

Noe å lære av

En 24 år gammel kvinne med utslett og hevelser under p-pillebruk og graviditet

Kristin Skogøy

kristin.skogoy@nlsh.no
Kvinneklubben NLSH
Nordlandssykehuset
8092 Bodø

Erik Waage Nielsen

Anestesi- og intensivavdelingen
Nordlandssykehuset
og
Universitetet i Tromsø

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2808

Se også kunnskapspørve
på www.tidsskriftet.no/quiz

En tidligere frisk 24-årig, p-pillebrukende kvinne oppsøkte lege på grunn av røde, ringformede utslett. Hun levde i et turbulent parforhold preget av psykisk stress. Utslettet kom nesten daglig, oftest på kveldstid, flyttet seg rundt på kroppen og varte om lag ett døgn. Det klødde ikke. Pasienten fikk etter hvert også moderat hevelse dypt i huden, ofte etter støt eller trykk fra sko. Ved to anledninger hovnet ene ansiktshalvdelen og leppen opp. Det var ikke svelgproblemer.

Primærlege mistenkte allergi og forskrev antihistaminer. Utslettet ble oppfattet som reaksjon mot dyrehår, selv om det var beskjeden kløe og ingen katarralske symptomer fra øyne og øvre luftveier.

Antihistaminer bedret ikke tilstanden. De påfølgende månedene hadde hun nesten

ukentlig legekontakt. Allergener i serum viste lett forhøyet IgE, men for beskjeden økning til å konkludere med allergi. Serumprøven ga også utslag på husstøvmidd, men hun hadde ikke øvre luftveislager.

Siden hevelsene i føtter og fingre kom etter belastning, mistenkte primærlegen en form for artritt, og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) ble gitt.

Heller ikke NSAID-preparater bedret utslett og hevelser. Senkningsreaksjon, C-reaktivt protein, antinukleære antistoffer, anti-ENA, anti-DNA og revmatoid faktor var normale. Undersøkelse av revmatolog avdekket ikke artritt eller kuler i huden. Han kunne ikke konkludere med årsaken til plagene, men oppfordret til biopsitaking ved pågående hevelser. Pasienten oppsøkte igjen legekortet, nå med spørsmål om hun kunne ha en form for arvelig angioødem. Pasienten kjente til en kvinne med hereditært angioødem som hadde liknende symptomer.

Hereditært angioødem (HAE) ledsages ikke av urticaria, men forutgås ofte av et ringformet eller serpiginnøst utslett (fig 1). Hevelsene i huden varer oftest flere dager og kan flytte seg rundt på kroppen. Hevelse i larynx kan være livstruende. Mentalt stress forverrer ødemet. Sykdommen arves autosomt dominant, skyldes for lav funksjon av reguleringsprotein C1-inhibitor og kan påvises i en vanlig serumprøve.

C1-inhibitormengde og -funksjon var hhv. 0,34 g/l (> 0,14 g/l) og 93% (> 60%). Komplementfaktor 4 var 0,2 g/l (0,12–0,45). Også revmatolog vurderte muligheten for he-

reditært angioødem, men avkreftet mistanken idet C1-inhibitor og komplementfaktor 4 var normal. Følgende år fikk pasienten stadig hevelser og utslett. Pasienten seponerte østrogenholdige p-piller noen måneder senere. Symptomene forsvant og var borte ca. ett år til hun ble gravid. Igjen fikk hun anfallsvis hevelser i beina og særlig hovne kuler under føttene. Ved en anledning hovnet venstre overarm opp etter hagearbeid, slik at hun ikke fikk på seg jakken. I tillegg hovnet skjedden opp etter samleie. Pasienten ble engstelig for at hevelsene kunne forstyrre fødselen, og ble henvist kvinneklubben for samtale om forløsning.

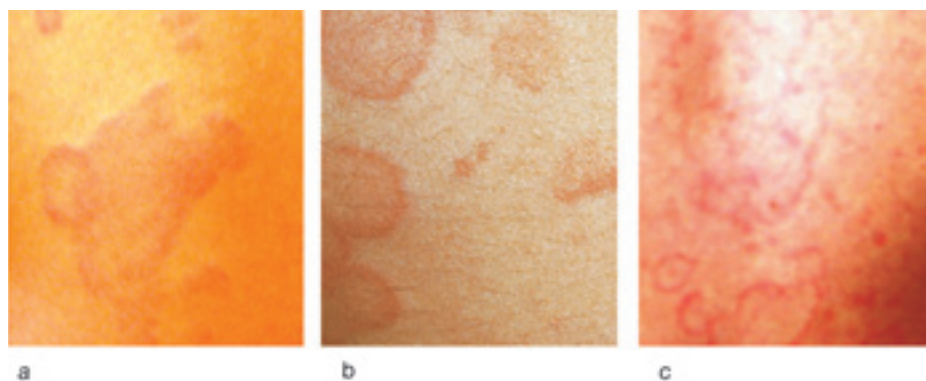
For fem år siden ble det beskrevet en ny form for hereditært angioødem (1), også kalt østrogenavhengig angioødem. Leger ved kvinneklubben og anestesivdelingen vurderte om pasienten kunne ha denne typen. Klinisk arter formen seg som hereditært angioødem type I og type II, men rammer kun kvinner (tab 1). Symptomene opptrer bare under bruk av østrogenholdige medikamenter eller under graviditet.

Pasienten ble innlagt ved kvinneklubben i svangerskapsuke 35 fordi hun hadde lett pre-eklampsi. I løpet av de neste to ukene fikk hun stadig økende proteinuri og stigende blodtrykk. I uke 37,5 ble hun stimulert med misoprostol for å avslutte svangerskapet. Hun fødte raskt og ukomplisert en frisk pike på 2 670 gram. Hun hadde ingen episoder med angioødem under oppholdet.

Diskusjon

Vår pasient hadde hyppige anfall og 23 legebesøk innen en periode på 12 måneder. Angioødem og utslett representerer en klinisk utfordring for flere enn allmennleger. Det kan være vanskelig å identifisere hvilke typer som foreligger. Angioødem og elveblestliknende utslett er hovedsakelig mastcellemediert. Mastcellemediert angioødem og urticaria klør, og behandling med antihistaminer eller steroider er ofte virksomt. 15–20% av befolkningen kan få urticaria en gang, oftest før 30 års alder. Urticaria og angioødem kan også opptre i forbindelse med alvorlige medikamentreaksjoner og som ledd i anafylaktisk sjokk (2).

Den andre hovedgruppen angioødem er ikke-mastcellemediert og utgjør en betydelig mindre gruppe. Noen viktige eksempler er fremstilt i tabell 1. Disse angioødemtyper påvirkes i liten grad av antihistaminer og



Figur 1 Foto av utslett fra rygg hos pasienten med østrogenavhengig angioødem (a). Til sammenlikning er bilder av urticaria, foto Science Photo Library/GV-Press (b), og utslett ved hereditært angioødem (c)

Tabell 1 Ikke mastcellemediert angioødem

Type	Urticarialiknende utslett	Diagnostisering	Mediator	Akuttbehandling
Hereditært angioødem type I	Ja	Lav C1-INH-funksjon og mengde. Lav C4	Bradykinin	C1-INH- konsentrat
Hereditært angioødem type II	Ja	Lav C1-INH-funksjon og normal eller økt mengde. Lav C4	Bradykinin	C1-INH- konsentrat
Ervervet angioødem	Ja	Lav C1-INH-funksjon og mengde. Lav C1q. Lav C4	Bradykinin	C1-INH- konsentrat
Østrogenavhengig angioødem	Ja	Sykehistorie. Utelukke annet angioødem	Bradykinin?	?
Angioødem pga. ACE-hemmere	Ja	Utelukke annet angioødem, blir borte ved seponering av <i>alle typer</i> ACE-hemmere	Klasseeffekt	?
Angioødem pga. AT-2-blokkere	?	Utelukke annet angioødem, blir borte ved seponering av <i>alle typer</i> AT-2-blokkere	Klasseeffekt Bradykinin?	?

steroider og ledsages ikke av urticaria. Den viktigste mediators for alle er trolig bradykinin som gjør at endotelet skrumper og slipper ut plasma (3). Ødem kan forekomme i flere organer, og larynxødem er særlig fryktet. Ødem i tarm er vanlig hos pasienter med hereditært angioødem som mangler C1-inhibitor. Ved for lav C1-inhibitorfunksjon hemmes kallikrein for dårlig og kan frisette bradykinin fra høymolekylært kininogen (fig 2) (4). Ved angiotensinkonverterende enzym (ACE) og angiotensin II-utløst angioødem er forklaringen trolig hemmet nedbrytning av bradykinin (5).

Det er ikke kjent hvorfor østrogen utløser angioødem, og det kan tenkes at ulike mekanismer utløser angioødem i ulike familier. Det er trolig også en bred skala fra livstruende larynxødem til det marginale ødemet som kan følge menstruasjonssyklus og menopause (6). Det er velkjent at kvinner med C1-inhibitor-mangel kan få økende anfall og alvorlighetsgrad ved p-pillebruk (4). Også hos kvinner med i utgangspunktet normalt C1-inhibitor-nivå kan østrogen senke C1-inhibitor og øke koagulasjonsfaktor XII og kallikrein. Alt dette øker frisetting av bradykinin (7). Videre kan østrogen kanskje øke mengden bradykininreseptorer samt redusere angiotensinkonverterende enzym og aminopeptidase-P som begge bryter ned bradykinin (8). Den samlede effekten av østrogen kan derfor være både økt produksjon av, økt følsomhet for og nedsett nedbrytning av bradykinin.

Det synes ikke å være forskjell mellom typer av østrogenholdige p-piller. Den tyske hudlegen Konrad Bork mente østrogenutløst angioødem klinisk liknet så på pasientgruppen med hereditært angioødem, som finnes i

to typer, at han kalte tilstanden hereditært angioødem type III (9). Dette til tross for at kvinnene hadde normalt C1-inhibitor-nivå. Senere er liknende tilfeller beskrevet, men flere anbefaler nå å kalle ødemet østrogenavhengig (8). Ødemtypen kan videre karakteriseres ved at den opptrer under tilført østrogen, forverres ved økt endogen østrogenproduksjon samt om den er arvelig (4).

Vår pasient hadde brukt p-piller kontinuerlig i omtrent to år før hun erkjente ødemene. Hos fem franske kvinner kom ødemet etter seks til 18 måneders p-pillebruk, og ved seponering forsvant symptomene etter tre måneder–fem år (10). Hos vår pasient ble symptomene borte få uker etter seponeringen.

Pasientens tilstand ble i starten oppfattet som allergisk betinget, uten at man fant sikker utløsende årsak. Utslettet ble beskrevet som urtikarielt, men det var bare lett kløe. Antihistaminer og kløstillende salver hadde ikke sikker effekt. Utslettet liknet mye på det som ofte forutgår anfall av hereditært angioødem, som heller ikke klør, og som igjen likner erythema marginatum (fig 1). I dette utslettet er det funnet store nedslag av bradykinin (11).

Selv om liknende rapporter omtaler familiær forekomst, gjelder ikke det vår pasient ut ifra hva vi vet i dag. Muligheten bør likevel has i mente. Som ved hereditært angioødem kan trolig både alvorlighetsgrad og lokalisasjon av det østrogenutløste ødemet variere hos samme kvinne over tid. Selv om vår pasient hadde moderate hevelser uten ødem i gastrointestinalkanalen som ved akutt abdomen eller larynxødem, er det ingen garanti mot alvorligere symptomer senere.

Ved graviditet fikk hun hevelser i første trimester, og vaginalt ødem gjorde kvinnen engstelig for fødselen. Genitalt ødem er vanlig ved hereditært angioødem (4). Hun ble derfor henvist til kvinneklinikken for vurdering av forløsningsmåte.

Det foreligger en rapport om at vaginalt ødem kanskje har hindret fødsel hos en kvinne med hereditært angioødem, men det er så sjeldent at vaginalt fødsel ikke frarådes (12). Selv om C1-inhibitor forbrukes hos pasienter med østrogen (10), hadde ikke fire tyske kvinner under til sammen 11 anfall med larynxødem effekt av intravenøst C1-inhibitor-konsentrat (1). Konsentratet er svært effektivt som akuttbehandling av pasienter med hereditært angioødem.

Testosteronderivatet danazol, som også forebygger anfall av hereditært angioødem etter noen dagers behandling, var imidlertid effektivt hos noen av de tyske kvinnene (1). I nær fremtid kan man håpe at bradykinblokkere vil være effektive (13).

Så vidt vi vet, har ingen rapportert noen sammenheng mellom hereditært eller østrogenutløst angioødem og preeklampsi.

Vi mener at denne kvinnen hadde et østrogenavhengig angioødem og bør unngå østrogenholdige p-piller og hormonsubstitusjonsbehandling i fremtiden.

Litteratur

- Bork K, Barnstedt SE, Koch P et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213–7.
- Hestholm F, Morken T, Skadberg BT et al. Urticaria and angioedema hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 610–4.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M et al. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 311–7.
- Agostoni A, Ygoren-Pursun E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51–131.
- Nielsen EW. Hypotensive shock and angioedema from angiotensin II receptor blocker: a class effect in spite of tripled tryptase values. *J Intern Med* 2005; 258: 385–7.
- Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. Sex hormones and the female voice. *J Voice* 1999; 13: 424–46.
- Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H et al. Rapid fibrinolysis, augmented Hagemann factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 762–9.
- Binkley KE, Davis AE III. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 215–9.
- Bork K, Dewald G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. *Am J Med* 2004; 116: 644–5.
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C et al. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003; 206: 106–9.
- Starr JC, Brasher GW, Rao A et al. Erythema marginatum and hereditary angioedema. *South Med J* 2004; 97: 948–50.
- Khristova S. A combination of chronic kidney failure with hereditary angioedema. *Vutr Boles* 1990; 29: 114–7.
- Icatibant: HOE 140, JE 049, JE049. *Drugs R D* 2005; 6: 239–44.

Manuskriptet ble mottatt 12.12. 2005 og godkjent 4.5. 2006. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.

Figur 2