagnostic difficulties. It is important to analyze thoroughly patient's comorbidity and make differential diagnosis with a secondary angioedema.

Keywords: hereditary angioedema, HAO, angioedema, primary immunodeficiency, complement cascade deficiency, C1-inhibitor, onset

For citation: Pokalyukhina YuP, Abramova NN. A case of hereditary angioedema with late adulthood onset. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):93–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1380>

Для корреспонденции

Покалюхина Юлия Петровна,
Российская Федерация, 454071, г. Челябинск,
ул. Горького, д. 28.
E-mail: dpa1@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

For correspondence

Julia P. Pokalyukhina,
28, Gorkogo str., Chelyabinsk, 454071,
Russian Federation.
E-mail: dpa1@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Статья поступила 19.05.2020 г.
Received: 19.05.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

Особую группу ангионевротических отеков занимает наследственный ангиоотек (НАО). Это генетическое заболевание, в основе которого лежит дефицит С1-ингибитора и/или снижение его функциональной активности. Распространенность данного первичного иммунодефицита составляет 1:50 000 [1].

Среди врачей аллергологов-иммунологов, терапевтов, педиатров, хирургов и других специальностей с каждым годом растет настороженность в отношении НАО. Это связано с большим вниманием, уделяемым данной проблеме. Такие диагностические критерии, как семейный анамнез отеков различной локализации, в том числе случаи гибели от отеков гортани; частые госпитализации с отеками гортани, «острым животом», который не подтверждался хирургической патологией или заболеванием желудочно-кишечного тракта; связь отеков с механическим воздействием, острым респираторным заболеванием, эмоциональным перенапряжением; развитие отека в течение нескольких часов и длительность до нескольких суток; отсутствие лечебного эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов, могут быстро помочь заподозрить НАО [2]. Дебют данного заболевания приходится на детский и молодой возраст. Но существуют случаи, когда первые симптомы начинаются в среднем и пожилом возрасте. Это представляет определенные сложности для врача. В таких случаях требуется очень тщательное проведение дифференциального диагноза НАО с приобретенными ангиоотеками, поскольку взрослые пациенты часто имеют множество сопутствующих заболеваний.

Пациентка С., 1948 г.р., впервые обратилась на прием к аллергологу-иммунологу в МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска в июне 2019 г. с жалобами на рецидивирующие отеки в области кистей, лица, глотки, вздутие живота, приступы сильных, распирающих болей в области кишечника, сопровождающиеся рвотой. Отеки развивались медленно, проходили в течение 14–48 ч.

Анамнез болезни. Считает себя больной с 2017 г., когда стали беспокоить отеки в области кистей рук с кратностью 1 раз в 1–2 мес. Провоцирующие факторы четко выделить не могла. Лечение получала амбулаторно антигистаминными препаратами и системными глюкокортикостероидами без выраженного эффекта. В 2018 г. дважды госпитализировалась в стационар с отеком гортани. Состояние пациентки ухудшалось, участились рецидивы ангиоотеков, увеличилась интенсивность проявлений симптомов, удлинились сроки разрешения ангиоотека с 14 до 48 ч. В марте 2019 г., затем в

июне 2019 г. находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии с тяжелым отеком гортани, языка. Получала лечение с диагнозом «отек Квинке тяжелой степени» — адреналин, дексаметазон, преднизолон, кислородотерапия.

Аллергоанамнез ранее не отягощен, лекарственную непереносимость отрицает.

Наследственный анамнез по ангиоотекам, аллергическим заболеваниям не отягощен.

Сопутствующая патология: неатрофический неактивный гастрит, дискинетический колит с минимальной степенью активности, гипертоническая болезнь 2-я стадия (принимает альфа- и бета-адреноблокатор карведилол 12,5 мг 2 раза в день), дислипидемия, начальная катаракта.

При объективном осмотре — без особенностей. Масса тела — 57 кг, рост — 160 см.

Предварительный диагноз: дифференциация между наследственным и приобретенным ангиоотеком с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора.

Результаты обследования

- Общий анализ крови — патологии не выявлено.
- Биохимический анализ крови: АЛТ — 56 Ед/л (0–40), АСТ — 39 Ед/л (0–40), билирубин прямой — 0,9 мкмоль/л (0–5,1), билирубин общий — 11,4 мкмоль/л (0–20,5), холестерин — 7,2 ммоль/л (0–5,2), креатинин — 79 мкмоль/л (44–88), глюкоза — 5,3 ммоль/л (3,3–6,1), общий белок — 36,78 г/л, альбумин — 42,02 г/л, калий — 4,31 ммоль/л, натрий — 128,6 ммоль/л.
- Общий IgE — 4,7 МЕ/мл (референтные значения 0–100).
- Иммуноферментный анализ (ИФА) к гельминтам (описторхиям, лямблиям, токсокарам) — не обнаружены.
- ИФА антитела к хеликобактеру пилори — не обнаружены.
- ИФА антитела к сифилису — не обнаружены.
- Маркеры вирусных гепатитов — HBsAg — не обнаружен, Анти HCV-сум не обнаружен.
- ИФА к вирусу иммунодефицита человека — не обнаружен.
- Копрограмма — патологии не выявлено.
- Фиброгастроуденоскопия — хронический неактивный гастрит.
- Фиброколоноскопия — хроническое воспаление слизистой толстой кишки, минимальной степени активности.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — структура и эхогенность визуализируемых органов в пределах допустимых возрастных параметров, без значимых изменений.

- Электрокардиограмма – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 85 в минуту. Оди-ночная желудочковая экстрасистола. Замедление внутрисердечного проведения.

- Онкомаркеры: СА-19-9 – 1,0 ЕД/мл (меньше 40), СА125 – 3,8 ЕД/мл (меньше 35), СА15-3 – 8,22 ЕД/мл (меньше 37), РЭА – 3,1 нг/мл (меньше 5), АФП – 0,9 ЕД/мл (0–14 ЕД/мл).

- С3 июнь 2019 г. – 1,54 г/л (референтные зна-чения 0,83–1,93), С4 от 21.06.2019 г. – 0,06 г/л (ре-ферентные значения 0,15–1,57).

- Ингибитор С1-эстеразы июнь 2019 г. – 0,06 Ед/мл (референтные значения 0,7–1,3).

Консультация специалистов: осмотр онколога – доброкачественные дисплазии молочной железы.

Осмотрена стоматологом, оториноларинго-логом, гинекологом, терапевтом – патологии не выявлено.

Исследование в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Па-стера» Роспотребнадзора:

1. Генетическое исследование крови: результаты ДНК-анализа август 2019 г. (ФГБНУ «Медико-генети-ческий научный центр им. академика Н.П. Бочкова»).

2. HAE551.1 SERPING1 (C1NH) – N, HAE551.1 C1NH, gross del/dup – N, HAE551.1 F12, exons 9–10 – N. Исследования генов PLG, ANGPT1 не проводились.

Анализ крови на функциональную и количе-ственную активность С1 ингибитора:

Активность С1-ингибитора комплемента че-ловека от 22.07.2019 г. – **26,41%** (референтные значения 70–130). Количество С1-ингибитора эстеразы от 22.07.2019 г. – **1 мг/дл** (референтные значения 23–41).

Медицинские рекомендации. Ввиду неэффектив-ности терапии ангиоотекот антигистаминными и глюкокортикостероидными препаратами пациентке была назначена транексамовая кислота в суточной дозе 3000 мг. На фоне приема с 01.07.2019 г. отеков не стало. Но при попытке снизить дозу менее 3000 мг в сутки вновь появлялись отечность ладоней, плеча, вздутие и боли в животе до 3 раз за месяц. Учитывая отсутствие наследственного анамнеза ангиоотекот, поздний возраст начала болезни, нормальные ре-зультаты генетического исследования, пациентке выставлен диагноз хронической идиопатической гигантской крапивницы с ангиоотеками. С октября 2019 г. был назначен омализумаб 300 мг 1 раз в ме-сяц подкожно. Прием омализумаба на протяжении 6 мес был на фоне транексамовой кислоты. Попытка убрать транексам не привела к положительному эффекту. Омализумаб был отменен ввиду неэффек-тивности терапии.

На основании вышеизложенного пациентке был выставлен клинический диагноз: **D84.1 Дефицит С1-ингибитора: наследственный ангиоотек, храни-ческое рецидивирующее течение.** История болезни пациентки С. была доложена ведущему специалисту ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА Рос-сии Е.А. Латышевой.

Заключение

Молекулярно-генетический анализ НАО на сегодняшний день позволяет выявлять до 91% слу-чаев НАО как I и II типа, так и III типа с точным определением молекулярной причины заболевания и проводится с целью подтверждающей, дифферен-циальной, досимптомной и пренатальной диагно-стики НАО [3].

Описанный клинический случай является одним из исключений и доказывает, что общепринятые диагностические критерии наследственного анги-оотека не всегда являются очевидными. В данном примере мы столкнулись с первичным случаем НАО в конкретной семье и с, вероятно, новой мутацией de novo.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Наследственный ангионевротический отек.* Клинические рекомендации (проект). М.: 2019.
2. Нурпенсов Т.Т., Якупов А.Ю., Хан В.В. Современные подходы к диагностике и лечению наследственного ангионевротического отека // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2018. № 3. С. 490–492.
3. med-gen.ru [интернет]. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Про-грамма генотипирования больных наследственным ангионевротическим отеком [дата обращения: 12.07.2020]. Доступ по ссылке: <https://med-gen.ru/docs/nao.pdf>

REFERENCES

1. Hereditary angioedema. Clinical recommendations (project). M.: 2019 (In Russ.).
2. Nurpeissov TT, Yakupova AY, Khan VV. Modern patterns to diagnostics and treatment of hereditary angioedema. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta.* 2018;(3):490–492 (In Russ.).
3. med-gen.ru [Internet]. Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Mediko-geneticheskii nauchnyi tsentr imeni akademika N.P. Bochkova». Programma genotipirovaniya bol'nykh nasledstvennym angionevroticheskim otekom [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://med-gen.ru/docs/nao.pdf> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Покалюхина Юлия Петровна, главный внештатный аллерголог-иммунолог Управления здравоохранения г. Челябинска, врач аллерголог-иммунолог Муниципального автономного учреждения здравоохранения ордена Знака Почета «Городская клиническая больница № 8». Адрес: Российская Федерация, 454071, г. Челябинск, ул. Горького, д. 28.

E-mail: dpa1@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Абрамова Наталья Николаевна, главный взрослый внештатный аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Челябинской области, зав. отделением аллергологии-иммунологии медицинского центра «Лотос», кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 454007, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 17.

E-mail: docann@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-74460910>

Julia P. Pokalyukhina, chief freelance allergologist-immunologist of the Chelyabinsk City Health Department, allergologist-immunologist, City Clinical Hospital 8. Address: 28, Gorkogo str., Chelyabinsk, 454071, Russian Federation.

E-mail: dpa1@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1334>

Natalia N. Abramova, chief adult freelance allergologist-immunologist of the Ministry of health of the Chelyabinsk region, head of the Department of Allergology and Immunology of the medical center Lotos, MD. Address: 17, Lenina ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation.

E-mail: docann@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-74460910>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – Ю.П. Покалюхина, Н.Н. Абрамова; сбор и обработка материала – Ю.П. Покалюхина; написание текста – Ю.П. Покалюхина; редактирование – Н.Н. Абрамова.

Благодарность

За помощь в переводе Турчиной Людмиле Евгеньевне.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

J.P. Pokalyukhina, N.N. Abramova conceptualized and designed the study. J.P. Pokalyukhina contributed to data collection, interpreted the results. J.P. Pokalyukhina drafted the manuscript. N.N. Abramova edited the draft of the manuscript.

Acknowledgement

We would like to thank L.E. Turchina for her help in translation.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.