

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.03.49-53>

Наследственный ангионевротический отек, обусловленный новой мутацией гена *SERPING1* (случай из практики)

Байшева М.Г.¹, Дьячкова А.А.², Хлопенкова О.В.²

- 1 – Мордовская республиканская центральная клиническая больница
430013, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Победы, д. 14/5, к. 1
- 2 – Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева
430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – орфанное генетически детерминированное заболевание. НАО на сегодняшний день является одной из самых сложных и актуальных проблем для врачей любых специальностей. Повторяющиеся потенциально опасные локальные отеки кожи, слизистых и подслизистых оболочек, а также многообразие клинических масок заболевания могут быть причиной неадекватной терапии, излишних хирургических вмешательств, инвалидизации пациентов и представлять угрозу их жизни. В статье представлен клинический случай НАО, детерминированного новым, ранее не описанным в литературе и в базах данных вариантом гена *SERPING1* с.1442_1443insGCTGCGTGCT [p.(Trp482Leufs*19)] в гетерозиготном состоянии. Клинические симптомы проявлялись в виде абдоминальных атак и ангионевротических отеков, обнаружено количественное снижение уровня С1-ингибитора. Выявление и изучение новых мутаций в гене *SERPING1* позволит не только своевременно подтвердить диагноз, но и профилактировать НАО.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек (НАО), дефект системы комплемента, брадикинин, С1-ингибитор, мутация *SERPING1*.

Для цитирования: Байшева М.Г., Дьячкова А.А., Хлопенкова О.В. Наследственный ангионевротический отек, обусловленный новой мутацией гена *SERPING1* (случай из практики). *Медицинская генетика* 2024; 23(3): 49-53.

Автор для корреспонденции: Хлопенкова О.В.; e-mail: miss.hlopenkova@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.02.2024

Hereditary angioedema caused by a new mutation of the *SERPING1* gene (case report)

Baysheva M.G.¹, Dyachkova A.A.², Khlopenkova O.V.²

- 1 – Mordovia Republican Central Clinical Hospital
14/5-1, Pobedy st., Saransk 430013, Republic of Mordovia, Russian Federation
- 2 – National Research Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya st., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

Hereditary angioedema is an orphan, genetically determined disease. Today it is one of the most difficult and urgent problems for doctors of all specialties. Repeated potentially dangerous local edema of the skin, mucous membranes and submucosal membranes, as well as a variety of clinical masks of the disease can cause inadequate therapy, unnecessary surgical interventions, disability of patients and pose a threat to their lives. The article presents a clinical case of a disease determined by a new variant of the *SERPING1* gene mutation, previously undescribed in the literature and databases. 1442_1443insGCTGCGTGCT [p.(Trp482Leufs*19)] in a heterozygous state. Clinical symptoms manifested themselves in the form of abdominal attacks and angioedema, and a quantitative decrease in the level of the C1 inhibitor was found. The identification and study of new mutations in the *SERPING1* gene will not only confirm the diagnosis in a timely manner, but also prevent hereditary angioedema.

Keywords: hereditary angioedema, complement defect, bradykinin, C1 inhibitor, *SERPING1* mutation.

For citation: Baysheva M.G., Dyachkova A.A., Khlopenkova O.V. Hereditary angioedema caused by a new mutation of the *SERPING1* gene (case report). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(3): 49-53. (In Russian)

Corresponding author: Khlopenkova O.V.; email: miss.hlopenkova@yandex.ru

Funding. The work had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.02.2024

Введение

Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой первичный иммунодефицит, основными проявлениями которого являются отеки кожи, слизистых и подслизистых оболочек, возникающие под воздействием сильного сосудорасширяющего медиатора брадикинина (БК) [1-3]. Их характерными особенностями являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами (ГКС) и антигистаминными средствами [1].

Известно 4 гена (*SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*) и более 700 мутаций в них, которые приводят к развитию НАО с характерной клинической симптоматикой. Впервые генетические вариации гена *SERPING1* были описаны в 1987 году [4].

Выделяют 3 типа, характеризующихся разной генетической основой заболевания, но сходными чертами патогенеза и клинической картины. При I типе мутации распределены по всему гену *SERPING1*, выявляется количественное снижение C1-ингибитора (C1-INH). При II типе мутации локализуются в основном в экзоне 8 гена *SERPING1* и приводят к дисфункции C1-INH по причине измененной структуры его активного центра. III тип НАО наблюдается редко, к нему приводят мутации в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, что проявляется нормальным уровнем C1-INH, но аномальными формами фактора XII, плазминогена, ангиопоэтина 1 или кининогена [1, 3].

Наиболее специфичными в клинико-лабораторной диагностике НАО I и II типов являются биохимический анализ концентрации и функциональной активности C1-INH системы комплемента и молекулярно-генетический анализ, который дает возможность точно установить молекулярную причину заболевания [1-3]. Подтверждение диагноза путём исследования системы комплемента и оценки уровня C1-INH и/или его активности проводят дважды с интервалом 1 месяц [2]. В качестве альтернативы вторым анализом может стать исследование гена *SERPING1* [2,3]. Родственникам первой степени родства пациента с подтвержденным НАО также должен быть проведен однократный анализ системы комплемента или мутации в гене *SERPING1* [2]. Подтвержденный диагноз не только помогает определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента, но и позволяет своевременно поставить диагноз ближайшим родственникам, профилактирует появление жизнеугрожающих состояний и излишних медицинских вмешательств.

Цель наблюдения — изучить течение НАО, обусловленного новой, впервые выявленной мутацией в гене *SERPING1* на примере клинического случая.

Описание клинического случая

Больная Е., 44 года, обратилась к врачу аллергологу-иммунологу в феврале 2023 г. с жалобами на спонтанные отеки конечностей и мягких тканей задней поверхности таза, боли в эпигастрии с иррадиацией в боковые отделы туловища, не купирующиеся анальгетиками, с дальнейшей рвотой, жидким стулом, ознобом, иногда потерей сознания.

Известно, что пациентка с 20-летнего возраста отмечает эпизодические отеки конечностей и ягодиц, которые проходили самостоятельно через 3-4 дня. Отеки купировались приемом ГКС (преднизолоном), антигистаминные препараты эффекта не давали. Триггерами отеков выступали травмы, сдавление тканей, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Отмечается наличие отягощенной наследственности по мужской линии: у отца наблюдались периферические отеки, у дяди и дедушки — летальные исходы на фоне отека гортани. Было четыре беременности, из них двое родов и два аборт. Отмечала усиление симптомов в течение беременностей (2003г., 2009 г.).

В 2009 г. в период беременности обратилась к главному аллергологу-иммунологу республики Мордовия (РМ) с соответствующими жалобами. Было высказано предположение о НАО, однако из-за отсутствия возможности генетического обследования диагноз подтвержден не был. Назначен прием внутрь аминокислотной проновой кислоты, эффекта от приема которой не отмечалось.

В 2022 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию, в этом же году была привита вакциной Гам-КОВИД-Вак. После болезни отметила учащение приступов до 1 раза каждые 2 месяца, а также постепенное уменьшение эффекта от приема ГКС с последующим полным его отсутствием. За последний год рецидивы участились до 2 раз в месяц.

В январе 2023 г. пациентка после погрешности в диете поступила в хирургическое отделение с жалобами на выраженную слабость, распирающие боли в эпигастриальной области и правом подреберье, тошноту, сухость и горечь во рту. Была экстренно госпитализирована в 1 хирургическое отделение МРЦКБ г. Саранска.

На момент осмотра отмечалось: состояние средней степени тяжести, кожные покровы физиологической окраски, отсутствие высыпаний, влажность обычная. Отсутствие периферических отеков. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18/мин, ритм дыхания регулярный. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 5 межреберье. Тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный. АД 105/75 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 80/мин, пульс 80/мин. Язык нормальной величины, розового цвета, влажный, обложен желтоватым налетом у корня. Мягкое и твердое небо обычной окраски, геморрагий и налета нет. Миндалины обычной величины и окраски, без налета и гнойных пробок.

При осмотре живот незначительно вздут, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Симптомы «кашлевого толчка», Щеткина-Блюмберга и Менделя отрицательные. При пальпации нижний край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, безболезненный. Признаки скопления свободной жидкости в брюшной полости методами перкуссии и флюктуации не определялись.

В результатах лабораторной диагностики обращают на себя внимание: в общем анализе крови лейкоцитоз $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия 26 мкмоль/л за счет непрямого билирубина 22,9 мкмоль/л, общий анализ мочи без патологии, обнаружено повышение онкомаркеров. Результаты представлены в **табл. 1**.

ПЦР-диагностика: COVID-19 (не обнаружено). Данные электрокардиограммы: синусовый ритм,

ЧСС 80/мин. Электрическая ось сердца не отклонена. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости: данных за вирусную пневмонию не выявлено. КТ-0. Органы грудной клетки без видимой патологии. Данные КТ органов брюшной полости: КТ признаки выпота в малом тазу, кисты желтого тела правого яичника. КТ-картина диффузного панкреатита стадии В по Balthazar, легкой степени тяжести. Данные фиброколоноскопии: атония толстой кишки. Геморрой.

Был поставлен диагноз *синдром раздраженного кишечника*. Операция 19.01.2022 г. — Диагностическая лапароскопия. Адгезиолизис. Дренирование брюшной полости. Спаечный процесс брюшной полости».

После выписки из стационара больная наблюдалась у гастроэнтеролога с диагнозом: Синдром раздраженного кишечника. Асцит неясной этиологии. Хронический гастрит, нестойкая ремиссия. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (АГПОД). Анемия легкой степени тяжести. Выставлен дифференциальный ряд: карциноидный синдром, нейроэндокринная опухоль, гастроинтестинальная аллергия, абдоминальная эпилепсия, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения (ХИБОП). Направлена на консультацию к аллергологу-иммунологу.

В феврале 2023 г. главным аллергологом-иммунологом республики Мордовия (РМ) для подтверждения диагноза был взят биоматериал и направлен в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ. Выявлено снижение компонента C1-ингибитора системы комплемента. Результаты представлены в **табл. 2**.

Через месяц в ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова вы-

Таблица 1. Результаты анализа онкомаркеров пациентки Е.

Table 1. Patient's E. results of tumor marker analysis.

Тест	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Антиген раковый (CA) 125	40,0	ЕД/мл	0-30
Антиген раковый (CA) 19-9	3,0	ЕД/мл	0-34
Альфа-фетопротеин (АФП)	6,0	МЕ/мл	0-7,3
Раковый эмбриональный антиген (РЭА)	0,4	Нг/мл	0-5

Таблица 2. Результаты анализа C1-ингибитора системы комплемента пациентки Е.

Table 2. Patient's E. results of analysis of the C1-inhibitor of the complement system

Тест	Результат	Ед.изм.	Референсные значения
Комплемент, эстеразный ингибитор C1 (количественный)	0,025	г/л	0,21-0,43

полнено исследование ДНК пациентки на наличие мутаций в гене *SERPING1* (C1-INH) (NM_000062), ответственных за развитие НАО типов I и II. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру экзонов 1-8 и областей экзон-интронных соединений гена *SERPING1* в экзоне 8 обнаружен ранее не описанный в литературе и в базах данных (HGMD, ClinVar, LOVD) вариант с.1442_1443insGCTGCGTGCT [p.(Trp482Leufs*19)] в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database). По совокупности данных (PVS1, PM2, PP4) выявленный вариант следует рассматривать как патогенный. LoF мутации описаны при НАО.

При дальнейшем исследовании в той же лаборатории у сына пациентки Е. была обнаружена идентичная мутация без клинической манифестации.

После постановки диагноза НАО даны рекомендации по изменению образа жизни, рекомендовано лечение агонистом В2-рецепторов (икатибантом) для купирования острых атак. На данный момент пациентка находится в процессе постановки на учет по программе орфанных заболеваний.

Обсуждение

На сегодняшний день НАО является одной из самых сложных и актуальных проблем для врачей любых специальностей. Повторяющиеся потенциально опасные локальные отеки кожи, слизистых и подслизистых оболочек могут быть причиной инвалидизации пациентов и представлять угрозу их жизни.

В значительной степени проблема первичной диагностики НАО связана с низкой распространенностью заболевания и неспецифической симптоматикой. Затрудняет выявление конкретного иммунодефицита и то, что до конца не изучены особенности его течения. Многообразие клинических проявлений, сходных с симптомами других заболеваний, без тщательно собранного анамнеза и анализа объективной симптоматики могут привести к неадекватной терапии и излишним хирургическим вмешательствам, что доказывает данный клинический случай.

Более того, несмотря на значительные достижения в изучении генетической основы НАО, генетические причины данного заболевания остаются до конца не исследованными. Но благодаря использованию современных методов молекулярно-генетического анализа появляются возможности открывать новые мутации

в гене *SERPING1*, которые проявляют свои уникальные особенности в фенотипе. Особенность данного клинического случая заключается в том, что он обусловлен новой неизвестной мутацией вышеупомянутого гена.

При анализе этой истории болезни обнаружены характерные признаки, которые прослеживаются в большинстве случаев абдоминального варианта течения заболевания: болевой синдром в области живота, тошнота и рвота, купирующиеся в течение 5 суток. Анамнез пациентки Е. имел семейный характер, основными триггерными факторами являлись беременность и вирусная инфекция, которые привели к утяжелению течения заболевания, а также проведению ненужных операций. Кроме того, отмечалось отсутствие эффекта от приема ГКС и антигистаминных препаратов.

В данном клиническом примере, в отличие от большинства случаев, манифестация заболевания произошла в более старшем возрасте и не сопровождалась предвестниками в виде кольцевидной эритемы и отеками других локализаций, таких как лицо, шея и конечности. Также не обнаружены сочетания с атопией, что несомненно приводило бы к более тяжелым состояниям и ухудшению качества жизни больной.

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует, что течение НАО, обусловленное новой мутацией гена *SERPING1*, сходно с таковым в уже известных случаях изменения этого гена. Однако указанные выше трудности привели к неверным заключениям врачей и неточной тактике лечения.

Таким образом, ведение таких пациентов должно осуществляться в течение всей жизни при постоянном взаимодействии аллерголога-иммунолога с акушерами-гинекологами, хирургами, гастроэнтерологами, стоматологами, педиатрами, терапевтами и врачами других специальностей.

Рекомендации по изменению образа жизни и избеганию причинных факторов, назначение специфической терапии являются основой профилактики отеков и, тем самым, предотвращения опасных для жизни ситуаций. В дополнение, знания о генетическом носительстве НАО близкими родственниками (в данном клиническом примере – сыном пациентки) помогает предотвратить и у них катастрофические состояния.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует разнообразие клинических масок заболевания, показывает сложность постановки диагноза данного первичного иммунодефицита, а также демонстрирует ранее

не описанный в литературе и в базах данных (HGMD, ClinVar, LOVD) вариант с.1442_1443insGCTGCGTGCT (p.(Trp482Leufs*19)) в гетерозиготном состоянии.

Выявление и изучение новых мутаций в гене *SERPING1* позволит не только своевременно подтвердить диагноз, но и профилактировать обострения НАО. Мы надеемся, что выявленная ранее неизвестная мутация в данном клиническом примере внесет свою лепту в изучение НАО.

Литература

1. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1
2. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Манто И. А. Персонализированный подход - основа успеха терапии НАО с дефицитом С1-ингибитора. Поликлиника. 2020; 1-2: 6-12
3. Манто И.А. Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2022. 128 с.
4. Уханова О.П., Будников П.В., Подсвинова С.С., Палагота Д.С. Тяжелое течение наследственного ангионевротического отека, связанное с новым вариантом гена *SERPING1*,

в многолетней кавказской семье. Иммунология. 2023; 44 (1): 103–108. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-103-108>

References

1. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. 2020. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1
2. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Setdikova N.Kh., Manto I.A. Personalized approach - basis for the success of therapy for HAE with C1-inhibitor deficiency. [A personalized approach is the basis for the success of therapy for HAE with C1-inhibitor deficiency]. Poliklinika. 2020; 1-2: 6-12 (In Russ.)
3. Manto I.A. Osobennosti diagnostiki i taktiki vedeniya patsiyentov s nasledstvennym angiootokom s defitsitom S1-ingibitora: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk: 14.03.09 [Features of diagnosis and tactics of managing patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: abstract of the dissertation of a candidate of medical sciences: 14.03.09]. Moscow, 2022. 128 p. (In Russ.)
4. Ukanova O.P., Budnikov P.V., Podsvirova S.S., Palagota D.S. Tyazheloye techeniye nasledstvennogo angionevroticheskogo oteka, svyazannoye s novym variantom gena *SERPING1*, v mnogodetnoy kavkazskoy sem'ye [Severe course of HAE and a new variant of the *SERPING1* gene in a large Caucasian family]. Immunologiya [Immunology]. 2023; 44 (1): 103–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-1-103-108> (In Russ.)