

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия на реферат ординатора Торгунаковой М.С. «Наследственный ангиоотек: дифференциальная диагностика»

критерии	Положит/отриц.
Структурированность	положит
Отсутствие орфографических ошибок	положит
Соответствие заявленной теме	положит
Владение терминологией	положит
Раскрытие темы	положит
Круг использованной литературы	положит

Оценка: положительная/отрицательная

Подпись:

Светлана

Дата:

18.11.20.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Наследственный ангиоотёк: дифференциальная диагностика

Выполнила: ординатор

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Содержание

Актуальность	3
Характерные признаки НАО	4
Классификация	5
Разделение АО по главному биологически активному веществу	5
Патогенетическая классификация	5
Классификация ПАО	6
Диагностика	7
Дифференциальная диагностика	10
Список литературы	15

Актуальность

Наследственный ангиоотек (наследственный ангиоотек, НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, связанное с дефицитом или снижением функции C1-ингибитора, характеризующееся рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.. Характерными особенностями отеков при НАО является: отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения ГКС и антигистаминными средствами. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента. Распространенность 1:50000. Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Около 25% не имеют семейной истории ангиоотечков (мутации *de novo*)

Характерные признаки НАО

- наличие ОТЁКОВ различной локализации
- интенсивные боли в животе, в том числе приводящие к госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления причин, способных обуславливать возникшие симптомы
- связь отёков с механическим воздействием (травмой, инвазивными манипуляциями и др.), физическим и эмоциональным напряжениями, ОРВИ
- дебют заболевания в детском/молодом возрасте
- отсутствие сопутствующей крапивницы, может быть маргинальная эритема
- могут иметь место «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи и др.
- характерно медленное нарастание и купирование симптомов. Отёки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток
- отсутствие эффекта от введения ГКС, антигистаминных препаратов
- у женщин: ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов
- наличие семейного анамнеза, особенно указание на случаи гибели родственников от отёка гортани
- Патогенез: Ключевую роль в развитии отеков играет генетический дефицит C1 ингибитора, приводящий к нарушению ингибирования C1r и C1s компонентов комплемента, а также аутоактивации фактора Хагемана системы свёртывания крови. Следствием этого является усиленное образование брадикинина из кининогена. Накопление

вазоактивного вещества - брадикинина, в свою очередь, приводит к развитию обратимого увеличения проницаемости эндотелия

Классификация

Разделение АО по главному биологически активному веществу

- Основной медиатор - гистамин (этиология и патогенез аналогичны крапивнице)
- Основной медиатор - брадикинин (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, как врожденного, так и приобретённого генеза; с врожденным дефектом АПФ, генетическим дефектом в XII факторе свертывания крови)
- Обусловленные высвобождением триптазы, простагландинов, лейкотриенов (Отеки возникающие на использование НПВП и др.)
- Смешанные, когда в развитии отека участвуют различные медиаторы (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным и им требуется комбинированная терапия). В эту группу относятся и идиопатические АО

Патогенетическая классификация

- НАО 1-го типа (85 % случаев). Отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального.
- НАО 2-го типа (15 % случаев). Уровень С1-ингибитора в пределах нормы или повышен, отмечается снижение функциональной активности С1-ингибитора.

- НАО 3-го типа (НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора) (редко встречающийся тип НАО, распространенность неизвестна) (эстрогензависимый). Считается, что развитие ангиоотечков при НАО III типа связано с генетическим нарушением контроля XII фактора свёртывания крови. Отличительной особенностью НАО 3 типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. Клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных ангиоотечков. Его особенностью является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов и, соответственно, для него характерны обострения во время беременности, при применении пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Преимущественно болеют женщины. Основанием постановки диагноза служит типичная клиническая картина заболевания в сочетании с выявлением мутаций в гене XII фактора свёртывания крови и/или наличием семейного анамнеза. Приобретённый ангиоотек (ПАО)- Эффективны ГКС, цитостатики, anti-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб). Может отмечаться низкое содержание С1q, С4 компонентов, снижение концентрации и функциональной активности С1-ингибитора

Классификация ПАО

- ТИП 1 ПАО : Дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролифератив-ными заболеваниями. Тип 1 часто диагностируют у больных лейкозами и лимфомами, парапротеинемией
- ТИП 2 ПАО Характеризуется наличием в сыворотке пациента одномоментно, как аутоантител к С1-ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего белка С-ИНГИБИТОРА (С1-INH95Kd). У гетерогенной группы больных (встречается при заболеваниях соединительной ткани и других аутоиммунных болезнях,

онкологической патологии, заболеваниях печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний)

Диагностика

Анамнез:

В пользу наследственного ангиоотека свидетельствуют:

- Семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани.
- Частые госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления в последствии причин, способных обуславливать возникшие симптомы (патологии ЖКТ, хирургической патологии и т.п.)
- Связь отеков с механическим воздействием (ударом, уколом, травмой). В таких случаях, удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях. Связь с травмой, физическим и эмоциональным напряжениями, острыми респираторными заболеваниями позволяют, в первую очередь, думать о наличии НАО.
- Ухудшение течения заболевания во время беременности (особенно при плоде женского пола), на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов. Связь отеков с приемом следующих препаратов: Ингибиторов АПФС и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Физикальное обследование. Важным диагностическим критерием является характер отека, связанный с участием брадикинина в его формировании: отек бледный и не зудящий, плотный (при надавливании на него не остается ямки).
- Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека
- В ряде случаев, характерно наличие «предвестников» отеков

- Отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток
- При оперативном вмешательстве по поводу диагноза «острый живот» у больного выявляют отек участка кишки и асцитический выпот.
- При отеке мочевыводящей путей возникает задержка мочи.
- Сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек.
- Возможен потенциально фатальный отек гортани.
- Крапивница отсутствует, возможно наличие маргинальной эритемы.
- Не эффективно введение ГКС, антигистаминных препаратов
- Тщательный общий осмотр для выявления лимфаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, являющейся причиной АО.
- Осмотр доступных обследованию верхних дыхательных путей, оценка звучности голоса, возможности глотания для исключения развивающегося и угрожающего жизни отека ротоглоточной области.

Лабораторные исследования

Для подтверждения диагноза НАО необходимо :

- исследовать уровни C4 компонента системы комплемента.
- определить уровень и функциональную активность C1-ингибитора,
- определить наличие антител к C1 ингибитору
- определить C1q.
- C1-INH95 Kd

- Генетическое исследование Объём обследования и его целесообразность определяет врач аллерголог-иммунолог.
- Содержание С4 компонента снижено при НАО I и II (D), при НАО III типа – уровень С4 в пределах нормы
- Для НАО I тип характерно снижение С4 компонента и С1 – ингибитора, концентрация С1q компонента в пределах нормы,
- Для НАО типа II характерно снижение С4 компонента при нормальном уровне С1- ингибитора, но снижении его функциональной активности.
- Для НАО III типа характерно концентрация С4 компонента, уровень и функциональная активность С1- ингибитора в пределах нормы, при наличии характерной клинической картины, наличие выявленных мутаций в гене XII фактора крови и/или наличии семейного анамнеза. Таким образом, алгоритм обследования больных с НАО может быть различен и зависит от данных анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей

Дифференциальная диагностика

Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиотека.

Результаты лабораторных исследований при наследственном ангиотеке (НАО) и приобретенном ангиотеке (ПАО)					
	I тип НАО	II тип НАО	III тип НАО	I тип ПАО	II тип ПАО
Концентрация C1 ИНГ	< 30%	нормальная или высокая	нормальная	< 50%	низкая или нормальная
Активность C1 ИНГ	< 30%	< 30%	нормальная	низкая	низкая
Концентрация C 4	низкая	низкая	нормальная	< 30%	< 30%
Концентрация C1q	нормальная	нормальная	нормальная	< 30%	низкая
C1-INH95 Kd	-	-	-	отсутствует	имеется

Заболевания, способные имитировать АО - «псевдоангионевротический отек»

- Синдром Мелькерсона-Розенталя
- Воспаление мягких тканей и костных структур
- Острый контактный дерматит (аллергический или фотодерматит)
- Болезнь Крона с поражением рта и губ
- Заболевания соединительной ткани с отеком лица или периорбитальный отеком (СКВ, склеродермия, дерматомиозит, синдром Шегрена)
- Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
- Лимфатической отек лица
- Синдром верхней полой вены
- Гипокомплементарный уртикарный васкулит

- Орофациальный гранулематоз
- Микседема

Дифференциальная диагностика с приобретенной формой ангиоотёка:

(ПАО) – относится к фенокопии НАО, имеет сходную картину с НАО, но не наследуется, а приобретается в процессе жизни.

- Тип I ПАО: дефицит C1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Тип I часто диагностируют у больных лейкозами и лимфомами, парапротеинемией.
- Тип II ПАО характеризуется наличием аутоантител к C1-ингибитору у гетерогенной группы больных (встречается при заболеваниях соединительной ткани и других аутоиммунных болезнях, онкологической патологии, заболеваниях печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний). В лечении эффективны глюкокортикоиды и цитостатики.
- Может отмечаться низкое содержание C1q, C4 компонентов, снижение концентрации и функциональной активности C1-ингибитора.

Ангиотёки, основным медиатором которых является гистамин:

- В 50% случаев АО сопровождается крапивницей.
- Отек горячий, гиперемизированный.
- Отек редко развивается быстро, не бывает фатальным
- Симптомы могут сохраняться от нескольких часов до 72 часов
- Как правило, отмечается хороший эффект от введения системных ГКС, антигистаминных средств
- Сочетание отека с резким снижением АД, крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе, дефекацией, мочеиспусканием, кровянистыми выделениями из влагалища – является

признаком анафилактической реакции. Ангиоотёки, вызванные ингибиторами АПФ

- Могут впервые возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ
- Любые ингибиторы АПФ, а также, блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать отеки
- Нормальные уровни C1-ингибитора, C4 и C1q компонентов

Ангиоотёки, обусловленные лекарствами (аллергией и непереносимостью)

- АО возникает изолированно или с крапивницей вскоре после назначения препарата (НПВС, антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов и т.д.)
- Нормальные уровни C1-ингибитора, C4 и C1q компонентов. Ангиоотёки, связанные с пищевой непереносимостью
- Имеется четкая и воспроизводимая связь с приемом определенного продукта
- Реакция на продукты или пищевые добавки в виде АО и/или крапивницы.
- Нормальные уровни C1-ингибитора, C4 и C1q компонентов.
- Повышенный уровень IgE, специфических к пищевым продуктам, положительные кожные пробы с соответствующими пищевыми продуктами.

Гипотиреоз

- Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Перiorбитальный отек, макроглоссия, отек рук.
- Нормальные уровни C1-ингибитора, C4 и C1q компонентов.

- Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме.

Уртикарный васкулит

- Сохранение элементов более 24 часов.
- Наличие остаточной пигментации.
- Жалобы на жжение и боль в области поражения.
- Повышение СОЭ, концентрации СРБ свидетельствуют в пользу уртикарного васкулита.
- Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии).
- Антинуклеарных АТ и ревматоидного фактора, как правило, не обнаруживают.
- При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

Постоянный отек кожи лица и шеи

Он может быть связан со сдавлением верхней полой вены.

Синдром Мелькерссона-Розенталя

- Постоянный плотный отек лица, складчатый язык
- При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаление.
- Парез лицевого нерва

Анасарка

- Генерализованный отек может быть признаком гипопротеинемии (например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии). Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии.

- В отличие от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, не характерны поражения губ, гортани, кишечника, отсутствуют признаки анафилаксии. При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

Список литературы

1. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИООТЕКОМ (НАО). 2014г
- 2.Charest-Morin X, Betschel S. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 21;14:83.
3. Maurer M, Magerl M. The Int WAO/EAACI guideline for HAE. Allergy. 2018;73(8):1575-1596.
3. Cicardi M, Aberer W. Classification, diagnosis & approach to treatment for angioedema. Allergy.2014: 69(5):602-16
4. Е.А.Грищенко. Сложности дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека. АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ, № 1 (40), март 2017
5. Андропова Е.В., Бельтюков Е.К., Лепешкова Т.С. Наследственный ангионевротический отек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):58–61. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-58-61.