

Hormonális változások hatása a C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödémás betegek klinikai tüneteire

Doktori értekezés

Dr. Czaller Ibolya

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Böszörményi Nagy György, Ph.D., ny. egyetemi tanár

Dr. Molvarec Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Tamás László, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Bogos Krisztina, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Pónyai Györgyi, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2017

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVÍDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	6
2.1. Angioödémák típusai.....	6
2.2. Genetikai háttér - A <i>C1-INH</i> gén	9
2.3. A C1-INH fehérje.....	10
2.4. C1-INH hiány	13
2.4.1. Hereditár angioödéma (C1-INH-HAE)	13
2.5. C1-INH hiány következtében kialakuló angioödéma patomechanizmusa	14
2.6. A diagnosztika szempontjai	17
2.6.1. Családi anamnézis	17
2.6.2. Laboratóriumi kritériumok	18
2.6.3. Klinikai tünetek	20
2.6.4. A tünetek jelentkezési ideje, fennállása, gyakorisága	22
2.6.5. Provokáló tényezők	23
2.6.6. Társulás más betegségekkel	26
2.6.7. C1-INH-HAE potenciális biomarkerei	27
2.7. A hereditár angioödémás betegek kezelése.....	28
2.7.1. Tájékoztatás és betegoktatás	28
2.7.2. Az angioödémás roham akut kezelése	29
2.7.3. Profilaxis	32
2.7.3.1. Provokáló tényezők kiiktatása	32
2.7.3.2. Gyógyszeres terápia (rövid és hosszú távú profilaxis).....	32
2.7.4. Gyermekek kezelése	34
2.7.5. Terhes C1-INH-HAE nőbetegek kezelése	36
2.7.6. Menopauzában lévő nőbetegek kezelése.....	37
2.7.7. A betegek nyomonkövetése	37
3. CÉLKITŰZÉSEK	39
4. MÓDSZEREK	42
4.1. Betegek és módszerek, a terhes C1-INH-HAE nőbetegek vizsgálatához ...	42
4.1.1. Vizsgálati alanyok	42
4.1.2. A vizsgálat kivitelezése, az adatfeldolgozás szempontjai	43
4.1.3. Statisztikai analízis	44
4.2. Betegek és módszerek, a C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyhormon és komplement paramétereinek vizsgálatához	44
4.2.1. Vizsgálat felépítése és betegadatok	44
4.2.2. Laboratóriumi módszerek	45
4.2.3. Statisztikai analízis	46
4.2.4. Alcsoportok képzése.....	46

5. EREDMÉNYEK	47
5.1. Eredményeink terhes C1-INH-HAE nőbetegekben	47
5.1.1. A vizsgálatban szereplő nőbetegek terhességeinek jellemzése	47
5.1.2. Kihordott terhességek	47
5.1.3. Rohamgyakoriság változása	47
5.1.4. A rohamok lokalizációja.....	48
5.1.5. A rohamok megjelenési ideje és karakterisztikája	49
5.1.6. Az első angioödémás roham megjelenésének ideje és a terhesség alatti rohamszámok alakulása	50
5.1.7. Provokáló faktorok hatása terhességben	51
5.1.8. A magzat hatása az anyai angioödémás tünetekre	51
5.1.9. A humán plazma derivált C1-INH koncentrátum hatékonysága és biztonságossága terhesség alatt	52
5.1.9.1. Akut terápia	52
5.1.9.2. Profilaktikus terápia.....	53
5.1.9.3. A pdC1-INH koncentrátum hatékonysága és biztonságossága	54
5.2. Eredményeink C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyhormon és komplement paramétereinek vizsgálatában.....	54
5.2.1. Pajzsmirigy paraméterek C1-INH deficiens hereditár angioödémás betegekben és az egészséges kontrollokban	54
5.2.2. A pajzsmirigy és komplement paraméterek közti kapcsolat C1-INH-HAE betegekben	55
5.2.3. C1-INH-HAE betegek pajzsmirigy paraméterei, angioödémás rohamszámuk szerint	56
5.2.4. Pajzsmirigyhormon szintek a danazollal kezelt és nem kezelt C1-INH-HAE betegekben	57
5.2.5. Pajzsmirigyhormon paraméterek kapcsolata D-dimer, F1+2, és fibrinogén szintekkel C1-INH-HAE betegekben	59
6. MEGBESZÉLÉS	60
6.1. Megbeszélés a terhes C1-INH-HAE nőbetegek vizsgálatához	60
6.1.1. Kompletált terhességek – roham alakulása, kiváltó tényezők	60
6.1.2. C1-INH deficiens magzat jelenléte	61
6.1.3. Terhesség, postpartum, szoptatás időszaka	61
6.1.4. Alkalmazott farmakoterápia	62
6.2. Megbeszélés a C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyhormon és komplement paramétereinek vizsgálatához	63
7. KÖVETKEZTETÉSEK	65
8. ÖSSZEFOGLALÁS	68
9. SUMMARY	69
10. IRODALOMJEGYZÉK	70

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	90
12.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk.....	90
12.2. A disszertációtól független publikációk	90
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	93

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAE	<u>ac</u> quired <u>an</u> gio <u>e</u> dema, szerzett angioödéma
AAS	anabolikus androgén szteroid
ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ACEI	angiotenzin konvertáló enzim inhibitor (gátló)
a-TG	anti-thyreoglobulin
a-TPO	anti-thyroperoxidáz
B1R	bradikinin-1 receptor
B2R	bradikinin-2 receptor
BK	bradikinin
C1, C2, C4...	komplement rendszer komponensei
C1-INH	C1-inhibitor
C1-INH _a	antigenikus C1-INH
C1-INH _f	funkcionális C1-INH
C1-INH-HAE	C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló hereditær angioödéma
CH50	összkomplement aktivitás
CK	kreatin-kináz
CSF1	makrofág-kolónia stimuláló faktor
EACA	epszilon-aminokapronsav
F1+2	prothrombin thrombinná alakulása során keletkező fragmentumok
FFP	friss fagyasztott plazma
ft3	szabad trijód-thyronin
ft4	szabad thyroxin
FXI	koagulációs faktor
FXII	Hagemann faktor
HAE	<u>h</u> ereditary <u>an</u> gio <u>e</u> dema, hereditær angioödéma
HAEdb	HAE database, <i>C1-INH</i> gén mutációs adatbázis
HBV	hepatitis B vírus
HCV	hepatitis C vírus
HGMD	Humán Gén Mutációs Adatbázis
HIV	humán immundeficiencia vírus

HMWK	nagy molekulatömegű kininogén
IL6	interleukin-6
INF- α , - γ	interferon- α , - γ
IQR	interkvartilis tartomány
MASP-1, MASP-2	MBL-asszociált szerin proteázok
MBL	mannóz-kötő lektin
PCOS	policisztás ovárium szindróma
pdC1-INH	(plasma derived) plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátum
SHBG	sexual hormon binding globulin, nemihormon-kötő globulin
TH	pajzsmirigyhormon
TNF- α	tumor nekrosis faktor- α
TSH	thyreoidea-stimuláló hormon
WBC	fehérvérsejt szám

2. BEVEZETÉS

2.1. ANGIOÖDÉMÁK TÍPUSAI

Az **angioödéma** a mély kután, szubkután és szubmukózus szövetek átmeneti, jól körülírt duzzanata. A posztkapilláris venulák érreakciójának eredménye, amely a plazma szövetek közé történő kiáramlásához vezet. Ennek következtében az elváltozás bőrre, illetve a nyálkahártyákra lokalizálódhat.

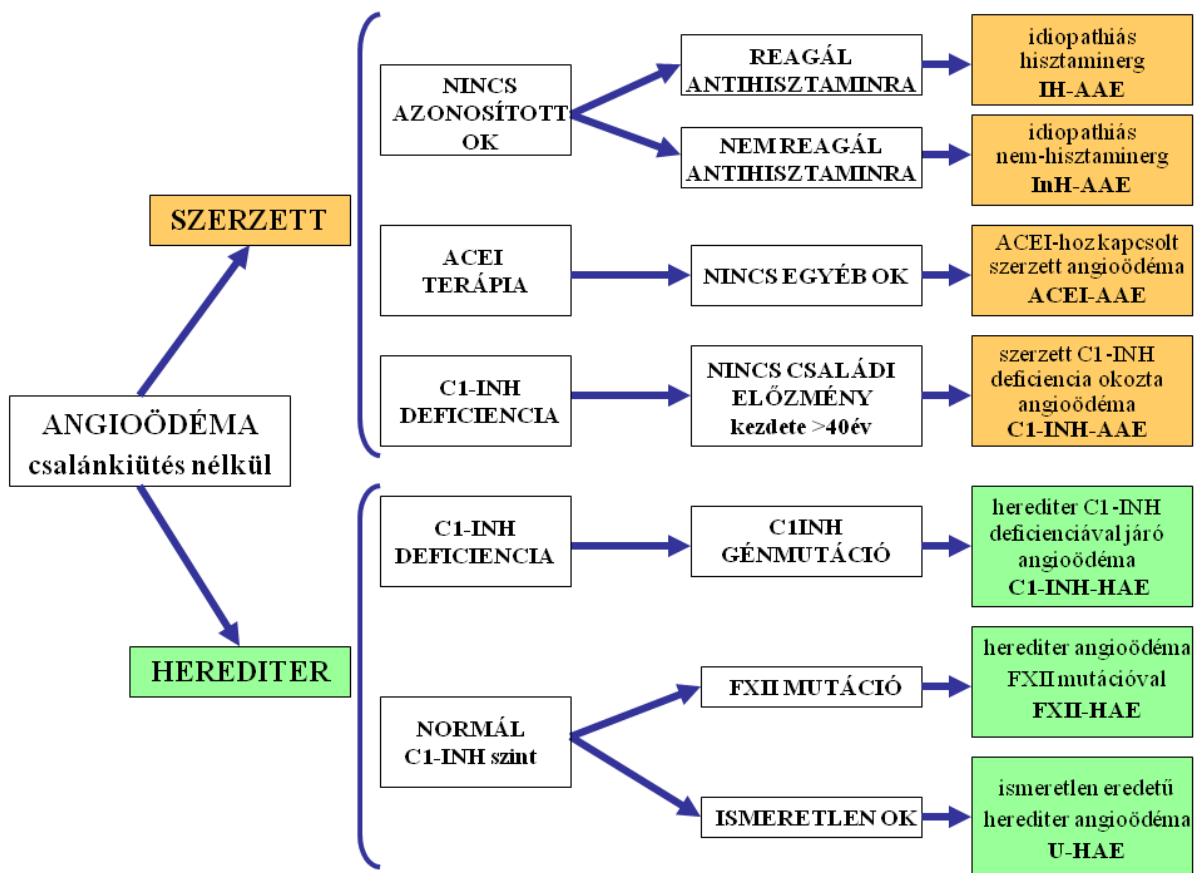
Szubkután angioödéma a test bármely részén megjelenhet. Leggyakrabban arcon, szemhéjakon, ajkakon, végtagokon, nyakon, törzsön, genitáliákon lép fel. Az angioödéma a bőr mélyebb rétegeiben helyezkedik el, így az nem fájdalmas, inkább feszítő jellegű, nem gyulladáisos, bőrpír nem kíséri, nem viszket.

A **szubmukózus angioödéma** érintheti a felső légutak és a gyomor-bél traktus nyálkahártyáját. Amennyiben a felső légutakban fellépő angioödéma olyan mértéket ér el, hogy elzárja a géget, ez rövid időn belül fulladáshoz vezethet. Ha a belek falára lokalizálódik, görcsös hasi fájdalom, pszeudoobstrukció, hányinger, hányás, hasmenés léphet fel, amely tünetek akut has képét utánozhatják.

Az angioödémák klinikai megjelenése etiológiájuktól függetlenül azonos.

A kivizsgálás, mint minden betegség esetén a pontos és részletes anamnézis felvételével és fizikális vizsgálattal kezdődik. Ezt követően kerülhet sor további, speciális laboratóriumi és egyéb speciális vizsgálatok elvégzésére. Egyre gyakrabban találkozunk orvos-beteg kapcsolataink során ezen kórformával. Gyakran okoz nehézséget a pontos etiológia felderítése, következésképpen a megfelelő kezelés kiválasztása.

Az angioödéma megjelenhet urticariához társultan, illetve önállóan egyaránt. Amennyiben visszatérő angioödéma mellett egyéb maculo-papulosus bőrtünet is jelen van, azt urticariának megfelelően kell klasszifikálni, kezelni (1). Az angioödémák előfordulási gyakorisága irodalmi adatok szerint 15-20% (2). **Etiológiáját** tekintve az angioödéma lehet hereditár vagy szerzett (ld. **1. ábra**) (3).



1. ábra: Csalánkiütés nélküli angioödémák klasszifikációja (3).

A **szertett angioödémák**on belül megkülönböztethetünk eddigiekben ismeretlen okból fennálló, angiotenzinkonvertáló enzimgátlók (ACEI), illetve C1-INH deficiencia okozta angioödémát.

Az ismeretlen eredetű eseteket, az antihisztaminra történő reagálásuk alapján osztották ketté. Az antihisztaminra reagálók, az **idiopathiás hisztaminerg szerzett angioödémák (IH-AAE)** csoportja, melynél mediátoruk alapján főleg hisztamin-mediált folyamatot feltételeznek, azonban minden egyéb más allergiás eredetű kórképeknél kimutatható vagy megfigyelhető környezeti, pollen, étel, rovarméreg, allergéneket, fizikai stimulust, autoimmun, infektív, ACEI vagy egyéb gyógyszer indukálta kórképeket kizártak. Ez tűnik a leggyakrabban előforduló angioödéma formának, klinikailag pedig leginkább az idiopathiás rekurrens urticariákhoz hasonlít. Terápiájában antihisztaminoknak és kortikoszteroidoknak jut szerep.

Az **idiopathiás nem-hisztaminerg szerzett angioödémák (InH-AAE)** csoportja antihisztaminokra nem reagálnak, háttérükben nem hisztamin-mediált folyamat áll, hanem valamilyen egyéb vazoaktív mediátorok (bradikinin, ciszteinil leukotriének, prosztaglandinok, vagy trombocita aktiváló faktor) játszanak szerepet. Heterogén csoport, mely terápiájában profilaktikus tranexámsav illetve bradikinin receptor antagonistá (icatibant) adásával vannak tapasztalatok.

Utóbbi évtizedben a hipertónia betegség kezelésében széleskörűen alkalmazott angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok a kezelt betegek néhány százalékában (1-2%) olyan angioödémát idézhetnek elő, amely akár életveszély állapothoz vezethet. A **szerzett angiotenzin konvertáló enzimgátlókhöz kapcsolt angioödémák (ACEI-AAE)** esetén az egyébként a bradikinin metabolizációját és inaktivációját végző angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása hozza létre a plazma emelkedett bradikinin szintjét (4), s okozza a főleg arcra, nyakra, felső légútra lokalizált angioödémát, amelynek kialakulása nem függ a gyógyszeresedés időtartamától. A kezelést tekintve az ACE-I tulajdonságú gyógyszer elhagyása, illetve az angioödémás rohamban icatibant adása hatékony (5). Esetriportok szólnak a C1-INH pótlása és kallikrein antagonistá (ecallantide) hatékonysága mellett. Akut életveszélyben a légútbiztosítás, kortikoszteroidok és epinephrin off-label használata elterjedt.

A **szerzett C1-INH deficiencia okozta angioödémák (C1-INH-AAE)** esetében a családi anamnézis negatív, a tünetek jellemzően a negyvenes életévekben kezdődnek. Az első lépés az alapbetegség feltárása és gyógyítása. Éppúgy társulhat benignus és malignus lymphoproliferatív betegségek mellé, mint infektív megbetegedésekhez. A szerzett C1-INH hiányban csökkent C4 szint mellett az ugyancsak csökkent C1-INH antigén koncentráció és funkcionális aktivitás, alacsony C1 szint, egyes esetekben a C1-INH elleni antitestek jelenléte jellemzi. C1-INH deficiencia konzumpciós mechanizmussal is kialakulhat, amikor a komplement rendszer klasszikus útjának aktivációja vezet a C1-INH fogyáshoz. Az antifibrinolitikumok és a plazmaferezis nem váltották be a hozzájuk fűzött terápiás reményeket. A danazol magasabb dózisban való alkalmazása hatásos lehet (6). C1-INH koncentrátum is alkalmazható, de általában magasabb dózis szükséges az optimális hatás eléréséhez.

Az **örökletes formán** belül elkülöníthetünk egyfelől a **normál C1-INH szinttel járó formákat**. Ezek háttérében a XII-es faktor (FXII) mutációja (FXII-HAE), vagy eddig ismeretlen okok állnak (U-HAE). 1985 óta több családban mutattak ki normál C1-INH szinttel társult visszatérő angioödémás rohamokat elszenvedő, nőbetegeket. Őket nem is oly régen még „III. típusú hereditár angioödémás” betegekként tartották számon. Azóta a férfiak érintettségét is kimutatták és igazolták a Hageman faktor (FXII) mutációját a betegek kb. 20-30%-ban. Azon betegeket, akikben mutációk nem mutathatók ki, ismeretlen okú hereditár angioödémás (U-HAE) csoportba soroljuk. Klinikai tüneteiket tekintve hasonlóak a többi angioödémás formákhoz, többségében bőr, nyelv, hasi, gége és uvulát érintő rohamok jellemzik, egyéb lokalizációk ritkák. Terápiára vonatkozóan nincsenek megnyugtató kontrollált klinikai vizsgálatok.

Másfelől a genetikailag igazolt **örökletes C1-INH deficienciával járó angioödémát okozó (C1-INH-HAE)** kórformát különíthetjük el, melynek I-es és II-es altípusát határozták meg. 1058 európai betegen nemrégiben végzett retrospektív vizsgálata alapján ez a kórforma képezi a 2. nagyobb csoportot (33%-kal) a fenti angioödéma típusok között (7).

Mivel kutatási munkámat a C1-INH hiány következtében kialakuló hereditár angioödémás betegségek képezték, ezért a következőkben ezen a kórképeken az irodalmát foglalom össze részletesen.

2.2. GENETIKAI HÁTTÉR - A *C1-INH* GÉN

A C1-inhibitor-fehérjét (C1-INH) kódoló *SERPING1* gén, amelyet 1986-ban klónoztak, a 11-es kromoszómán (11.q12-q13.1) található. Tizenhét kilobázis hosszúságú, 8 exonból áll, és a nyolcadik exon jelentős része nem transzlálódó régió (8). Betegség akkor alakul ki, ha az egyik allél mutálódik (9, 10), de ritka homozigóta C1-INH deficienciát is leírtak már (11). Leggyakrabban a 8-as, az 5-ös és a 6-os exon mutálódik, de viszonylag kevesebb mutáció fordul elő az N-terminálist kódoló részen.

A génhiba következtében a betegség két formája alakulhat ki. Az *I-es típusban* a C1-INH antigenikus szintje csökkent, a fehérje szérum koncentrációja alacsony értékű, míg a *II-es típusban* a C1-INH fehérje koncentrációja normális vagy kórosan emelkedett lehet, azonban a funkcionális aktivitása csökkent (12). A C1-INH-t kódoló

gén molekuláris sajátosságai miatt instabil, ennek tudhatók be a sporadikus esetek, a *de novo* mutációk gyakori (15-25%-os) előfordulása (13, 14).

A *C1-INH* gén 17 db teljes intragenikus 200-300 bázispár hosszúságú konzervatív DNS-szakaszt, Alu szekvenciát tartalmaz. Ezeken a szakaszokon gyakran történik DNS rekombináció, amely a *C1-INH* génben kóros átrendeződésekhez vezethet.

A gén átrendeződések az olvasási keret eltolódását okozva, jellemzően inkább deléciók, illetve inzerciók, míg a missense és nonsense mutációk ritkábbak. A molekuláris változások végeredménye szinte minden esetben az allél működésképtelenné válása, és az I-es típusú C1-INH-HAE kialakulása. Genetikai instabilitáshoz vezetnek a genomban található CpG-szigetek is. Kiemelendők a C1-inhibitor fehérje legfontosabb szerkezeti elemét, a reaktív centrumot kódoló, 444-es arginin körüli régióban talált pontmutációk, melyek aminosavcseréhez és így a fehérje rendellenes működéséhez vezetnek. Ezen régió mutációja a II-es típusú C1-INH-HAE-ra jellemző.

A *C1-INH* gén három helyen is tartalmaz speciális repetitív szekvenciákat, ahol a duplaszálú DNS két szála egymás mellett elcsúszva helytelenül illeszkedhet egymáshoz. Ezek a mutációk mind I-es, mind II-es típusú C1-INH-HAE kialakulásában szerepet játszhatnak (15-18).

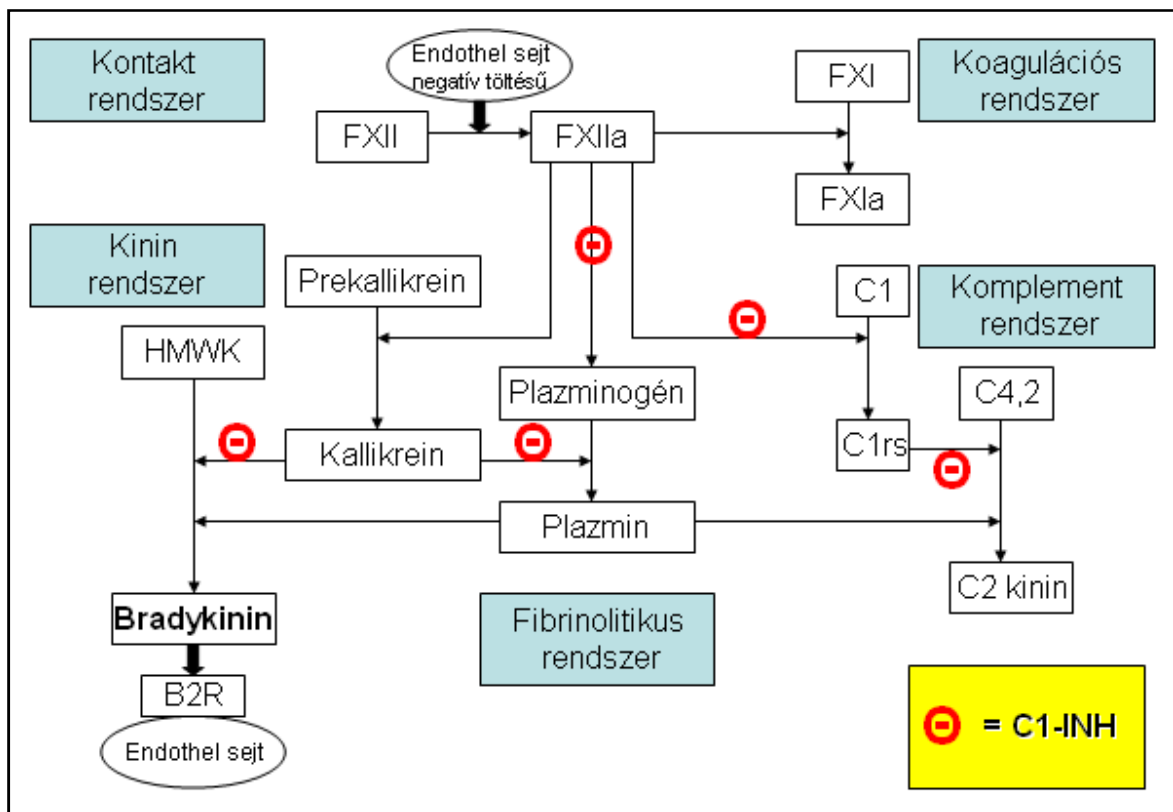
Különböző C1-INH-HAE-s családok, ritkán rendelkeznek identikus mutációval. HGMD és a HAEdb adatbázisokban jelenleg több mint 450 különböző C1-INH mutációt tartanak számon (19, 20). Korrelációt a genotípus és a betegség klinikai fenotípusa között ezidáig nem sikerült kimutatni. Klinikai megjelenésben, még az azonos mutációt hordozó családtagok esetében is nagy variabilitás figyelhető meg.

2.3. A C1-INHIBITOR FEHÉRJE

A plazmában található C1-INH fehérje 104 kDa tömegű, 478 aminosavból álló peptidlánc. A fehérje egy evolúciósan, szerkezetileg igen konzervált serpin (szerin-proteáz inhibitor) doménből (365 aminosav), illetve egy (csak a C1-inhibitorra jellemző) N-terminális peptidszakaszból (113 aminosav) áll. A fehérje N-terminális fele, nagymértékben glikozilált. A glikoziláció eltávolítása gyorsítja a molekula kiürülését a szervezetből. A glikozilációs helyek nagy része az N-terminális régióban található, az első 98 aminosav vagy a cukor oldalláncok eltávolítása az inhibitor funkciót nem

befolyásolja, de egyéb (pl. anti-inflammatorikus) folyamatokban kimutatták a szerepét (21-23). A többi szerpín típusú fehérjéhez hasonlóan, a C1-INH reaktív centrumával a célproteázok aktív centrumához kötődik, és ott fejt ki gátló hatását. A folyamatban először egy reverzibilis enzim-inhibitor komplex alakul ki, majd a C1-INH fehérje konformációs átalakuláson megy keresztül, és az egyik béta-redős szerkezetű része bekötődik a célproteáz aktív centrumába. Így egy nagyon stabil enzim-inhibitor komplex alakul ki, gyakorlatilag csapdába ejtve a proteáz fehérjét, miközben a C1-inhibitor fehérje elhasad. A kialakult fehérje komplex annyira stabil, hogy az esetek jelentős részében a komplex specifikus receptoroknak köszönhetően hamarabb eltávolítódik a keringésből, minthogy az inhibitor felszabadulna a komplexből (24).

A C1-INH négy, egymással szoros kapcsolatban álló kaszkád rendszert szabályoz, a véralvadási, a kinin, a fibrinolitikus és a komplement rendszereket (ld. **2. ábra**). Mind a négy rendszerben gátló funkciót tölt be (25-29).



2. ábra: A C1-INH plazma kaszkádrendszerekben kifejtett gátló hatásának támadáspontjai

Bármely enzim aktiválódása, melyet a C1-INH gátol, legyen az akár a komplement, a kontakt, az alvadási vagy a fibrinolitikus rendszer proteáza, az inhibitor felhasználódásához vezet. Ha a felhasználódás meghaladja a folyamatos szintézis mértékét, a C1-INH szintje a plazmában csökken. A C1-INH felhasználódása fokozódik, ha az egyik rendszer a másikat aktiválja.

S bár az egyik (nem mutálódott) kromoszómáról működőképes fehérje termelődik, a funkcionális C1-INH aktivitás átlagosan mégsem éri el az 50%-ot. A C1-INH-HAE-s betegek C1-INH szintje tünetmentes időszakban is csak 10-30%-a a normál értéknek. Ezt a csökkent aktivitást C1-INH-HAE-sokban az egészségesekhez viszonyítva fokozott C1-INH katabolizmussal magyarázzák (30).

In vivo a C1-inhibitor túlnyomórészt máj parenchymasejtjei termelik, de számos egyéb sejt, mint a monocyták, fibroblastok, microgliák, a köldökzsínór véna endothel sejtjei, a chondrocyták, a placenta és a megakariocyták egyaránt szintetizálják és szekretálják (*in vitro* is) (31).

Számos anyagról kimutatták, hogy befolyásolhatja a C1-INH szintjét.

Az attenuált androgének (danazol, stanozolol és oxandrolon) egészségesekben is 20%-kal emeli a C1-INH szintet (32). Hatásukat feltételezhetően a máj C1-INH termelésének fokozása révén érik el. Másfelől Pappalardo és mtsai 2003 kimutatták perifériás mononukleáris sejtekben a fokozott C1-INH mRNS expresszióját danazol kezelt C1-INH-HAE-sokban (33). Ezen szerek pontos hatásmechanizmusa C1-INH-HAE-ban egyelőre nem teljesen tisztázott, alkalmazásukra empirikus módon került sor (34). Bár a *C1-INH* gén tartalmaz potenciális glukokortikoid, illetve „*androgen response element*”-et, ez az egység mégsem aktiválódik (*in vivo*) az attenuált androgénre (31). Az attenuált androgének ugyanakkor csökkentik a thyroxin-kötő fehérje (TBG) szintjét (a pajzsmirigy szabadhormonok szintje ugyanakkor normál tartományon belül maradvan növekszik) amely viszont növeli az alapmetabolizmust. Az ösztrogének ezzel pont ellentétes hatást fejtenek ki (35-39).

A C1-INH ugyanakkor egy akut fázis fehérje is, és az INF- α , γ is stimulálja a szintézisét. Az INF- γ stabilizálja a monocytákban a C1-INH mRNS-t, a többi sejtre azonban nincs ilyen hatással. A szubkután adott rekombináns INF- γ (25-50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) a C1-inhibitor szintjét a vizsgált C1-INH-HAE-s betegekben növelte, de a további vizsgálatokat felfüggesztették, a súlyos mellékhatások miatt (40). A makrofág-kolónia

stimuláló faktor (CSF-1) szintén fokozza a C1-INH szintézisét humán monocytákban. Az IL6 *de novo* C1-INH szintézist okoz, amit az anti-IL6 felfüggeszt. A TNF- α szintén indukálja a C1-INH szintézisét (41, 42). Ismert, hogy a **pajzsmirigyhormonok** a sejtmotabolizmus szabályozásán keresztül, számos plazmaprotein (transzferrin, prothrombin, angiotensinogen, haptoglobin, lipoproteinek, fibrinogén) upregulációját és termelődését serkentik, köztük bizonyos komplement paramétereit is (39). Zhang B. és mtsai 2008 eredményei is rámutattak, hogy bizonyos betegségekben (sclerosis multiplex és neuromyelitis optica-ban) a pajzsmirigyhormonok szerepet játszhatnak a komplementaktiváció szabályozásában (43).

Speciális élethelyzetekben, mint például terhesség alatt kimutatták, hogy a C1-INH fehérje szérumszintje egészségesegekben is alacsonyabb szintű. Ez részben a nagyobb plazmavolumennel függhet össze. Martínez-Saguer és mtsai 2010 úgy találták, hogy azoknál a terhes nőknél akik C1-INH deficiens gyermekkel voltak várandósok, még alacsonyabb C1-INH aktivitást igazoltak terhességük alatt (44). A szérum C1-INH szint és funkció alacsonyabb mivolta umbilikális vénából meghatározva, vagy 1 éves korig fals diagnózist eredményezhet. A felnőtt szérumszint elérése 6-36 hónapot vesz igénybe.

2.4. A C1-INH HIÁNY

A C1-INH hiány etiológiáját tekintve lehet hereditér és szerzett, a két típus klinikai tüneteit illetően nem különbözik egymástól.

2.4.1. Hereditér angioödéma (C1-INH-HAE)

A C1-inhibitor fehérje csökkent szintje (I. típus) vagy abnormális működése (II. típus) következtében kialakuló, hereditér angioödéma, autoszómális domináns öröklésmentet mutató kórkép, melyre a rohamokban jelentkező szubkután és/vagy szubmukózus lokalizációjú angioödéma jellemző.

A betegség előfordulási gyakorisága nemzetközi adatok alapján 1:10000, 1:50000. Nőkben és férfiakban egyenlő arányban fordul elő, és az etnikumok tekintetében sincs különbség (45). Hazánkban jelenleg több mint 173 igazolt C1-INH-HAE beteget regisztrálunk.

Családszűrés során a betegeknek mindössze 75%-a azonosítható, a fennmaradó 25%-ban új mutációról van szó. A C1-INH-HAE I. típusa a betegek 85%-ában, míg a II. típusa 15%-ában fordul elő. A betegség mortalitása napjainkban is 25-30%, amely a korai diagnózis felállításának hiányából, illetve a nem megfelelő kezelés alkalmazásából adódik. A kórkép manifesztációja ritka az első életévben, bár leírták a megjelenését már 1 hetes csecsemőben is. Általában gyermekkorban jelentkeznek először az ödémás rohamok, pubertás korban gyakoribbá válhatnak, míg a menopausa után a betegek a tünetek enyhüléséről számolnak be. Kivételesen előfordulhat az is, hogy az ödémás epizódok csak később, akár a 4-5. dekádban jelentkeznek (46).

1876-ban elsőként Milton J.L. számolt be részletesen egy feltehetően angioödémás betegről, a szindrómát „gigantikus ödéma”-ként jellemezve (47). Az angioödémára jellemző akut szubkután ödéma első teljes klinikai leírását 1882-ben közölte Heinrich Quincke (48). Német nyelvterületeken ma is Quincke ödémaként ismerik. 1888-ban Sir William Osler írta le a betegség klinikai tüneteit, és megfigyelései alapján a kórképet az angioneurotikus ödéma örökletes formájának nevezte (49). 75 évvel később 1963-ban Donaldson és Evans közölték, hogy a hereditár angio(neurotikus)ödéma oka a C1-INH fehérje deficienciája (50).

Ez a felismerés nagy lendületet adott a kórkép genetikájára, pathomechanizmusára és klinikai kezelésére vonatkozó kutatásoknak. Az egyre pontosabb biokémiai mechanizmusok ismeretében, manapság a „neurotikus” jelző egyre ritkábban szerepel az elnevezésben. Értekezésemben a továbbiakban az angioödéma elnevezést használom. A C1-INH-HAE az általános orvosi gyakorlatban viszonylag ritkán előforduló, éppen ezért továbbra is kevésbé ismert kórkép. Mivel az angioödéma súlyos, életveszélyes állapotot idézhet elő, a kórkép korai diagnosztizálása alapvető a beteg sorsát illetően. A drámai 20-30%-os mortalitás, melynek fő oka a fulladás, a betegség felismerésének hiányából adódik. Megfelelő kezeléssel és a betegek gondozásával az ödémás rohamok megelőzhetők, a felesleges műtéti beavatkozások elkerülhetők.

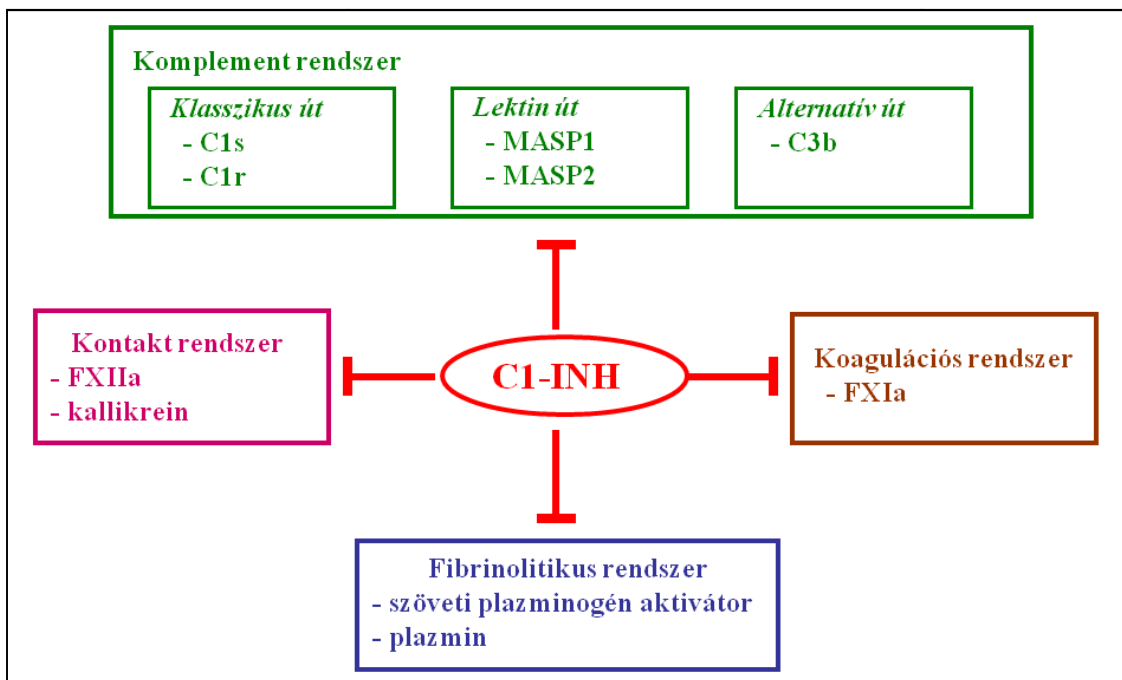
2.5. C1-INH HIÁNY KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ ANGIOÖDÉMA PATOMECHANIZMUSA

A C1-INH deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödéma kialakulásában, négy enzimkaskádrendszer vehet részt (ld. **3. ábra**). A komplement klasszikus

aktivációs útvonalának szerepe ezek közül jól ismert. A plazma C1-INH deficienciájának következtében létrejött autoaktiváció során, consumptiós mechanizmussal csökken a plazma C2 és C4 szintje. A kontrollálatlan komplement aktiválódás következtében kininszerű mediátorokat (C2-kinin) generálnak. Ezek a továbbiakban gyulladáshoz vezető folyamatokban vesznek részt.

A komplement rendszer aktiválódása azonban önmagában nem feltétlenül okoz angioödémát és ebben a kontakt rendszer részvétele elengedhetetlen (51).

Másfelől, a kontakt rendszer aktiválódásával, pl. ha valamilyen szövethárosodás jön létre, a Hageman-faktor hatására prekallikreinből aktív kallikrein keletkezik, mely aztán a nagy molekulatömegű kininogénből bradikinin (BK) szabadít fel. Kallikrein hatására plazminogénből plazmin keletkezik, ami mint a fibrinolitikus rendszer fő komponense szintén képes hasítani a nagy molekulatömegű kininogént, de önmagában nem képes bradikinin felszabadításra (52, 53). A kallikrein legfőbb inhibitora a C1-INH, amely *in vitro* gátolja a plazmint is.



3. ábra: A C1-INH által gátolt szerin-proteázok négy enzimaszkád rendszerbe sorolhatók. A komplement rendszer alternatív útja kivételt képez, ott nem enzim-inhibitor gátlás történik.

A XIIa faktor aktiválhatja koagulációs rendszert is. A koagulációs rendszer fő enzimének - a thrombinnak - az aktivációja önmagában ugyan nem generál angioödémát, de C1-INH hiányban a komplement és a kontaktrendszerek konkomittáló aktivációja során felszabadult vazoaktív anyagok hatását növelheti. Angioödémás roham alatt a thrombin termelődése megnő, jelenlétét a keletkező prothrombin fragmentek (F1+2) mérésével igazolták (54).

A komplement rendszer mannóz-kötő lektin (MBL) által közvetített vagy a fikolin-lektin út aktiválódásáról azonban csak kevesebb közleményt lehet találni. A funkcionális C1-INH fehérje hiányában a klasszikus és/vagy fikolin-lektin út is autoaktiválódik, a C1 komplex illetve a (MBL-asszociált szerin proteázok) MASP-1 és a MASP-2 is kontrollálatlanul aktiválódik, ami tovább csökkenti az amúgy is alacsony C1-INH szintet. A kontrollálatlanná váló plazmakaskád rendszer, a vaszkuláris permeabilitást fokozó vazoaktív anyagok felszabadulása révén, ugyancsak ödémát provokál (55). Dobó és mtsai 2011 kimutatták, hogy a MASP-1 és a MASP-2 is képes (a plazma kallikreinhez hasonlóan) hasítani a nagy molekulatömegű kininogént, viszont bradikinin felszabadulás csak a MASP-1 hatására keletkezik. Másrészt viszont a MASP-1 és a MASP-2 is aktiválódhat infekciók során, így a C1-INH-HAE-ra jellemző rohamok egy részében, ezen útvonal szintén fontos szerepet tölthet be (56).

Végeredményben az időközönként fellépő angioödémás rohamok hátterében, a C1-INH hiányában kontrollálatlanul aktiválódó plazma-enzimrendszerek által felszabadított bradikinin áll (57). Ezt alátámasztják a *knockout* egerekkel végzett kísérletek, valamint az új terápiás lehetőségek kutatási iránya (kallikrein inhibitorok, bradikinin receptor-gátlók) egyaránt (58).

Normál esetben a szérum BK szintje rendkívül alacsony, és nagyon hamar inaktiválódik. A gyors ACE, neutrális endopeptidáz, karboxi- és aminopeptidáz enzimek által történő degradációjának köszönhetően, a BK féléletideje (a plazmában) 15-30 másodperc. Bradikinin a plazmában kizárólag akut roham alatt van jelen (53).

Jelenleg két bradikinin receptorról tudunk. Az egyik a gyulladás illetve szövetkárosodás indukálta BK1 receptor, mely csak proinflammatorikus citokinek hatására (pl: IL-1 β , TNF α) jelenik meg, szerepe egyelőre nem ismert. Kimutatták a bradikinin degradációs produktumainak (des-Arg⁹ bradikinin) további akut ödémás rohamot fokozó hatását, mely a BK1 receptoron (B1R) hat, és az így kialakult angioödémák nem gátolhatók

plazma derivált C1-INH készítménnyel (59). A másik a konstitutívan expresszáldó BK2 receptor (B2R), melynek bizonyítottan szerepe van a C1-INH-HAE patomechanizmusában. Ez utóbbin keresztül fejtik ki élettani hatásukat a kininek, valamint vazodilatációs hatását a bradikinin. Ez a felfedezés vezetett terápiás szerként a B2R gátló forgalomba kerüléséhez, újabb lehetőséget adván a betegek kezelésére (60-63). Emellett a B2R polimorfizmusa is befolyásolhatja az ödéma kialakulását (52).

Az angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok (ACEI) szedése C1-INH-HAE-ban szintén ellenjavallt, mert BK lebomlását gátló, ezáltal BK szintjét emelő szer az angioödéma kialakulásának kiváltó tényezője lehet (57, 61). Az ösztrogénekről szintén kimutatták, hogy az ACE expresszióját csökkenti, ezáltal a BK szint emelkedését (csökkent lebontásán keresztül) idézi elő (64, 65).

Munkacsoportunk újabb mediátorok endotélaktivációt moduláló szerepét is felvetette az angioödémás rohamok hátterében. Angioödémás rohamok alatt, C1-INH-HAE betegekben emelkedett von Willebrand faktor antigén, és kollagénkötő képességet, szolúbilis E-szelektin és endothelin-1 szintet figyeltek meg. A rohamok során szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető az endothelin-1, az adrenomedullin és az arginin vazopresszin szintjeiben, azonban rohammentes időszakban egyik vazoaktív peptid szintje sem volt emelkedett a kontrollokhoz képest. Mindezek szintén megerősítették az endotélium és a vazoreguláció kiemelt szerepét a C1-INH-HAE betegségben (66).

2.6. A DIAGNOSZTIKA SZEMPONTJAI

2.6.1. Családi anamnézis

A C1-INH deficiencia hereditér típusában – örökölhető betegség révén - a családi anamnézis pontos és részletes felvétele elengedhetetlen, emellett szükséges a családtagok szűrése. Csecsemő esetén amennyiben a szűrés 1 éves kor előtt történt, 1 éves kor után az megismétlendő. Az esetek 75%-ában a családtagoknál is felismerhető a kórkép, a fennmaradó 25%-ban új mutációról van szó (13, 46).

2.6.2. Laboratóriumi kritériumok

Minden ismeretlen eredetű angioödéma esetében teljeskörű komplement vizsgálatot szükséges végezni. A családi anamnézis, a klinikai tünetek és azok megjelenési formája, gyakorisága felvetheti a C1-INH-HAE gyanúját, de a betegség pontos identifikálása csak a komplement faktorok meghatározásával lehetséges. Egy cső natív vérből a teljeskörű komplement vizsgálat elvégezhető.

A C4, C1-INH antigenikus koncentrációjának és funkcionális aktivitásának mérése mellett sor kerül az összkomplement aktivitás (CH₅₀), C1q, C3, anti-C1q szint és anti-C1-INH antitestek mérésére is. Komplement vizsgálattal közel 100%-os pontossággal megállapítható a diagnózis. Fontos, hogy két független meghatározás történjen, időben 1-3 hónapos különbséggel.

A C1-INH antigén szint, ha kifejezetten csökkent, vagy ha a normális értéknél magasabb, diagnosztikus értékű. C1-INH-HAE I-es típusban a C1-INH antigenikus szintje és funkcionális aktivitása csökkent (a normálérték 50%-os szintje alatti), C1-INH-HAE II-es típusban az antigenikus C1-INH koncentráció normális vagy emelkedett, míg az fehérje funkcionális aktivitása mindkét esetben igen alacsony.

A bizonytalanságok elkerülése végett, fontos mindhárom paraméter (funkcionális C1-inhibitor, antigenikus C1-inhibitor és C4) együttes értékelése (ld. **1. táblázat**)

1. táblázat: Örökletes C1-INH hiányban várható komplement eltérések. A C1-INH-HAE I-es típusa a gyakoribb, az esetek kb. 85%-a, míg a C1-INH-HAE II-es típus kb. 15%.

	C4	Antigenikus C1-INH	Funkcionális C1-INH	CH ₅₀	C1/C1q	C3
C1-INH-HAE I	↓	↓	↓	↓	N	N
C1-INH-HAE II	↓	N/↑	↓	↓	N	N

↓ = csökkent; ↑ = emelkedett; N = normál

C1-inhibitor hiányában, fokozott mértékben megy végbe a C4 hasítása a C1 által, ezért C1-INH-HAE-s betegekben a C4 szint is a normál érték alatt marad, emiatt a C4 meghatározása csökkenti a tévedés lehetőségét. A C1-inhibitor és a C4 szint is többnyire korrelál a tünetekkel. A csökkent C4 az egyik legérzékenyebb mutatója a betegségnek, csak ritkán válik normális értékűvé. Ez utóbbi, a terápiás effektus mérésére is alkalmas. A

C3 szint normális tartományban van. A csökkent C4 szint és C1-INH funkcionális aktivitás együttes kimutatása a C1-INH deficienciára 98-100%-os specificitással bír, negatív prediktív értéke pedig 96%-os (67, 68).

Bár a C1-INH-HAE öröklődő betegség és a molekuláris genetikai vizsgálat elvégzése nem szükséges a diagnózis felállításához, ritkán, bizonytalan esetben, amikor a komplement paraméterek határértékűek, segítséget nyújthat. Hazánkban amennyiben a beteg igényli, a prenatális diagnosztika is kivitelezhető. Fel kell azonban hívni a figyelmet a mintavétellel járó veszélyekre. A C1-INH-HAE betegek kb. 8-10%-ban a mutáció nem mutatható ki, így ezekben az esetekben a prenatális diagnosztikát nem lehet elvégezni. Az öröklött C1-inhibitor hiány már a fogantatás pillanatában fennáll, így kívánatos lenne a betegség lehető legkorábbi diagnosztizálása laboratóriumi módszerekkel, ismert C1-INH-HAE-s család esetében még az első tünetek megjelenése előtt. Ennek különösen azért van jelentősége, mert a C1-INH-HAE tünetei ritkán ugyan, de akár már az első életévben megjelenhetnek. Ez különösen veszélyes a csecsemők sokkal szűkebb légúti átmérője miatt. A tünetek hiánya pedig nem zárja ki a C1-INH-HAE öröklöttségét. Minthogy a C1-INH-HAE hátterében a C1-inhibitor örökletes hiánya áll (69), a C1-INH-HAE I. és II. diagnosztizálása gyermekekben is az egészségesekhez képest csökkent koncentrációban lévő működőképes C1-inhibitor kimutatásán alapszik (69-72).

Egy normális súlyú, egészséges, újszülöttek C1-inhibitor szintje a köldökzsínór vérben körülbelül a kétharmada a felnőttkori normál értéknek, bár az újszülött érettsége, az alkalmazott laboratóriumi módszer és a vérminta nagyban befolyásolja ezt az eredményt (73). Ez némi nehézséget jelent a C1-INH-HAE kisgyermekkorai diagnosztikájában, s bár a komplement fehérjék szintje a születést követően gyorsan emelkedik, de nagy a variabilitás az egyes komplement fehérjék vonatkozásában. A komplement rendszer a felnőttkori érettségét 6-36 hónapos korra éri el (74). Mind a pozitív mind a negatív eredményeket óvatosan kell értékelni, megfelelő életkor egyeztetett kontrollokhoz szükséges hasonlítani, továbbá ajánlott a vizsgálatok megismétlése 1 éves kor után, egy későbbi mintából. A gyermeket a betegség kizárásáig C1-INH-HAE-s betegként kell gondozni. Érdekes jelenség hogy normál terhesség alatt is lehet átmenetileg alacsonyabb C1-INH szintet mérni, de ez a szülést követően normalizálódik (75-77). A szérum C1-INH szint csökkenése terhesség alatt, a magasabb plazmavolumennel hozható

összefüggésbe (78). Néhány hónappal a terhességet követően ismételt mintavétel és komplement meghatározás javasolt (79).

2.6.3. Klinikai tünetek

A hereditár C1-INH hiány klinikai tünetei az ödéma lokalizációjától függően rendkívül sokfélék lehetnek. Attól függően, hogy az ödéma a bőrön vagy a légutak, illetve a tápcsatorna nyálkahártyáin jelenik meg, oszthatjuk őket szubkután és szubmukózus angiödémákra.

A **szubkután angiödémák** leggyakrabban végtagokon, arcon, nyakon, törzsön, gluteális tájon és nemi szerveken jelentkeznek, nem kifejezetten fájdalmasak, nem gyulladósak, bőrpír nem kíséri azokat, nem viszketnek. (ld. **1/A, 1/B kép**) Az esetek 40-50%-ában az angiödémás rohamokat erythemás szélű, térképszerű megjelenésű bőrtünet, erythema marginatum kíséri, vagy előzi meg (80). Bár a periorbitális és periorális megjelenés ritka, de ha a szájnyálkahártya ödémája kifejezett, akkor az alsó ajak nagyfokú duzzanata alakulhat ki (81). Ez azért is fontos, mert az arc-, ajak-, nyelvödéma kialakulása sokszor előfutára lehet gégeödéma kialakulásának. Irodalmi adatok szerint az arcödémák mintegy 28,5%-a progrediál gégeödémába (82).



1/A kép: szubkután végtagi ödémák



1/B kép: erythema marginatum, garat ödéma, arcödéma

A **szubmukózus angioödéma** érintheti a felső légutak nyálkahártyáját (száj, garat, nyelv, uvula, gége, hypopharynx). A felső légúti ödémák súlyos légúti obstrukció által életveszélyes állapotot idézhetnek elő. A betegek fele, élete folyamán átesik ilyen epizódon. Szerencsére a gégeödémák az összes rohamnak mindössze 0,9%-át teszik ki (82). A felsőlégúti ödémák következtében kialakuló halálozás még napjainkban is előfordul, még a a diagnosztizált C1-INH-HAE betegek körében is (83). A betegség mortalitása az intenzív terápia, illetve a speciális kezelések bevezetése előtt 25-30% volt, amelynek a feléért a gégeödéma okozta fulladás a felelős (84). A betegség diagnosztizálásának elmaradása miatt a betegek gyakrabban estek át sürgős tracheotomián (85) (ld. **2. kép**).

Másfelől gyomor-bél traktus falát érintő szubmukózus angioödéma akut hasi katasztrófa tüneteit – görcsös hasi fájdalom, puffadás, pszeudoobstrukció, a rohamokat követően vizes hasmenés – utánozhatja. Ennek oka a fokozott intraluminális folyadék-beáramlás az ödémás bélfalból. Jellegzetes tünet a hányinger, hányás is, mely olyan nagyfokú folyadékvesztéssel járhat, hogy az hipovolémiás sokkot idézhet elő (86). Masszív roham hemokoncentrációt okozhat, így a fehérvérsejtszám is megemelkedhet (87). Hasi ultrahang vizsgálat során az esetek 80%-ban megfigyelhető az ödémás megvastagodott bélfal és szinte minden esetben a társult szabad hasúri folyadék. Az ascites kimutatása és annak terápiát követő felszívódása diagnosztikus jelentőségű lehet. A betegek hasi panaszai kapcsán, gyakran esnek át felesleges műtéti beavatkozásokon (colonoscopia, laparoscopia, laparotomia). (ld. **2. kép**) Ödémás hasi roham kapcsán hólyagretenció is felléphet, mely miatt katéter bevezetése válhat szükségessé (88). Előfordulhat, hogy az angioödéma akut pancreatitist idéz elő a pancreas vezetékének részleges vagy teljes obstrukciója miatt (89). Extraabdominális tünetek is jelentkezhetnek, kevésbé megfogható panaszokkal, nehézlégzéssel, mellkasi nyomásérzéssel járó, esetleg törzsön megjelenő ödémával kísértén, ún. „mellkasi epizód” formájában mely a pleura illetve a pericardium érintettségére utalhat (82). Ha az angioödéma a központi idegrendszert érinti, fejfájás, látási zavarok, aphasia, hemiplegia, epileptiform görcsök léphetnek fel (90).

Természetesen további a fentieknél jóval ritkábban megjelenő panaszok is előfordulhatnak, mint a nyelőcső ödéma okozta dysphagia, ureter obstrukció vagy vese és izomfájdalmak melyeket ugyancsak angioödémás rohamok idéznek elő.



2. kép: gége ödémája (balra), bélfal ödéma endoszkópiás képe (jobbra)

2.6.4. A tünetek jelentkezési ideje, fennállása, gyakorisága

Az ödémás rohamok lokalizációja, gyakorisága, súlyossága, első megjelenésének, fennállásának ideje rendkívül változatos lehet még egy családon belül is, és különböző tényezők befolyásolhatják.

A C1-INH-HAE első tünetei újszülötteken ritkán észlelhetők, inkább a kisiskolás, illetve serdülő, valamint fiatal felnőtt korban alakulnak ki. 5 éves kor alatti roham megjelenés a betegek egy harmadára jellemző. Másik egy harmadnak 15 éves korban vagy később indulnak tünetei. Ritkán jelentkezhetnek az első tünetek későbbi életkorokban is (91). A tünetek időskori megjelenése egyébként főleg a szerzett formára jellemző.

Ugyancsak figyelemreméltó hogy a herediter formákban a gége és az abdominalis érintettség, míg az arc, illetve szájüregi lokalizáció ödéma képződés szempontjából gyakoribb a szerzett C1-INH deficiencia esetében (7).

Az angioödéma okozta tünetek rohamszerűen jelentkeznek, kezelés nélkül általában 24-72 órán keresztül állnak fenn, majd spontán szűnnek, de extrém esetben akár egy hétig is perzisztálhatnak. A rohamok megjelenési gyakorisága szintén nagyon változó, kialakulhat naponta, de előfordulhat hogy évekig nem jelentkeznek (81).

Nők esetében átlagosan több tünet megjelenéséről számolnak be. Bork és mtsai 2006 leírták, hogy a tünetek korai életkorokban történő megjelenése később évente több roham kialakulással jár együtt, mint azon betegek esetében, akiknél a tünetek csak későbbi életkorokban jelentkeztek (82).

C1-INH-HAE-ban a csökkent funkcionális C1-INH (C1-INH_f) szint korrelációt mutat a betegség súlyosságával (92).

2.6.5. Provokáló tényezők

A betegség súlyossága jelentős intra és interindividuális különbséget mutat. A rohamok megjelenési ideje, súlyossága, lokalizációja előre nem jósolható meg.

Az angioödémás tünetek kialakulásában számos kiváltó tényezőt feltételeznek, empirikus megfigyelések állnak rendelkezésre, ugyanakkor a pontos kiváltó okok máig sem pontosan ismertek. Az epizódok egy részének háttérében a betegek különböző eseményeket azonosítanak (82).

Magyar betegeink 91%-a írt le valamilyen tényezőt, amik potenciálisan összefügghetnek az angioödéma kialakulásával. S bár sok ilyen tényező van jelen a mindennapi életben, a C1-INH-HAE betegek azonban mégsem szenvednek naponta ezektől.

Munkacsoportunk vizsgálatai alapján a leggyakrabban megnevezett provokáló tényezők a **fizikai megterhelés** (71%), a pszichés megterhelés (59%) illetve a **mechanikai trauma** (59%) (93). Ez utóbbi akár lehet igen csekély mértékű is, mint például az írás, gépelés, különböző játékok használata, tompa ütés, kerti munka, lovaglás, de ritkán a nemi aktus is okozhat angioödémát. Szöveti sérüléssel, mechanikai traumával járó műtéti-, diagnosztikus eljárások (fogászati, gégészeti, aneszteziológiai, endoszkópos beavatkozások), a fizikai megterhelés szintén súlyos angioödémát provokálhatnak. A háttérben a sejtészteséskor megjelenő foszfolipid molekulák FXII-t aktiváló hatásuknál fogva válthatják ki a kinin-kallikrein kaskád rendszer aktiválódását, végül az ödémaképződést. Közben az endothelium sérülése, valamint direkt sejtaktivációjuk kapcsán különböző vazodilatátor hatású anyagok (nitogén oxid, prostaglandin E₂, hősokkfehérje 90, prolil-karboxipeptidáz) szabadulnak fel (94). Mechanikai trauma alatt és koagulációs rendszer és a fibrinolízis aktivációja során thrombin és plazmin generálódása által szintén nő a vaszkuláris permeabilitás (95).

A **pszichés megterhelést** követően az esetek egy hamadában, korábbi vizsgálatok szerint 26%-ában (81) alakul ki angioödéma. A stressz empirikus tapasztalatok alapján számos betegség tüneteit ronthatja vagy idézheti elő. Korábbi vizsgálatok hypothalamus-hypophysis tengely, az immunrendszer és neuroopiátok kapcsolatát, ezen

belül a β -endorfinok, β -lipotropinok hatását feltételezte a háttérben. Kimutatták, hogy a béta-endorfin a rohamok alatt emelkedett szintet mutat, de egyes betegekben rohammentes periódusban emelkedést mutatott (96).

C1-INH-HAE-s betegek is beszámolnak arról, hogy az ödémás rohamaik kiváltásában különböző **ételek, rovarmérgek** is szerepet játszanak. Ennek háttérében IgE vagy a különböző allergének mediálta masztocita aktivációból eredő nagy-molekula-súlyú heparin (MCH) felszabadulása játszhat szerepet, a BK mediálta angioödéma kialakulásában. Másfelől direkt triggerelve a FXII aktivációját, szintén ödéma kezdeményező hatással bírnak (97-99).

A **dohányzás** klinikai hatásait C1-INH-HAE tüneteire még nem vizsgálták. Kimutatták, hogy dohányzó szívbetegben magasabb az artériás BK koncentrációja, mint azokban, akik nem dohányoznak (100). A dohányzás tehát potenciális kiváltó tényező lehet az ödémás rohamokra nézve. Saját, eddig csak nemzetközi kongresszuson publikált eredményeink alapján, az aktív dohányzó C1-INH-HAE betegek szignifikánsan több gégeödémát szedvedtek el, mint a nem dohányzó vagy ex-dohányos társaik (101).

Bizonyos gyógyszerek, így az angiotenzin konvertáló enzimgátlók (ACEI) alkalmazása C1-INH-HAE-ban - BK emelő, angioödémát provokáló hatásuk révén – ellenjavalltak (102, 103).

Néhány klinikai közlemény, az **infekciókat** is a provokáló tényezők közé sorolják. A legekleatásabb példa erre a *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja, amelynek előnyét a hasi rohamokat csökkentő hatásán keresztül mutatták be (104, 105). Zotter és mtsai 2014 kimutatták, hogy az infekciók (melyek döntő része felső légúti fertőzés volt) 38%-ban vezettek angioödéma kialakulásához. Ezen belül is leginkább a felső légúti ödémához (93). Ugyancsak figyelemre méltó, hogy szignifikánsan magasabb kumulált rohamszámot mutattak a bacteruriás C1-INH-HAE betegek, mint egészséges betegtársaik (106).

Munkacsoportunk igazolta, hogy a MASP-1 aktiválódása bradikinin felszabadulásához vezet, a XII. faktortól és a kallikreintől független mechanizmus által. Infekciók során azonban a MASP-1 és a MASP-2 is aktiválódhat, így ezen útvonal fontos szerepet játszhat az angioödémás rohamok kialakulásában (56). Az infekciók másfelől Hsp90

felszabadulásához vezethetnek, aktiválva a BK termelő kaszkádfolyamatot (94). Továbbá a bakteriális gyulladás upregulálhatja a BK1 receptor expresszióját (59, 107).

Tapasztalataink alapján a C1-INH-HAE-s ödémás rohamok gyakoribbá vagy súlyosabbá válása hátterében, nemritkán **autoimmun eredetű kórképek** állnak, amelyek kezelése jelentősen csökkenti a beteg angioödémás tüneteinek gyakoriságát és súlyosságát valamint a C1-INH-HAE kezelésre alkalmazott gyógyszerigényt. Hasonló eredményeket érhetünk el, a kóros pajzsmirigyfunkció rendezésével (108). C1-INH-HAE-hoz hasonlóan angioödémával járó betegség, a krónikus idiopathiás urticaria (CIU), melynek hátterében is állhat látens thyreoiditis (109). Ma már a pajzsmirigy funkció vizsgálata rutinszerűen elvégzendő, a CIU esetében. Thyroxin terápia bevezetése nem mindig van ugyan pozitív hatással, de sok esetben elérheti a tünetek enyhülését (110, 111).

Kiemelendő hogy C1-INH-HAE-s nőbetegeink átlagosan több különböző trigger faktort neveznek meg férfi társaikhoz képest. Ennek hátterében valószínűleg a **szexuális hormon egyensúlyváltozásai** állhatnak. Az első ödémás roham megjelenése gyakran esik a pubertás idejére. Egy tanulmányban anya és lánya esetének leírásában megállapították, hogy a tüneteik megjelenése a nemi hormonoktól függ (112).

A **menstruációval** összefüggésben szintén gyakori a rohamok ciklikus változása. A menstruációval kapcsolatban megnövekedett roham gyakoriságot is leírtak (113, 114). Zotter és mtsai 2014 felmérése szerint a trigger faktorok közül a menstruáció volt az, melyet legtöbb esetben (az esetek 68%-ban) ödémás roham kialakulása kísért (93).

A női nemi hormonok ingadozása egyértelműen befolyásolhatja a betegséget, ugyanis a kallikrein-kinin rendszerre hatva, növelik a bradikinin szintézisét (115). Nőkben ugyanakkor nagymértékben változik a hormon szenzitivitás az egyes élet állapotokban, mint gyermekkor, pubertás, menstruáció, terhesség vagy a menopauza idején (116). Egyes munkacsoportok egyenesen arra a következtetésre jutottak, hogy a nők esetében a betegség súlyosabb lefolyású, mint férfiakban (82).

A klinikai állapotrosszabbodás egyfelől az ösztrogén szint emelkedésével hozható összefüggésbe. Az ösztrogénről kimutatták, hogy gátolja az ACE expresszióját, amely így a BK szint emelkedéséhez járulhat hozzá (64).

Visy és mtsai 2004-ben 44 nőbeteg hormonszintjeit elemezve kimutatta, hogy a rohamok mennyisége pozitívan korrelál ösztadiol és progeszteron szintekkel. Valamint korrelációt találtak a hasi rohamfrekvencia és a prolaktin szintek alakulása közt (114).

Az **orális kontraceptívumok**, illetve ösztrogén tartalmú gyógyszerek alkalmazása ugyancsak provokálhat ödémát, a koagulációs rendszerben résztvevő proteinek módosításával. Ezt a Hageman-faktor aktiválásával, a FXII szintjének növelését pedig a gén promoter régióján lévő „estrogen response elements” révén éri el, megváltoztatva a koagulációs rendszer és a komplement rendszer egyensúlyát (117). Míg a C1-INH expresszióját az androgének fokozzák, javítva a betegek állapotát, addig az orális kontraceptívumok antiandrogén hatásuk révén C1-INH-HAE-s betegekben ronthatják a klinikai tüneteket, így ezek szedése C1-INH-HAE-s betegnek nem javasolt.

Több közleményben a fogamzásgátló tablettát szedő nők 63-80%-ban a tünetek súlyosbodását tapasztalták (112, 116, 118). Alternatívaként barrier típusú fogamzásgátlás, progeszteron tartalmú fogamzásgátlószer (mini pill) szedése, valamint intrauterin eszköz felhelyezése javasolható (115, 119).

Egy nemzetközi felmérés alapján a **terhesség** súlyosbíthatja és enyhítheti is az ödémás rohamokat, de egyes esetekben nincs hatással a betegség súlyosságára (116).

2.6.6. Társulás más betegségekkel

C1-INH deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödémában a komplement kaskád klasszikus aktivációs útjának nem megfelelő kontrollja miatt a C2 és C4 komponenseinek fokozott konzumpciója jön létre (120, 121). Ezen komponensek hiánya autoimmun betegségekre predisponálhat (122-127).

Az autoimmun illetve immunregulációs betegségek és C1-INH-HAE kapcsolatáról kevés irodalmi adat van, és ezek eredményei is ellentmondásosak.

A C1-INH-HAE és egyéb immunpatomechanizmusú betegségek (rheumatoid arthritis, autoimmun thyreoiditis, Sjögren syndroma, IgA nephropathia, idiopathiás hypoparathyreoidismus, coeliakia, gyulladós bélbetegségek (IBD), Guillen-Barré szindróma, anaemia perniciososa, idiopathiás pancreatitis, Raynaud betegség, parciális lipodisztrófia, krónikus chorioretinitis, alopecia universalis, lymphocytás lymphoma) együttes előfordulásáról jelentek meg ugyan esetismeretések, illetve néhány, egy bizonyos immunbetegség előfordulását vizsgáló tanulmány (81, 128-131).

Átfogó vizsgálat nagy beteganyagban csupán egy történt, 1986-ban (126, 127).

Az immunregulációs betegségek előfordulása a magyar C1-INH-HAE betegeken végzett vizsgálatunk szerint 11,5% volt, ami hasonló a korábban Brickman CM. és mtsai 1986-ban talált előfordulási aránnyal (ami 12% volt) (108).

Muhlemann és mtsai 1987-ben 91 fő C1-INH-HAE beteg pajzsmirigy antitestjeit mérték meg és hasonlították össze a Whickham study 2779 alanyának értékeivel (132). Fiatal C1-INH-HAE-s nőknél a thyreoglobulin antitest (a-TG) és az anti-thyroperoxidáz (a-TPO) prevalenciája magasabb volt a vártnál. De a magasabb antitest szintet nem kísérte több, klinikailag manifest hypothyreota beteg (133).

Az általunk vizsgált magyar C1-INH-HAE betegeken a pajzsmirigy ellenes antitestek emelkedett titere, illetve manifest pajzsmirigy betegség, thyreoiditis nem volt gyakoribb, mint a hazai, illetve nemzetközi átlagpopulációban, de a kontroll csoportban magasabb pajzsmirigy-ellenes antitest titert és thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintet találtunk (108). Ez egyezik az irodalomban leírtakkal, mely szerint az angioödémák hátterében kóros pajzsmirigy is működés állhat.

Tekintettel arra, hogy ezek a társuló betegségek befolyásolhatják mind a diagnózis felállításának időpontját, mind a bevezetésre kerülő kezelés típusát és annak hatékonyságát, ezért korai felismerésük alapvető fontosságú (134). A társuló betegségek megfelelő kezelése jelentősen csökkenti a beteg ödémás tüneteinek gyakoriságát és súlyosságát és a C1-INH-HAE kezelésére alkalmazott gyógyszerigényt.

2.6.7. A C1-INH-HAE potenciális biomarkerei

Az angioödémáknak számos potenciális biomarkere (kóros folyamatokat jelző biológiai paraméter) létezik, azonban ezek nagyrésze jelenleg csak a kutatásokban használatos. Reményeink szerint a jövőben ezek a gyakorlatban is használhatóak lesznek, és segítséget nyújthatnak a provokáló tényezők miatt fokozottan esendő C1-INH-HAE betegek felkutatásában, a differenciáldiagnózisban, vagy akár a betegek angioödémás tüneteinek prognózis megítélésében. Ezeket a gyakorlatban könnyebben hozzáférhető, vagy prediktív értékkel bíró markereket foglalom össze alább röviden. A C1-INH-HAE betegek C4 és funkcionális C1-INH és MASP-1 szintjei, negatívan korrelálnak a betegség súlyosságával, és előrejelezhetik a várható rohamfrekvenciát (92, 135, 136). A BK lebontásában szerepet játszó enzimek közül, az aminoszteroid P (APP) és a

karboxi-peptidáz N (CPN) aktivitása szintén negatív korrelációt mutat a betegség súlyosságával (137). A fibrinolízis során keletkező komplexek, termékek (fibrinogén, thrombin-antithrombin komplex, D-dimer, F1+2) magasabb szintjei mérhetőek a betegekben, sőt az angioödémás rohamok alatt szintjük további emelkedést is mutat. Ugyanakkor és abban szerepet játszó inhibitorok (pl. a plazminogén aktivátor inhibitor) szintje csökken (138, 139). A megfigyelések háttérében a fibronolytikus rendszer aktiválódása állhat (54, 140).

A D-dimerről és a F1+2-ről továbbá kimutatták, hogy szintjük a C1-INH-HAE-s hasi vagy más lokalizációjú ödémás rohamokban szintjük szignifikánsan magasabb, ugyanakkor egészségesekben vagy azok nem angioödéma indukálta kólikájában alacsony értékűek. A megfigyelés szerint az alacsony F1+2, magas negatív prediktív értéket képvisel, mely segíthet a hasi rohamok okainak megkülönböztetésében (141).

Munkacsoportunk ugyancsak hasonló eredményekre jutott, továbbá rohammentes időszakokban és rohamok alatt vett vérmintákat összevetve is szignifikáns különbséget igazolt D-dimer és F1+2 szintek tekintetében (138). Érdekes megfigyelés miszerint a D-dimer emelkedés C1-INH-HAE-ban nem jár fokozott trombózis rizikóval (142).

A betegek rohamai során a CRP, a WBC és a neutrofilszám emelkedését is megfigyelték, bár ezek a betegségre semmiképpen nem specifikusak (143). Kimutatták továbbá IL-8 és IL-17 citokinek, TNF α , a fibroblast növekedési faktor emelkedését a rohamok alatt (144, 145). Ide tartozik még a korábban már említett progeszteron, mely pozitívan korrelált a betegek rohamszámaival, valamint az SHBG szintje mely negatív korrelációt mutatott a betegeknél megfigyelt rohamfrekvenciával (114).

2.7. A HEREDITER ANGIOÖDÉMÁS BETEGEK KEZELÉSE

2.7.1. Tájékoztatás és betegoktatás

Szükséges a beteg, valamint családtagjainak részletes, személyes felvilágosítása egyrészt a betegség természetéről, annak kiváltó tényezőiről és az életmódváltás fontosságáról. Emellett szükséges a házi- és gyermekorvos írásbeli tájékoztatása egyaránt. Hazánkban a C1-INH-HAE-s betegek rendelkeznek egy többnyelvű „*info-card*”-dal, amely összefoglalja betegségük sürgősségi ellátásakor a teendőket, tartalmazza a kezelőorvos, vagy a betegséggel kapcsolatban tájékozott orvos, illetve

kórházi egység elérhetőségét. A betegszervezetek segítségével, valamint a korai betegoktatással megelőzhető a szociális megbélyegződés, és jobb életminőség biztosítható (146). A betegség kezelése a már fennálló életveszélyes ödémás roham akut terápiájából, valamint a rohamok kialakulásának megelőzéséből áll. Ez által érhető el a betegek egyénenként jellemző rohamfrekvencia és súlyosság redukálása, valamint a mortalitás csökkentése. Számos különböző hatásmechanizmusú gyógyszer bizonyult hatékonynak, akár kettős vak placebokontrollált klinikai vizsgálatokban. Sajnos azonban ezen szerek elérhetősége országról országra változó.

2.7.2. Az angioödémás roham akut kezelése

Az életveszélyes angioödémás roham részben a felső légúti ödéma, részben a bélfal ödéma következtében létrejött súlyos állapot, mely sürgős és megfelelő kezelést igényel.

Előfordulhat, hogy nem zárható ki egyértelműen az akut hasi történés, vagy a kialakuló hipovolémiás állapot miatt a beteget hospitalizálni kell.

A felső légúti ödéma, amely külső megjelenésében nem különíthető el egyéb allergiás és gyulladásos mechanizmus alapján kialakuló ödémáktól, a szokásosan alkalmazott adrenalin, antihisztamin, glukokortikoid terápiára nem reagál (85).

Az angioödéma progressziója esetén csak az intubáció, illetve a tracheotomia a lehetséges kezelés. Megfelelő időben alkalmazott, szakszerű terápia életmentő lehet, és a beteget megóvhatjuk a fölösleges műtéti beavatkozásoktól.

• C1-INH koncentrátum

A leghatékonyabb oki terápiát jelentő készítmény mely a hiányzó C1-INH pótlásán alapszik. Egyfelől hozzáférhető a humán plazmából kivont tisztított liofilizált, hepatitis B és C vírusra, illetve HIV-re szűrt, nanofiltrált C1-INH kivonat. Intravénásan alkalmazható, 30-120 percen belül megszünteti az ödéma progresszióját, a tüneteket és a panaszokat. Eddigi alkalmazása során súlyos mellékhatást nem észleltek. A plazma eredetű készítmény használata, mindig a vírusátvitel kockázatát rejti magában. A szoros donorkiválasztásnak, a pasztörizációs és ultrafiltrációs eljárásoknak köszönhetően, infekció átvitel még nem történt. A terápiás hatás kb. 3-5 nap, függően a kezelés előtti plazma C1-INH szinttől, illetve a beadott dózistól. Súlyos esetben az

adag ismétlése válhat szükségessé. Felezési ideje 36-48 óra. Az újabb készítmények 4-25°C-on, három évig tarthatók el. A betegek betanítást követően esetenként önállóan is beadhatják maguknak (147, 148). Ezt az önálló adagolási módszert egyszerűsítheti a szubkután (sc) beadható C1-INH alkalmazása, melynek fázis III. klinikai vizsgálata 2016-ban befejeződött. A szubkután alkalmazott C1-INH dózisdependensen emelte és kiegyenlítettette C1-INH szintnövekedést ért el. A betegek jól tolerálták, csak lokális mellékhatást tapasztaltak (149).

• **Rekombináns humán C1-INH**

A rekombináns fehérje előállítását nehezíti, hogy a természetesen előforduló, funkcionális jelentőséggel bíró, jelentős mértékű glikozilációt nehéz reprodukálni nem humán rendszerekben. A rekombináns C1-inhibitor fehérje készítményt (conestat alfa) transzgenikus nyulak tejéből vonják ki (150). Az így előállított fehérje, eltérő glikolizáltsága miatt rövidebb (3 órás) féléletidővel bír, mint natív humán társai. A készítmény fő előnye, hogy nagy tisztaságú és nagy mennyiségben állítható elő. Így a C1-INH-HAE-s betegek hiányzó fehérjéjének a pótlása nem függ a donorok számától és a különböző kórokozók átvitele is kiküszöbölhető. A C1-inhibitor fehérje készítmények hátránya, hogy alkalmazásuk intravénás bevitellel történik. A rekombináns készítmény használata esetén azonban a ritkán előforduló anafilaxiás reakció jelenthet kockázatot.

• **Bradikinin-2 receptor antagonist, icatibant**

A bradikinin-2 receptor (B2R) antagonist icatibant egy szintetikus peptid (151, 152). Mivel a szerkezete hasonló a bradikininhez és azzal megegyező mértékű affinitást mutat a BK2-receptorokhoz, de kötődésével nem aktiválja azt, így hatékonyan gátolja a bradikinin érfal-permeabilitást fokozó hatását. A BK1-receptorra (B1R) nincsen befolyással. Komoly mellékhatást az eddigiekben nem tapasztaltak, mindössze a beadás helyén létrejövő lokális panaszokról (erythema, égő érzés, viszketés, fájdalom) számoltak be a betegek, melyek néhány órán belül spontán megszűntek (153).

Felezési ideje (2-4 óra) viszonylag rövid, így előfordulhat, hogy adását követően a roham visszatér. Hosszú távú profilaxisra nem alkalmas. A hosszú távú bradikinin antagonizálás hatásáról emberben keveset tudunk, azonban állatokon végzett krónikusan magas dózisu gátlás alkalmazása, akut koronária betegségekhez vezetett. A gyógyszer

30 mg-os dózisban, szubkután alkalmazható, ezért nagy előrelépést fog jelenteni az angioödémás rohamok kezelésében, mivel a betegek otthonukban, saját maguknak adagolhatják (147).

• **Kallikrein inhibitor, ecallantide**

Ahogy korábban már utaltam rá, a C1-INH-HAE klinikai tüneteinek kialakításában fontos szerepet játszik a vazoaktív bradikinin, mely a kallikrein aktiválódásának köszönhetően szabadul fel. A szarvasmarhából kivont aprotinin nevű kallikrein inhibitor már évtizedekkel ezelőtt alkalmazták a C1-INH-HAE kezelésére, később azonban kivonták a forgalomból, mivel bizonyos esetekben végzetes kimenetelű anafilaxiás reakciót váltott ki (154). Az újonnan kifejlesztett *Pichia pastoris* élesztőgomba által előállított kisméretű kallikrein inhibitor azonban sokkal ígéretesebbnek bizonyult a betegség kezelésében (155). Ez a humán rekombináns fehérje megfelelően magas szelektivitást és affinitást mutatva, a plazma kallikrein szelektív inhibitora. Az utóbbi években néhány beteg esetében beszámoltak a szer ellen termelődő antitestek jelenlétéről, szubkután beadása után egyeseknél hiperszenzitivitás, 3%-ban anafilaktikus reakció jelentkezik (156, 157), ezért csak egészségügyi szakember felügyelete mellett alkalmazható.

Az FDA akut terápiás indikációban törzskönyvezte 30 mg-os dózisban szubkután adagolva. Alkalmazása Európában egyelőre nincs jóváhagyva. Általános mellékhatása hogy megnyújtja a parciális thromboplastin-időt.

• **Friss fagyasztott plazma**

Amennyiben a fenti adekvát terápiák nem érhetőek el, (2E) friss fagyasztott plazma (FFP) is adható (158). Ez a vérkészítmény tartalmazza a hiányzó komplement faktorokat. Ritkán ugyan, de egyes betegek állapotát súlyosbíthatja, amikor a beadott normál plazmában található HMWK hasítása végbemegy és további bradikinin felszabadulás történik (159). További veszélye, hogy potenciális rizikót jelent a fertőzések átvitelére és az alloimmunizációra.

2.7.3 Profilaxis

2.7.3.1. Provokáló tényezők kiiktatása

Mivel különböző környezeti tényezők befolyásolhatják a rohamok kialakulását, ezért a kezelésben az első lépés a provokáló faktorok feltárása, kiiktatása, elkerülése. Mivel a mechanikai trauma az erre érzékenyeknél kiválthat ödémát, célszerű előnyben részesíteni a nem nehéz fizikai munkát igénylő tevékenységeket. Ám ez nem jelentheti se a sportolás sem az aktív mozgás feladását, hanem azok racionális kereteken belüli művelését kell szorgalmazni. Nem javasolt a szoros, kényelmetlen cipők vagy egyéb hasonló ruhaneműk használata. A *Helicobacter pylori* és a légúti fertőzések gyakran potenciális trigger faktorok, ezért időben el kell kezdeni eradikációjukat. Bizonyos gyógyszerek így az ACE gátlók, orális kontraceptívumok a C1-INH-HAE-s betegekben szintén angioödémát provokálhat, ezért adásuk nem javasolt.

2.7.3.2. Gyógyszeres terápia (rövid és hosszú távú profilaxis)

Profilaktikusan alkalmazott gyógyszeres terápia történhet rövid vagy hosszú távú alkalmazásban. Amikor egy C1-INH-HAE-s beteg olyan diagnosztikai vagy sebészi beavatkozás előtt áll (fej-nyak, gége területén), amely traumás hatása révén ödémás rohamot provokálhat, **rövid távú profilaxis** bevezetése indokolt. A beavatkozás előtt 1-6 órával C1-INH koncentrátum adása javasolt. Amennyiben ez nem áll rendelkezésre, a műtét előtt 2 E friss fagyasztott plazma adható (160).

Másik lehetőség, öt nappal a beavatkozások előtt maximum 400-600 mg/nap danazol (vagy emelt dózisu stanozolol) adása, melynek folytatása a beavatkozást követően még 3 napig szükséges (3). Amennyiben a beteg hosszú távú profilaxisban részesült, akkor a beavatkozás idejére a fenntartó dózis emelése a megfelelő eljárás. A legbiztonságosabb és leghatásosabb rövid távú prevenció, a C1-INH koncentrátum adása.

Hosszú távú gyógyszeres kezeléssel a betegek nagy részében a rohamok kivédhetők, illetve azok számának és súlyosságának szignifikáns csökkenését érthetjük el.

Megelőző terápiát abban az esetben alkalmazunk, ha a beteg angioödémás tünetei gyakran (hetente, havonta) jelentkeznek.

A választható gyógyszeres kezelés típusai: (összefoglalva ld. **2. táblázat**)

2. táblázat: A C1-INH-HAE akut és profilaktikus kezelésének lehetőségei.

	DANAZOL, STANOZOLOL	EACA, TRANEXÁMSAV	ICATIBANT	ECALLANTIDE	C1-INH KONCENTRÁTUM	FFP
Rohamoldó terápia	–	–	+	+	+	+
a) hosszú távú profilaxis	+	+	–	–	+	–
b) rövid távú profilaxis	+	+	–	–	+	+

EACA: Epsilon-aminokapronsav; FFP: friss fagyasztott plazma.

• **Antifibrinolitikus szerek** (epszilon-aminokapronsav (EACA), tranexámsav)

1966-ban kezdték alkalmazni ezeket az anyagokat, melyek részben a plazminogént inaktíválják, részben a C1 aktivációját gátolják. Ezen gyógyszerek (orális vagy iv.) adását követően a rohamok gyakorisága és súlyossága csökken. Hatékonyságuk jóval elmarad az attenuált androgénekhez képest. Ritkán nem kívánatos mellékhatások (izomfájdalom, CK emelkedés, trombózis, myalgia, myonecrosis, szédülés, hasmenés, hipotenzió) jelentkezhetnek. Főleg a gyermekek (Tanner V stádium előtt) és terhesek kezelésében van szerepük, akiknek az attenuált androgének adása általában nem ajánlott (161).

• **Attenuált androgének** (danazol, stanozolol, oxandrolon, metiltesztoszteron)

A konvencionálisan alkalmazott hatóanyagok a danazol és a stanozolol, míg az oxandrolon valamint a metiltesztoszteron mint alternatív kezelési módok merülhetnek fel. Az előbbi három szer, 17α -alkilált androgének lévén enyhébb mellékhatás spektrummal rendelkeznek. Kevésbé virilizálnak, ami azonban a metiltesztoszteronról nem mondható el (162). 1960-ban Spaulding és mtsai közölték megfigyelésüket, mely szerint a metiltesztoszteron alkalmas a C1-INH-HAE-s rohamok kivédésére (163). Ez egyike a legrégebbi szintetikus anabolikus szteroidoknak. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert; valószínűleg fokozza a C1-INH termelődését a májban, illetve emeli a C4 szintet, korrigálja a C1-INH biokémiai defektusát is. 1976-ban Gelfand és mtsai mutatták ki, hogy a danazol (attenuált szintetikus androgén) kivédi a rohamokat,

növeli a plazma C1-INH szintjét, és nincs tesztoszteron típusú mellékhatása (32). Hasonló mechanizmus révén hat a stanazolol is. Valójában az attenuált androgének használata empirikus tapasztalatokon alapszik. A rohamcsökkentésben megnyilvánuló, egzakt hatásmechanizmust a mai napig homály fedi.

A terápia alkalmazásakor ügyelni kell arra, hogy mindig a legkisebb hatásos dózist adjuk, mert ezáltal elkerülhetők, illetve minimálisra csökkenthetők a mellékhatások (növekedési zavar, testsúlynövekedés, izomfájdalmak, izomgörcsök, fejfájás, virilizáció, hirsutismus, hang mélyülése, libidó változásai, gasztrointesztinális panaszok, májenzim-emelkedés, hepatocelluláris adenoma, menstruációs zavarok, amenorrhoea, és amennyiben a terhes anya danazolt szedett, a születendő leánygyermek maszkulinizációja is előfordulhat) (164-166). 1981-ben Sheffer és mtsai vetették fel, hogy a danazol másodnaponként alkalmazva a mellékhatások kevésbé jelentkeznek (167).

Danazol és stanazolol több mint 30 éve alkalmaznak klinikai gyakorlatban (168). A stanazolol figyelemre méltó 30:1 anabolikus-androgén hatás aránya, alacsony toxicitása és ára miatt került a figyelem középpontjába. Hátránya hogy számos országban nem elérhető és hatékonysága is csekélyebb a danazolhoz képest (146).

Oxandrolonról csupán néhány publikáció jelent meg, az is gyermekkori alkalmazása kapcsán, annak hatékony és kedvező mellékhatás spektrumáról értekezve (169).

• ***C1-INH koncentrátum:***

Ritkán, indokolt esetben főleg gyermekeknek és terhes nőknek, vagy azoknak a betegeknek, akik a hosszú távú antifibrinolitikus és attenuált androgén terápiára nem reagálnak kellő mértékben, 3-4 naponta 1000 NE adagban a C1-INH koncentrátum is adható hosszú távú profilaxisként.

2.7.4. Gyermekek kezelése

A C1-INH-HAE-s gyermekek kezelési algoritmusai hasonló a felnőttekéhez, de a betegség gyermekkori sajátosságai, illetve a gyermekek életkorából adódó anatómiai, élettani eltérések miatt, a kezelési stratégia kialakításánál számos speciális szempontot

figyelembe kell venni. A beteg kezelése mindig egyénre szabottan kell, hogy történjék (170, 171).

Gyermekek **angioödémás rohamának** ellátásában mindössze a pdC1-INH a rekombináns C1-INH (13 év felett,) és az ecallantide (12 év felett) alkalmazása engedélyezett. Legtöbb tapasztalat pdC1-INH-mal van, alkalmazásuk gyermekeknél, csecsemőknél is biztonságos és hatékony.

Gyermekkorban fej-nyak területén, vagy más lokalizációban végezni kívánt diagnosztikus vagy sebészi beavatkozás, prodromális tünetek fellépése, ismert kiváltó tényezők fennállása esetén van szükség megelőző **rövid távú** gyógyszerelés bevezetésére. Elsősorban antifibrinolitikus szerek választandók, de hatékony alternatíva a danazol is. Rövidtávon alkalmazva, még az attenuált androgének is biztonságosan adhatóak megelőző kezelés céljából. Mellékhatások jelentkezésétől ritkán lehet tartani. Kétségtől legbiztonságosabb a pdC1-INH koncentrátum dózisban alkalmazva a tervezett beavatkozás előtt 1-6 órával. Sürgősségi esetekben a fenti lehetőségek hiányában friss fagyasztott plazma (FFP) adható.

Gyermekek esetében a tünetek gyakoribbá válására 6 éves kor felett lehet számítani. A legmegfelelőbb **hosszú távú** kezelés a pdC1-INH fehérje pótlása lenne, de intravénás alkalmazása, magas ára, illetve rövid fél életideje miatt, kevésbé kivitelezhető. Gyermekek esetében az antifibrinolitikus szerek (EACA, tranexámsav) az elsődlegesen választandók. Nem kívánatos mellékhatások ritkán jelentkeznek.

Lényeges, hogy mindig a legalacsonyabb hatásos dózist alkalmazzuk, és ha lehet alternáló kezelést, mert így elkerülhető illetve minimálisra csökkenthető a mellékhatások kialakulása. Lehetőleg a növekedés befejezte előtt, ne alkalmazzuk! Több éven át tartó, magas dózisú danazol terápia mellett azonban növekedési zavarokat, testsúlynövekedést, izomfájdalmakat, izomgörcsöket, fejfájást, virilizációt, hirsutismust, hang mélyülését, libido változást, gasztrointesztinális panaszokat, májenzim-emelkedést, hepatocellularis adenomát, lipid profil változást, menstruációs zavarokat, amenorrhéát figyeltek meg (166).

Néhány publikációban a szerzők az oxandrolon hatékonyságáról és kedvező mellékhatás profiljáról számoltak be gyermekek kezelése kapcsán (172).

2.7.5. Terhes C1-INH-HAE nőbetegek kezelése

C1-INH-HAE-ban későbbi életkorba vagy akár a terhesség alatt kialakuló első angioödémás manifesztáció ritkán fordul elő (inkább a normál C1-INH szintű HAE-re jellemző), de a lehetőségével számolni kell (173). Hasi rohamokat még nehezebb elkülöníteni a terhesség egyéb komplikációitól. Mivel kombinált (pl. szubkután és hasi) roham formájában is jelentkezhethet, C1-INH-HAE gyanúja hamarabb felmerülhet. Hasi roham esetén a legegyszerűbb vizsgálati módszer a hasi ultrahang (mellyel a bélfalödéma és az addig ismeretlen eredetű ascites is jól vizualizálható), de egyes ajánlásokban, további differenciáldiagnosztika végett MRI vizsgálatot is javasolnak (79). Tekintettel arra, hogy a C1-INH-HAE klinikai tünetei potenciálisan életveszélyes állapotot idézhetnek elő, ugyanakkor a terhesség és szoptatás alatt a profilaktikusan alkalmazott gyógyszerek (attenuált androgének, antifibrinolitikumok) kontraindikáltak vagy nem ajánlottak, a betegek kezelése gyakran okoz az orvos számára kihívást (44). Icatibant és ecallantide esetében jelenleg még nincsenek adatok terhesség alatti alkalmazhatóságról. Egy eset került közlésre, amikor egyik II. típusú C1-INH-HAE-s nőbetegünk 5 alkalommal alkalmazott sc. icatibant terápiától angioödémás rohamai kapcsán úgy, hogy nem tervezett terhességére csak annak 6. hetében derült fény. Ezt követően csak C1-INH-t kapott. Terhessége komplikációmentesen zajlott (174). nemzetközi terápiás ajánlások szerint jelenleg egyetlen terápiás lehetőség terhes C1-INH-HAE-s nőbeteg kezelésére a humán pdC1-inhibitor koncentrátum adása (72, 79, 175).

Terhes nőbetegek C1-inhibitor koncentrátum kezelésével, és angioödémás rohamaik értékelésével kapcsolatban, főleg esetismertetések kerültek közlésre (77, 176-185). Munkacsoportunk cikkének megjelentéig, csupán egy konferencia absztraktot lehetett találni, amelyben a szerzők 22 C1-INH-HAE-s terhes nőbeteg prospektív nyomonkövetéséről számolnak be (186). Nemzetközi felmérés alapján a terhesség alatt körülbelül ugyanolyan arányban várható a betegség súlyosbodása, mint annak javulása (116).

A hosszú távú gyógyszeres profilaxisban részesülők esetében javasolt a hosszú távú gyógyszerek felfüggesztése a tervezett fogantatás előtt néhány hónappal. Antifibrinolitikumok terhesség alatti alkalmazása abban az esetben jöhet szóba, ha pdC1-INH nem elérhető. A danazol irreguláris mensesst okozhat, ezért a terhesség későn

kerülhet megállapításra, ilyenkor ha a beteg meg akarja tartani a gyermeket, nagy a gyógyszer mellékhatás rizikója (főleg a terhesség 8. hete után folytatott danazol szedés esetében). Ezért kimaradt menses esetén terhességi teszt elvégzése minden esetben ajánlott.

A leoptimalisabb fogamzásgátló módszer kiválasztása, amely részben barrier típusú fogamzásgátlást és bizonyos esetekben progeszteron tartalmú per os fogamzásgátlószer (mini pill) szedését jelenti (187, 188).

Prenatális diagnosztika hazánkban is hozzáférhető (genetikai vizsgálat amnion folyadékból, chorion boholy mintavétel). Vetélés aránya a témában jártas szakemberek szerint 0,5-1% körül van.

A szülés is megfelelő előkészítést igényel, a kezelőorvos telefonos elérhetősége mellett, 2 ampulla C1-inhibitor koncentrátum biztosítása szükséges rövid távú profilaxis céljából a súlyos betegeknél, a harmadik trimeszterben gyakorta tünetet produkálóknál, (mechanikai trauma provokálta) genitális ödéma, valamint nem *per vias naturales* szülés esetén.

2.7.6. Menopauzában lévő nőbetegek kezelése

A betegek többségében (55%) a menopauza nem befolyásolja a betegség klinikai tüneteit. Egyharmaduknál (32%) azonban súlyosbodnak a tünetek, míg 13%-uknál ritkábbá válnak (116). Hormonpótló kezelés nem javasolt, mert az ösztrogén rohamokat provokálhat. A betegeknél különböző fokú ösztrogén érzékenységet figyeltek meg. A betegek 63%-a tünetek romlásáról számolt be (116, 189). Ösztrogénpótló terápia (fitoösztrogéneket is idevéve) kontraindikált C1-INH-HAE-s nőbetegekben. Hőhullámok kezelésében alternatívaként a progeszteron és mesterséges származékai alkalmazhatók (79).

Akut és profilaktikus terápiát tekintve, a felnőtt betegek kezelésére vonatkozó az irányadók.

2.7.7. A betegek nyomonkövetése

Mivel a C1-INH-HAE öröklődő betegség, és az orvostudomány jelenlegi állása szerint véglegesen nem gyógyítható, a betegség aktivitása spontán, egyéb kórképek, gyógyszerek hatására, élettani hatásokra változhat. Alapvető fontosságú a betegek

folyamatos és rendszeres nyomonkövetése, gondozása. Évente legalább egy alkalommal mindenképpen szükséges a beteget kontrollvizsgálatra hívni. A nemkívánatos gyógyszer-mellékhatások elkerülése érdekében a minimálisan hatékony dózist ajánlott alkalmazni.

- Azon betegek esetében, akik folyamatos *antifibrinolitikus vagy attenuált androgén kezelésben* részesülnek, minimum 6 havonta laboratóriumi vizsgálatokat (vérkép, máj-, vesefunkció, CK, lipid profil, vizeletvizsgálat) és hasi ultrahang vizsgálatokat (félévente, évente) kell végezni. Fiatalkorúak kezelése kapcsán, további vizsgálatokra (félévente BMI, növekedési percentilis, indokolt esetben csontkor meghatározásra, másodlagos nemi jelleg kifejlődésének mérésére, szemészeti vizsgálatra, iskolai teljesítményük követésére) van szükség.

Mivel a C1-INH koncentrációt vérvizsgálattal, vírus szerológiai (Hepatitis B, C, HIV, EBV, Parvovírus B19) szűrővizsgálat elvégzése és megismétlése a C1-INH koncentrációval történő kezeléseket követően elengedhetetlen. A szoros nyomonkövetéssel a potenciálisan gyógyszerfüggő mellékhatások a kezelés alatti időben felismerhetők és a kezelés módosítása is időben megtörténhet.

3. CÉLKITŰZÉSEK

A C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekre sokszor egyéenként eltérő rohamgyakoriság, súlyosság és lokalizációs változatosság jellemző. Számos provokáló faktor vált ismertté az utóbbi időszakban, többek közt a hormonális rendszer befolyása (kiemelve ebben az ösztrogének és a pajzsmirigyhormonok szerepét) a betegek tüneteire.

Kíváncsiak voltunk arra, hogy hogyan reagálnak a nőbetegek egy olyan fiziológiásnak tekinthető állapotra, mint a terhesség. Vizsgálatunk egyik célja az volt, hogy egy nagyobb számú betegcsoport retrospektív vizsgálatával felmérjük terhesség alatt az ödémás rohamok alakulását, feltárjuk az ezt befolyásoló tényezőket és hatásait a terhesség kimenetelére.

Az alábbi kérdésekre fókuszáltunk:

- A terminussal záruló (kihordott) terhességek C1-INH-HAE-s nőbetegeink köre különbözik-e (koraszülések számában, születési súlyban, nőgyógyászati komplikációk tekintetében) az átlag magyar populációtól?

- Megváltozik-e a rohamok frekvenciája a terhesség időszaka alatt, illetve változik-e a rohamok lokalizációja a terhesség illetve postpartum időszak alatt, összehasonlítva a terhességüket megelőző évek rohamgyakoriságával és lokalizációs eloszlásával.

Mivel a C1-INH-HAE-s betegeknél zajló terhességekre vonatkozóan alig lehetett találni tünetek jellegére, minőségére jellemző adatokat:

- Megvizsgáltuk a befejezett terhességek mindhárom trimesztere alatt és postpartumban fellépő rohamok lokalizációját, számát és trimeszterenként osztályoztuk azok súlyosságát egy score-rendszer segítségével.

- Felmérésünkben választ kerestünk arra is, hogy a rohamok gyakorisága és súlyossága terhességben összefügg-e valamiképpen a beteg életében fellépő első roham megjelenésének időbeliségével.

- Felmértük, milyen kiváltó és milyen befolyásoló tényezők gyakorolhattak hatást a rohamok alakulására.

- Felvetettük azt a kérdést is, hogy ha a magzat örökölte a betegséget, akkor az mennyiben befolyásolta a rohamok gyakoriságát a terhesség alatt?

Tekintettel arra, hogy a C1-INH-HAE klinikai tünetei potenciálisan életveszélyes állapotot idézhetnek elő, a betegek kezelése gyakran okoz az orvos számára kihívást. A nemzetközi terápiás ajánlások szerint, jelenleg egyetlen terápiás lehetőség terhes C1-INH-HAE-s nőbeteg kezelésére a humán pdC1-inhibitor koncentrátum adása. Terhes C1-INH-HAE-s nőbetegek C1-inhibitor koncentrátummal történő kezeléséről kevés közölt adat van és főleg esetismertetések formájában kerültek közlésre. Ezért tartottuk fontosnak tapasztalataink összefoglalását a témában.

- Rögzítettük a betegek kezelését a terhességük alatti és az ezt megelőző időszakban.

- Elemeztük a követett C1-INH-HAE-s terhes nőbetegek rohamait, terminusait, szoptatás alatti, valamint művi abortuszon átesett betegek tüneteit, és az alkalmazott humán C1-INH koncentrátum terápia hatásosságát, biztonságosságát C1-INH-HAE-s nőbetegek terhessége során és a postpartum időszakban.

A hormonális változások, azonban nem csak a női nemi hormonokon keresztül provokálhatnak angioödémás tüneteket. A C1-INH-HAE és a pajzsmirigy funkció összefüggésére vonatkozóan mindössze néhány publikációban található adatok. Ezek a közlemények elsősorban az immunregulációs betegségek előfordulását tárgyalják C1-INH-HAE-ban. Kitérnek arra, hogy a thyreoiditisek, illetőleg a különféle pajzsmirigybetegségek okozta hormonszint változások súlyosbítják a C1-INH-HAE tüneteit. Ugyanakkor a pajzsmirigybetegségek kezelésével az ödémás rohamok száma visszaszorítható (108). Felmerült a kérdés, vajon csak a klinikailag tünetes pajzsmirigybetegségek provokálhatják-e a C1-INH-HAE betegek tüneteit, vagy a normál pajzsmirigy funkciójú C1-INH-HAE-s betegek közt is lehetnek a klinikai megjelenésben különbségek?

- Első lépésként kíváncsiak voltunk arra, hogy a normál pajzsmirigyfunkcióval bíró C1-INH-HAE betegcsoportunk vajon különbözik-e az átlag magyar egészséges populáció pajzsmirigyfunkciós állapotától?

Ismert, hogy a pajzsmirigyhormonok – számtalan és sokrétű hatásaikon túl - fokozzák egyes fehérjék szintézisét. Több betegségben is kimutattak korrelációt az amúgy

normofunkciós pajzsmirigyhormon szintek és a komplement paraméterek szintjei között.

- Kérdés, hogy vajon kimutatható-e összefüggés, az amúgy is alacsonyabb komplementparaméter szintekkel élő C1-INH-HAE betegek és normál a pajzsmirigy funkciót jellemző paraméterek szintjei közt.

- Van-e valamilyen összefüggés a normál pajzsmirigyfunkciós paraméterei és a C1-INH-HAE betegek klinikai jellemzői (rohamszámai) között?

A betegek nem elhanyagolható része azonban valamilyen hosszú távú profilaktikus kezelésben részesül. Többségüknél ez attenuált androgének bevitelét jelenti. Ezen kezelés a pajzsmirigyfunkciót esetlegesen befolyásoló hatásáról C1-INH-HAE-ban közlemény még nem született. Alcsoportokat képezve vizsgáltuk tovább a pajzsmirigy funkció állapotukat:

- Felmerül a kérdés, van-e különbség a danazol kezelt és nem kezelt C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyfunkciós szintjei között.

Korábbiak kifejttem, hogy a C1-INH-HAE betegek tüneteinek kialakulásában nem csak a komplement rendszer, hanem a koagulációs-fibrinolitikus rendszer egyaránt szerepet játszik. Kardiovaszkuláris funkciót vizsgáló közlemények utaltak rá, hogy a fibrinogén és a fibrindegradációs termékek ugyancsak összefüggést mutathatnak a beteg pajzsmirigy paramétereinek szintjeivel, így felmerült, hogy a C1-INH-HAE klinikai manifesztációinak alakításában talán a pajzsmirigy hormonok és fibrinolitikus rendszer interakciói is szerepet játszanak.

- Ezért érdemesnek gondoltuk annak vizsgálatát, vajon a fibrinolitikus rendszer aktivitására utaló paraméterek szintjei összefüggést mutatnak-e C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyfunkciós paramétereivel.

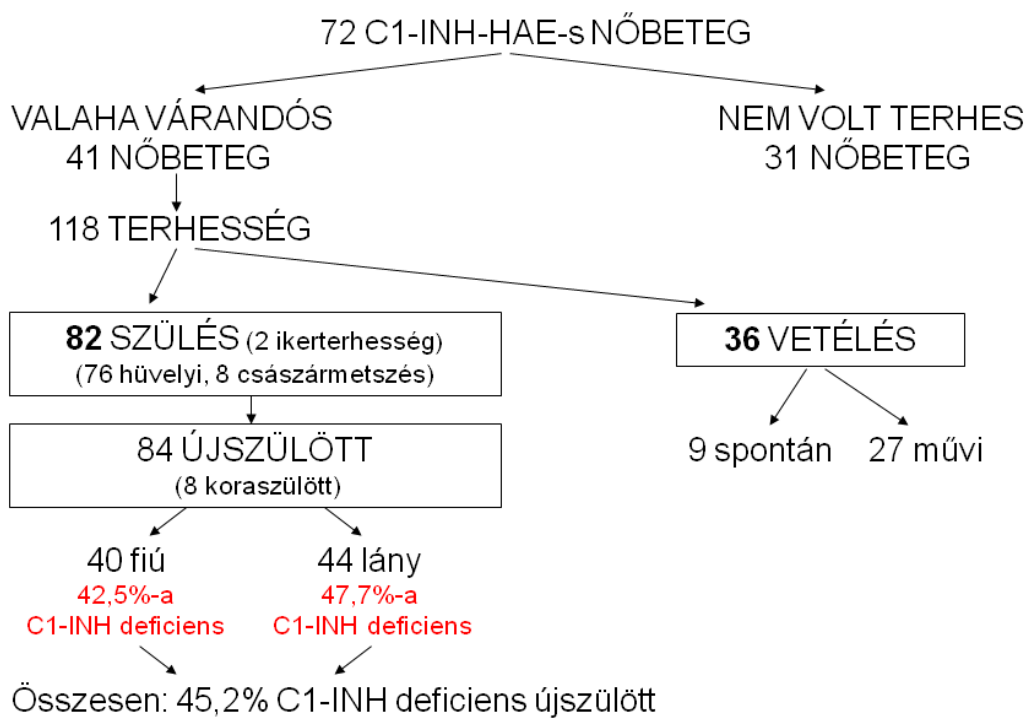
Mindezen kérdések a C1-INH-HAE patomechanizmusa szempontjából fontos, a hormonális befolyás szerepével, azok klinikai tünetekkel való kapcsolatával, és potenciális új provokáló faktorok felderítésével foglalkoznak.

4. MÓDSZEREK

4.1. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK, A TERHES C1-INH-HAE NŐBETEGEK VIZSGÁLATÁHOZ

4.1.1. Vizsgálati alanyok

Hetvenkettő, a Magyarországi Angioödéma Központban nyilvántartott nőbetegünk adatait használtuk fel vizsgálatunkhoz. Vizsgálatunkban 41 nőbetegünk, 118 terhességének lefolyását elemeztük az 1979 és 2009 közötti időszakból. A 41 nőbetegből 38-nál összesen 82 terminussal befejezett terhességet (melyek közt 2 ikerterhesség is volt) regisztráltunk. Ezen 38 főnek összesen 33 abortusza is volt – ebből 9 spontán és 24 indukált terhességmegszakítás. 41 nőbetegből 3-nak még nem született gyermeke, az ő 3 terhességük művi abortusszal végződött (**4. ábra**).



4. ábra: C1-INH-HAE-s nőbetegek és újszülöttjeinek demográfiai adatai.

4.1.2. A vizsgálat kivitelezése, az adatfeldolgozás szempontjai

A retrospektív feldolgozást az Országos C1-INH-HAE Regiszter, az orvosi kartonokban rögzített klinikai adatok, kórházi zárójelentések és betegnaplók alapján végeztük – különös tekintettel a rohamfrekvenciára, roham lokalizációra és azok súlyosságára, a terhességet potenciálisan befolyásoló tényezőkre (tekintettel a betegség általános provokáló faktoraira), a terhesség lefolyására, a szoptatás időszakára vagy az abortuszokra és az ezek előtt vagy alatt alkalmazott angioödémás rohamok terápiájára. Vizsgálatunk a Regionális Etikai Bizottság jóváhagyásával és minden beteg tájékoztatást követő beleegyezésével zajlott.

Az adatok elemzése további 6 paraméterre fókuszált:

(A) A terhességek alatt és postpartum időszakban megjelent angioödémás rohamok lokalizációját és súlyosságát összevetettük az adott betegek terhességét megelőző 2 éves időszakával. Az elszenvedett rohamokat trimeszterenként is értékeltük, az alábbi pontrendszer segítségével. A (roham lokalizációk alapján meghatározott) tünetsúlyosság alakulása szerint: 0=tünetmentes trimeszter; 1=enyhe kután, vagy hasi rohamok; 2=súlyos kután (kiterjedt vagy több végtagi), vagy mérsékelt-súlyos hasi, vagy gégeödéma kialakulása. Kombinált roham esetén a legsúlyosabb roham lokalizációt vettük figyelembe.

(B) Összefüggés az adott beteg élete során kialakult első angioödémás roham megjelenése és a terhesség alatti roham frekvencia és súlyosság közt.

(C) Potenciális provokáló faktorok (hogyan és milyen mértékben befolyásolták ezek a nőbetegek ödemás rohamait): mechanikai trauma, pszichés stressz, infekciók, terhesség, menstruáció, gyógyszereszedés és fej-nyaki műtéti jellegű beavatkozások.

(D) A magzat potenciális hatása az anyai C1-INH-HAE manifesztációkra.

(E) Speciális szülészeti komplikációk és társuló nőgyógyászati betegségek feltárása (mint a méh kötőszöveti eltérései, benignus emlőbetegségek és a PCOS)

(F) A humán pdC1-INH koncentrátum (Berinert[®], CSL Behring, Marburg, Németország) hatékonysága és biztonságossága a terhesség és postpartum időszakában (tünetek enyhüléséig és teljes tüneti regresszióig eltelt idő, mellékhatások, virális transzmisszió, és magzati státusz).

4.1.3. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket SPSS for Windows (version 13.0 – SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program felhasználásával végeztük. Mivel a változók jelentős része nem Gauss-eloszlást mutatott, nonparametrikus tesztek alkalmaztunk.

Egy mintán belüli két jellemző kapcsolatának megítélésére Chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. Friedman-próbát alkalmaztunk a kéttényezős, összetartozó mintás varianciaanalízis elvégzéséhez. Két vagy több független alcsoport összehasonlítására Mann-Whitney U illetve Kruskal-Wallis próbákat alkalmaztunk. Minden statisztikai elemzés kétoldalas volt, és $p < 0,05$ jelentett szignifikáns különbséget.

4.2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK, A C1-INH-HAE BETEGEK PAJZSMIRIGYHORMON ÉS KOMPLEMENT PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATÁHOZ

4.2.1. Vizsgálat felépítése és betegadatok

Retrospektív eset-kontroll vizsgálatunk Országos Angioödéma Központ 2011-es évi adatain alapszik. Mind a 146 regisztrált betegünk családvizsgálat, klinikai tünetek és komplement paraméterek (C1q, C4, C1-INH antigenikus és funkcionális szint) alapján diagnosztizált hereditár C1-INH deficiens beteg.

Betegnaplókból vezetett, továbbá kontroll vizsgálataik során bemutatott orvosi dokumentációk alapján regisztráltuk a rohamok megjelenésének időpontját, lokalizációját, súlyosságát, továbbá az alkalmazott terápia típusát.

A reguláris kontrollok alkalmával (amikor a betegek tünetmentesek voltak), meghatároztuk a pajzsmirigyhormon (TSH, fT4, fT3) és a pajzsmirigyellenes antitest (a-TG, a-TPO), és komplement (C4, antigenikus és funkcionális C1-INH) paramétereiket. Továbbá limitált betegszámban a fibrinogén, D-dimer és prothrombin fragment 1+2 (F1+2) szintek kerültek meghatározásra.

Az egészséges kontrollcsoportnál a pajzsmirigyhormon (THs) paramétereiket (TSH, fT4, fT3) és a pajzsmirigy antitesteket (a-TG, a-TPO) határoztuk meg.

A 16 évesnél fiatalabb (n=16), autoimmun vagy klinikailag bármilyen manifeszt vagy látens pajzsmirigy betegségben szenvedő (n=13) betegeket kizártuk a további vizsgálatból. Őket munkacsoportunk egy korábbi közleményben már diszkutálta (108).

Kizárólag a normál pajzsmirigyhormon paraméterekkel bíró, koruknak és a klinikumuknak megfelelő, normál referencia tartományba eső hereditár C1-INH-deficiens és egészséges kontroll személyek kerültek a vizsgálatba beválasztásra.

Így tehát, 117 fő euthyreoid C1-INH deficiens egyént (107 fő I. típusú, 10 fő II. típusú; 52 férfi (44,4%), 65 nő (55,6%), átlag életkoruk 39,7 év, min-max: 16-81 év) vizsgáltunk. A betegek közt nem volt dysalbuminaemiás, hyper- vagy hypoglobulinaemiás, antidepresszáns, antiepileptikumot, antikoncepciót, anabolikus szteroidot (kivéve danazol) szedő, hormonkezelés alatt álló egyén vagy terhes nőbeteg.

A nemre, korra illesztett kontrollcsoportot 150 egészséges euthyreota (70 férfi (46,7%), 80 nő (53,3%), átlag életkoruk 38,5 év, min-max: 16-73 év) egyén képezte. A vizsgálatban résztvevő kontroll személyeknek, nem volt ismert betegségük, nem szedtek gyógyszert a vérvétel idejében, egészségügyi szűrésen vettek részt, informáltuk őket vizsgálatunkról, melybe tájékozott írásos beleegyezésüket adták. (Tudományos és Kutatás Etikai Bizottság engedély száma: TUKEB 65/2008). Egyik egyén esetében sem találtunk C1-INH-HAE-ra utaló klinikai vagy laboratóriumi adatot. A vizsgálati protokoll ragaszkodik a Helsinki Nyilatkozat általános elveihez, továbbá a vizsgálatba minden résztvevő tájékozott írásos beleegyezését adta.

4.2.2. Laboratóriumi módszerek

A szérumban antigénikus C1-INH és C4 koncentrációját radiális immundiffúzió alapuló módszerrel, a funkcionális C1-INH szinteket ELISA segítségével C1-Inhibitor Enzyme Immunoassay kittel (Quidel, San Diego, CA, USA) határoztuk meg. A fibrinogén szintet Clauss módszerrel határoztuk meg.

A szérumban TSH, fT4, fT3, anti-TPO, és antithyroglobulin szintek mérését automatizált Liaison kemilumineszcens immunoassay analizátorral (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italy) végeztük.

A F1+2 (Enzygnost) koncentráció és a D-dimer (Innovance D-dimer kit) szintek mérése kereskedelmi forgalomban kapható kiték felhasználásával történtek a gyártó útmutatása szerint.

4.2.3. Statisztikai analízis

Számításainkat SPSS (version 20 – SPSS Inc, Chicago, Illinois) elnevezésű statisztikai program segítségével készítettük. Mivel a változók nem normál eloszlásúak voltak, ezért nem-paraméteres próbákat alkalmaztunk. Két független csoport összehasonlítására Mann-Whitney U tesztet, korrelációk számítására Spearman féle korrelációs együtthatót használtunk. Egy kategórián belüli változókat Chi-négyzet illetve Fisher féle egzakt teszttel hasonlítottunk össze. Minden statisztikai elemzés kétoldalas volt, és a $p < 0,05$ jelentett szignifikáns különbséget.

4.2.4. Alcsoportok képzése

Danazol szedők: azok a betegek, akik hosszú távú profilaktikus terápia részeként rendszeresen szedtek danazolt. Átlagos napi mennyiség 99 mg/nap (dózis tartomány: 30-260 mg/nap).

Danazol nem szedők: azok a betegek, aki a vizsgálat idejében és előtte 2 évvel sem szedtek egyáltalán danazolt.

További alcsoportok képzésének magyarázatát lásd később. Szétválasztás alapjául az adott hormonális változás idejét (pl. a 8 éves kort) választottuk, vagy az adott csoport szétválasztására annak mediánja szolgált, így meghatározva a „gyakoribb rohammal bíró” és „kevésbé angioödémás rohamot elszenvedő” betegeket, vagy épp a medián feletti magas-normál hormontartományú alcsoportok létrehozását.

5. EREDMÉNYEK

5.1. EREDMÉNYEINK TERHES C1-INH-HAE NŐBETEGEKBEN

5.1.1. A vizsgálatban szereplő nőbetegek terhességeinek jellemzése

A vizsgált 118 terhesség (köztük 2 ikerterhesség) 84 újszülött (40 fiú, 44 lány) világra jöttéhez és 36 abortuszhoz (9 spontán, 27 művi) vezetett. (ld. **4. ábra**)

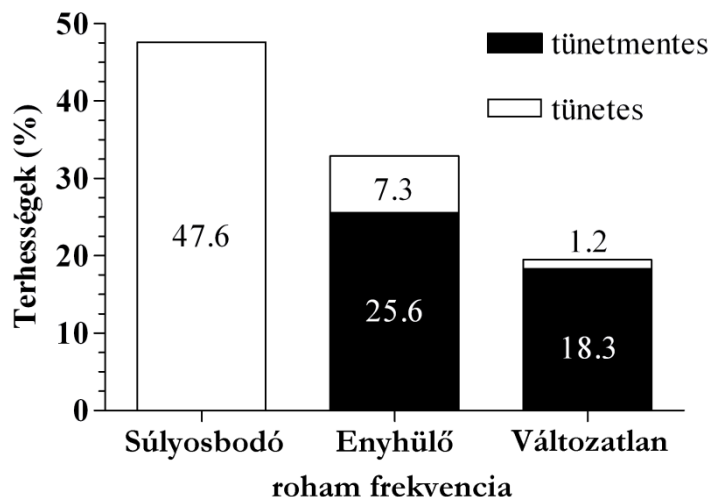
Összehasonlítva a magyar átlag populációval, a spontán abortuszok aránya nem volt magasabb a vizsgált C1-INH-HAE-s populációhoz hasonlítva (25% vs. 7,6%) (190). Habár a prenatális diagnosztika hazánkban (Országos HAE Központban) kérés esetén hozzáférhető, ezt azonban eddig nem vették igénybe.

5.1.2. Kihordott terhességek ($n=82/118$)

A 82 partus idején a nőbetegek medián életkora 25 év (min-max: 18-42 év) volt. Átlagosan 2 gyermeknek adtak életet. Halva születés nem fordult elő, 8 esetben történt koraszülés (azaz a 37. hét előtt született, <2500g születési súlyú csecsemő). Ez 9,7%-ot jelent, ami megfelel a magyar populációs átlagnak (8-12%) (191). A koraszülöttek fele ($n=4$), volt C1-INH deficiens beteg. Születések átlagosan a 38-39. hét között történtek, 76-an hüvelyi úton (90%), 8-an (2 ikerterhesség, 3 cephalopelvicus disproporcio, 3 oligohydramnion miatt) császármetszéssel (10%) születtek. C1-INH-HAE-s betegeink körében ez utóbbi beavatkozást (10%), nem találtuk gyakoribbnak mint ami az átlag magyar populációra jellemző (33%) (191). Egyéb nőgyógyászati komplikáció (pl. preeclampsia) nem fordult elő. Összességében 4 fő esetében myoma uteri-t, egy esetben benignus emlőbetegséget, 2 esetben pedig PCOS-t regisztráltunk a gyermeket kihordott C1-INH-HAE-s nőbetegeink között.

5.1.3. Rohamgyakoriság változása

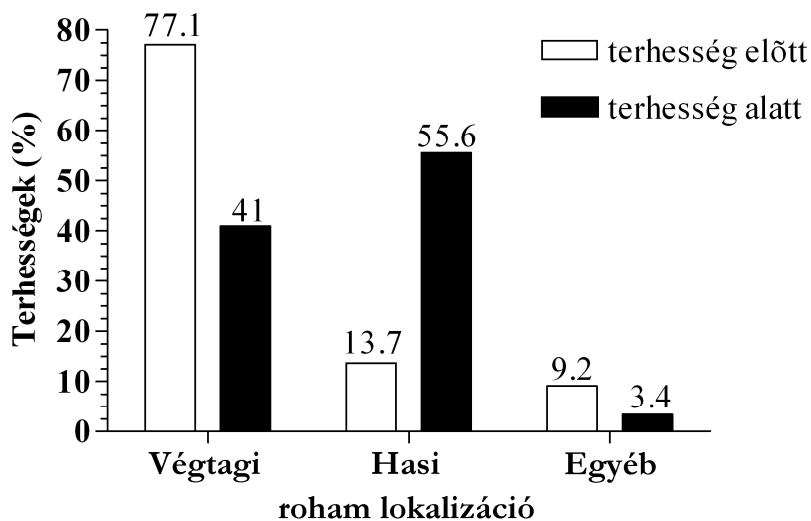
A C1-INH-HAE betegek terhességeinek 48%-nál a tünetek súlyosbodása következett be, a terhességek 33%-a a rohamok enyhülését vonta maga után. A terhességek 19%-át a bekövetkező élettani változások nem befolyásolták, vagy az azt megelőző 2 év átlagos rohamszámának megfelelő rohamot produkáltak terhességük évében (**5. ábra**).



5. ábra: A terhesség hatása a rohamfrekvenciára. Összességében a kihordott terhességek 44%-a volt tünetmentes. A többi 46 tünetes terhességben (56%), 26 főtől született 48 gyermek kihordása során különböző lokalizációjú angioödémás rohamokról számoltak be a betegek.

5.1.4. A rohamok lokalizációja

A betegek terhességeit megelőző intervallumban a végtagi ödémák előfordulása volt jellemző (77%). A terhességek alatt leggyakrabban hasi ödéma fordult elő (56%-ban), mely részben a kizárólag hasi ödémás rohamokból (37%), részben (szimultán) egyidejűleg több lokalizációban zajló hasi és végtagi (kombinált) rohamokból (19%) tevődött össze. Kombinált roham megjelenése esetén a legsúlyosabb roham lokalizációt vettük figyelembe, mert az indokolhatja az akut rohamoldást. (6. ábra)



6. ábra: A terhességek alatt és előtt zajlott angioödémás rohamok eloszlása

Összehasonlítva ugyanazon nők terhességei előtt és alatt tapasztalt rohamok lokalizációját, azt tapasztaltuk, hogy terhesség alatt szignifikánsan gyakrabban fordult elő hasi ödémás roham (Chi-négyzet teszt, $p < 0,0001$).

5.1.5. A rohamok megjelenési ideje és karakterisztikája

Angioödémás rohamok az I. trimeszterben 40 (terhességek 49%-ában), a II. trimeszterben 30 (terhességek 37%-ában), míg a III. trimeszterben 31 terhesség (terhességek 37%-ában) során jelentkeztek. Az egyes terhességeken belül, a tünetsúlyosság és a rohamok testi lokalizációját figyelembe véve az I. trimeszter bizonyult a legkritikusabb időszaknak. Kiértékelésünk szerint az I. illetve a III. trimeszter rohamai, 28 illetve 26 terhesség során voltak súlyosabbak, vagy ugyanolyan súlyosságúak a többi trimeszterhez képest.

Rohamok súlyosbodását (rohamszámban és súlyosságban) a II. trimeszterben, csupán 14 terhességben észleltük. (Azonban többen jelölték meg egyszerre a második vagy harmadik trimesztert is egyforma súlyosságúnak.) Abszolút tünetszám tekintetében azonban a harmadik trimeszter állt az élen (**3. táblázat**).

A terhességek kihordása alatti időszakot, 17 roham/emberév jellemezte. Ugyanezen C1-INH-HAE betegek terhességei előtti időszak átlagos éves rohamszáma ezzel szemben csak 4 roham/emberév volt. Vagyis a graviditás alatti időszakban, szignifikáns 4,2-szeres rohamszámbeli növekedést mutattunk ki. (Mann-Whitney U teszt, $p=0,0392$).

A több sikeres terhességet kihordott betegeink 78%-a ($n=21/27$ fő) állította, hogy adott terhességeik rohamfrekvencia és súlyosság szempontjából hasonlóan zajlanak. Ezen tapasztalatukat, felmérésünk tünetszámokkal, tüneti pontszámokkal is alá tudtuk támasztani. Az egyes terhességek 6 fő esetében zajlottak különbözőképpen alapbetegségük tüneti szempontjai szerint.

Hét beteg 10 terminusa alatt alakult ki ödémás roham. Hat esetben enyhe lefolyású szubkután roham jelent meg végtagokra lokalizáltan, s mindössze 1 esetben jelentkezett genitáliára lokalizálódó ödéma, mely a komplikációmentes hüvelyi szülést nem akadályozta. Egy esetben gégeödéma, két esetben pedig szimultán hasi és végtagi ödéma alakult ki.

Postpartum időszakban a betegek egy részénél (n=6) átmeneti rohamgyakoriság emelkedést tapasztaltunk. A tünetek elsősorban hasi rohamok formájában váltak gyakoribbá. Ezen 7 betegnél 5 végtagi és 20 abdominális ödémás roham jelentkezett 4 hónap alatt.

3. táblázat: Trimeszterek értékelése a C1-INH-HAE rohamok alapján.

	I. TRIMESZTER 0-12hét	II. TRIMESZTER 13-24 hét	III. TRIMESZTER 25-40 hét	TERMINUS ALATT	POSTPARTUM IDEJÉN (4hó)
Rohamokkal járó terhességek száma	40	30	31	10	6
Rohamok súlyossága átlag (SD)	0,585 (0,666)	0,402 (0,564)	0,561 (0,787)	0,304 (0,628)	0,260 (0,681)
Rohamok száma átlag (SD)	3,78 (7,07)	2,29 (5,40)	6,59 (12,39)	0,12 (0,33)	0,28 (0,45)

Terhesség alatti rohamszám és rohamsúlyosság szempontjából szignifikáns fluktuációt figyeltünk meg (Friedman teszt, $p=0,0022$ és $p=0,0092$). Ugyanakkor az egyes trimeszterek közötti rohamszám, illetve azok súlyosságának változásai nem érték el a szignifikancia szintjét.

5.1.6. Az első angioödémás roham megjelenésének ideje és a terhesség alatti rohamszámok alakulása

Terhességeik alatt szignifikánsan magasabb rohamszámot mutattak (Mann-Whitney U teszt, $p<0,0001$), akik életük első ödémás rohamát 8 éves koruk előtt szenvedték el, mint azok, akiknél a betegség csak ennél idősebb korban manifesztálódott (**4. táblázat**).

Kruskal-Wallis teszt alapján, erős szignifikáns különbséget találtunk a 0-8 és 9-18 évesen, első rohamukat elszenvedők alcsoportok között. Továbbá (határérték alatti, de még mindig szignifikáns összefüggést) mutattunk ki a 0-8 és >18 évesen életük első rohamát elszenvedők között, ugyancsak a legkorábban tünetet produkáló alcsoport rohamainak javára. Mivel a fiziológiás nemi hormonális változások 8 éves kor után kezdődnek, ennek megfelelően ezt az értéket választottuk vágópontnak.

4. táblázat: A terhesség alatti rohamszámok alakulása, az első angioödémás roham megjelenésének ideje szerint osztott alcsoportokban.

	I. TRIMESZTER	II. TRIMESZTER	III. TRIMESZTER	ÖSSZTÜNET PONTSZÁM átlag (±SD)	p-érték (Kruskal- Wallis teszt)	p-érték 0-8 vs. 9-18 éves alcsoportok	p-érték 0-8 vs. >18 éves alcsoportok
0-8 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (28 terhesség^a)	7,46 (10,218)	5,61 (8,13)	15,61 (16,63)	28,71 (27,956)	0,0006	<0,001	<0,05
9-18 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (27 terhesség)	1,48 (2,901)	0,48 (1,477)	2,41 (6,71)	4,37 (7,596)			
>18 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (23 terhesség)	2,65 (4,292)	0,78 (1,565)	1,65 (3,737)	5,09 (8,028)			
Összesen: (78+4^b terhesség)							

^a Benne 2 ikerterhességgel

^b Ez a 2 fő (2-2 terhességgel) jelenleg is tünetmentes (még soha sem volt rohamuk)

5.1.7. Provokáló faktorok hatása terhességben

Azon betegekben, akiknél a menstruáció korábban ödémás rohamot kiváltó tényezőként szerepelt, a III. trimeszterben szignifikánsan kevesebb tünet fordult elő, mint a többi nőbetegben. Ezzel szemben, akik a mechanikai traumát terhességtől függetlenül rohamkiváltó tényezőként nevezték meg, azoknál minden trimeszterben szignifikánsan több rohamot regisztráltunk, mint az ilyen behatásra érzékenységet korábban sem mutató betegeknek. Legerősebb összefüggés a III. trimeszterben jelentkezett ($p < 0,0001$).

5.1.8. A magzat hatása az anyai angioödémás tünetekre

Vizsgálatunkban a C1-INH-HAE átörökítettsége 45% volt (38/84), ami egybeesik a Mendeli öröklésmentet alapján várható (50%-os) öröklődési aránnyal. Megfigyeltük, hogy a C1-INH deficiens magzat jelenléte a harmadik trimeszterben jelentősen növelte édesanyja ödémás rohamainak számát ($p = 0,039$) (**5. táblázat**). A magzat nemével nem

találtunk összefüggést a C1-INH-HAE-s anya tüneteinek súlyosságát és gyakoriságát illetően a terhesség alatt.

5. táblázat: C1-INH deficiens magzat hatása az anya angioödémás tüneteire terhesség alatt.

TRIMESZTER	n=46 NEM C1-INH DEFICIENS MAGZATTAL várandós anyák átlag (\pm SD) rohamszáma	n=38 C1-INH DEFICIENS MAGZATTAL várandós anyák átlag (\pm SD) rohamszáma	p-érték (Mann-Whitney U teszt)
I.	3,54 (8,07)	5,03 (7,77)	0,076
II.	1,35 (2,35)	3,47 (7,43)	0,166
III.	5,07 (11,55)	9,08 (13,86)	0,039

A feltüntetett értékek átlagok (\pm SD).
n: a kihordott terhességek száma

5.1.9. A humán plazma derivált C1-INH koncentrátum hatékonysága és biztonságossága terhesség alatt

Amennyiben a pdC1-INH koncentrátum elérhető volt, kizárólag ezt használtuk a terhesség alatt. Így 30 nőbeteg kapott összesen 91 ampulla (500 NE-et tartalmazó) humán C1-INH koncentrátum készítményt, 118 terhességük alatt akut vagy profilaktikus terápia részeként.

5.1.9.1. Akut terápia

9 nőbeteg 12 kihordott teljes terhességének ideje alatt, 36 alkalommal használtuk a pdC1-INH koncentrátumot (500 NE) akut rohamoldásra a szülés megindulásáig. Az injekció beadására gége ödéma miatt 6 esetben, hasi roham oldására 11 esetben, arc-, nyak-, törzs ödéma miatt 3 esetben, súlyos végtagi ödéma miatt 2 esetben, egyidejűleg fellépő (hasi és végtagi) kombinált rohamokban 14 esetben került sor. Mindezen felül, a szoptatás ideje alatt illetve postpartum időszakban 3 fő kapott pdC1-INH koncentrátumot ödémás epizód miatt, összesen 12 alkalommal.

A művi abortuszon átesett nőbetegek közül, 9-ből 5 beteg 8 alkalommal részesült az abortuszig terjedő időszak alatt fellépő ödémás rohamaik ellátása céljából pdC1-INH koncentrátum (500 NE) adásában (**6. táblázat**).

6. táblázat: C1-INH használata terhesség, szülés, és postpartum időszakban C1-INH-HAE nőbetegek körében. (1 ampulla C1-INH koncentrátum 500 NE-et tartalmaz.)

	TERMINUSSAL ZÁRT TERHESSÉG	ABORTUSSZAL VÉGZŐDÖTT TERHESSÉG	SZÜLÉS	POSTPARTUM ÉS SZOJTATÁSI IDŐSZAK
Beadott C1-INH amp. száma				
AKUT ROHAMOLDÁSRA	36	8	0	12
RÖVID TÁVÚ PROFILAXISRA	0	6	9	0
HOSSZÚ TÁVÚ PROFILAXISRA	20	0	0	0
ÖSSZES ESET [ampulla]	56	14	9	12
összesen 91 ampulla				

5.1.9.2. Profilaktikus terápia

A terhessége előtt 5 fő szedett antifibrinolitikumot, 6 beteg pedig danazol terápiában részesült. A terhesség megállapítását követően mindkét hosszú távú profilaktikus terápia miatt alkalmazott gyógyszer elhagyásra került. Összehasonlítva a terhességük előtt hosszú távú profilaxisban részesülő betegeket a gyógyszert nem-szedőkkel, azt találtuk, hogy a profilaktikus kezelésben részesülőkből a gyógyszer elhagyását követően a rohamok súlyossága és gyakorisága szignifikánsan megnőtt az I. trimeszterben ($p=0,031$). Terhesség alatt kizárólag C1-INH koncentrátum terápiát alkalmaztunk akut kezelés és profilaxis céljára.

Két esetben alkalmaztunk *hosszú távú profilaxist* (hetente egyszer 500 egység pdC1-INH koncentrátum dózisban), tünetileg súlyos csoportba tartozó nőbetegek esetében. Ők összesen 20 ampulla pdC1-INH koncentrátum adásában részesültek, mivel ödémás rohamaik súlyos formában szinte másnaponta jelentkeztek, a terhességük előtt alkalmazott danazol profilaxis felfüggesztését követően. Ez idő alatt új roham nem alakult ki, a terhesség a továbbiakban zavartalan volt, egészséges újszülöttnek adtak életet. *Rövid távú profilaxist* alkalmaztunk egy betegünk császármetszése előtt és egy másik beteg hüvelyi úton történt ikerszülése során. További 7 beteg esetében, az anamnézisükben szereplő, a korábbi terhességeik alatt fellépő gégeödéma, illetve a III.

trimeszterben megnőtt rohamgyakoriságuk miatt került sor rövid távú profilaxisra. A pdC1-INH koncentrátum adására 6 esetben a művi abortusz elvégzése kapcsán került sor, szintén rövid távú profilaxis céljából. A pdC1-INH minden esetben hatásosan kivédte az angioödéma kialakulását.

5.1.9.3. A pdC1-INH koncentrátum hatékonysága és biztonságossága

A tünetek javulása minden esetben a beadást követően 15-60 percen belül mutatkozott. Az ödémás akut hasi rohamok során a szabad hasúri folyadék és a bélfalödéma kimutatása hasi ultrahanggal segíthet megállapítani a diagnózist. Ezen ultrahang kép mellett, majd C1-INH adását követően félórán belül jelentkező klinikai javulás, valamint az ultrahangon észlelt regresszió diagnosztikus értékű. A szabad hasúri folyadék 48 órán belül eltűnik (104). Tünetprogresszió, rohamvisszatérés (72 órán belül) nem jelentkezett. A profilaktikus célból alkalmazott pdC1-INH kivédte az ödéma kialakulását.

Vizsgálatunk során 8 koraszülést (10%) regisztráltunk. A C1-INH kezelt édesanyák gyermekei közül egy sem volt koraszülött. A spontán vetélések háttérben (pdC1-INH-től független) egyéb okok, úgymint a terhesség korai szakaszában danazol szedése, hypopláziás méh, luteális elégtelenség állhattak. Minden, pdC1-inhibitorral kezelt női betegünk (a C1-INH-HAE átörökítését leszámítva) egészséges újszülöttet hozott világra. Vírusátvitel egy esetben sem történt (HBV, HCV, HIV).

5.2. EREDMÉNYEINK C1-INH-HAE BETEGEK PAJZSMIRIGYHORMON ÉS KOMPLEMENT PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATÁBAN

5.2.1. Pajzsmirigyparaméterek C1-INH deficiens hereditár angioödémás betegekben és az egészséges kontrollokban

A 117 hereditár C1-INH hiányos beteg és az egészséges kontroll csoport pajzsmirigy paramétereinek jellemzése a **7. táblázatban** látható. (Kizárólag a referencia tartományon belüli a koruknak és a klinikumnak megfelelő, pajzsmirigyhormon szintekkel bíró egyéneket elemeztünk.)

TSH és az anti-TG szintekben a betegek és a kontrollok között nem volt a különbség.

A C1-INH-hiányos betegekben az fT4 és fT3 szintek szignifikánsan alacsonyabbak, míg az anti-TPO szintek szignifikánsan magasabb (még mindig referencia tartományon belüli) értékeket mutattak az egészséges kontrollokhoz képest.

7. táblázat: Pajzsmirigyhormon szintek C1-INH-HAE és a egészséges kontrollokban.

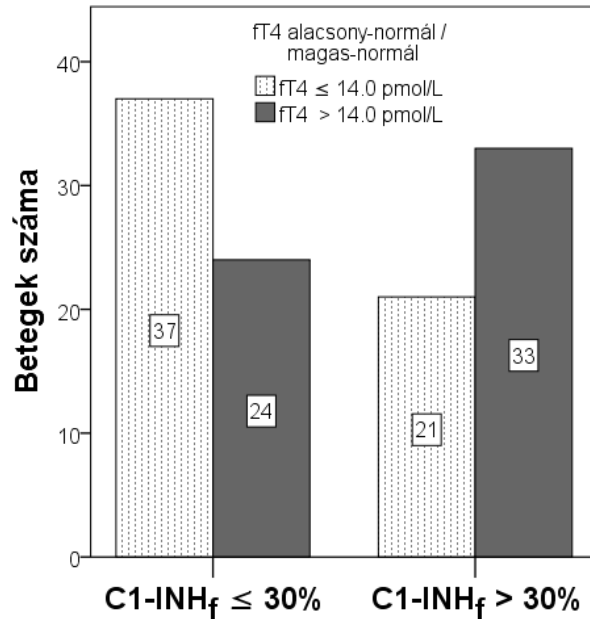
TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	KONTROLL csoport (n=150)	C1-INH-HAE betegek (n=117)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,6 (1,0 – 2,2)	1,5 (1,0 – 2,2)	0,72
fT4 (10,9-21,9 pmol/L)	15,2 (13,3 – 17,1)	14 (12,5 – 16,0)	0,002
fT3 (3,4-6,5 pmol/L)	5,1 (4,5 – 5,7)	4,6 (4,2 – 5,0)	<0,0001
a-TG (5-100 IU/mL)	6 (2,0 – 13,5)	5 (5,0 – 5,3)	0,22
a-TPO (1-16 IU/mL)	1,5 (0,3 – 4,2)	2,5 (1,5 – 5,2)	<0,0001

Rövidítések: a-TG: anti-thyreoglobulin; a-TPO: anti-thyroperoxidáz; C1-INH-HAE: C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödéma; fT3, szabad trijód-thyronin; fT4, szabad thyroxin; n: alanyok száma; TH: pajzsmirigyhormon; TSH, thyreoidea-stimuláló hormon; IQR: interkvartilis tartomány

5.2.2. A pajzsmirigy és komplement paraméterek közti kapcsolat C1-INH-HAE betegekben

A pajzsmirigy és komplement paraméterek közti lehetséges összefüggést, azonos időben levett vérmintákból vizsgáltuk 115 C1-INH-HAE betegen Chi-négyzet teszt segítségével. Két beteg esetében a C1-INH funkcionális aktivitás nem állt rendelkezésre.

Megvizsgáltuk a C1-INH_f medián (30%) alatti, feletti betegek arányát, a fT4 szint szerinti medián alatti és feletti normál tartományú betegek körében. Azt találtuk, hogy az alacsony-normál fT4 szintű betegek körében nagyobb volt a csökkent C1-INH_f aktivitású betegek aránya, mint a magas-normál fT4 szintű betegek körében. (37/58 ill. 24/57; p=0,020; df:1; Pearson Chi² érték: 5,429) (7. ábra).



7. ábra: Az alacsony-medián (normál) fT4 szintű betegek közt nagyobb arányban találtunk alacsony-medián C1-INH_f szintű betegeket.

Alacsony-normál fT4 szint esetén, az alacsonyabb C1-INH_f kockázata 2,4-szerese, a magas-normál fT4 szintű C1-INH-HAE betegekéhez képest (OR(95%CI): 2,42(1,14-5,13)). A C1-INH_a szinteket a szabad TH szintekkel összevetve, nem találtunk összefüggést (p=0,968). A C4 szintek és az fT4 szintek között pedig csak marginális összefüggést találtunk (p=0,054; df:1; Pearson Chi² érték: 3,726).

5.2.3. C1-INH-HAE betegek pajzsmirigy paraméterei, angioödémás rohamszámuk szerint

A vizsgált 117 C1-INH-HAE betegünknel a medián éves rohamszámuk meghatározását követően (medián: 4 angioödémás epizód/év; 25-75 percentilis: 0,5-9,0), a betegeket két (≤4, vagy >4 rohamot éves rohamszámmal bíró) alcsoportra osztottuk. Majd ezen alcsoportok TH paramétereit, Mann-Whitney U-teszt segítségével elemeztük.

Ahogy az a **8. sz. táblázatban** látható, alacsonyabb fT4 szintet találtunk a nagyobb éves rohamszámmal (>4 roham/év) rendelkező betegcsoport körében, mint akiknél kevesebb (≤4 roham/év) roham fordult elő. Kontingencia táblát és χ^2 tesztet használva, megvizsgáltuk a fT4 szint szerint medián alatti és feletti normál tartományú betegek arányát, a fent már említett medián 4 roham/év szerint szétválasztott két csoportban.

Azt találtuk, hogy a magasabb rohamszámú betegek közt, nagyobb volt az alacsony-normál tartományú fT4 szintű betegek aránya, mint azok között, akiknek kevesebb rohamuk volt évente. (34/54 ill. 26/63; $p=0,02$; $df:1$; Pearson χ^2 érték: 5,477). Az fT3 szintekkel összevetve ugyancsak hasonló szignifikáns eredményeket kaptunk (36/54 ill. 27/62; $p=0,01$; $df:1$; Pearson χ^2 érték: 6,216). A TSH szinteket tekintve nem találtunk szignifikáns összefüggést.

8. táblázat: A ≤ 4 illetve >4 roham/évet elszenvedő C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyhormon szintjei.

TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	Beteg alcsoport ≤ 4 roham /év (n=63)	Beteg alcsoport >4 roham /év (n=54)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,5 (1,0-2,3)	1,4 (0,9-2,0)	0,28
fT4 (10,9-21,9 pmol/L)	15,2 (12,8-16,5)	13,3 (12,1-15,0)	0,01
fT3 (3,4-6,5 pmol/L)	4,8 (4,2-5,1)	4,5 (4,2-4,9)	0,08
a-TG (5-100 IU/mL)	5 (5,0-5,0)	5 (5,0-5,5)	0,20
a-TPO (1-16 IU/mL)	2,4 (1,6-5,7)	2,6 (1,5-5,1)	0,54

5.2.4. Pajzsmirigyhormon szintek a danazollal kezelt és nem kezelt C1-INH-HAE betegekben

A vizsgált 117 fős C1-INH-HAE beteganyagunkat *danazolt nem szedő* (n=63) és *danazolt szedő* (n=54) (azaz hosszú távú profilaktikus terápiában részesülő) csoportbontásban elemeztük tovább (**9. táblázat**).

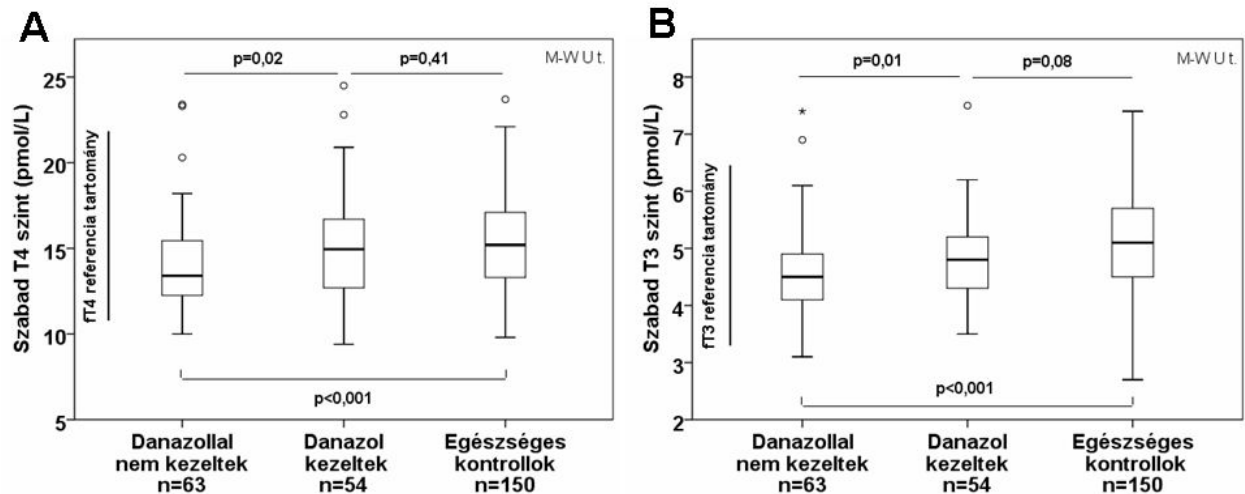
A hosszú távú danazol kezelt betegekben a fT4 és fT3 szintek egyaránt szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, a danazollal nem kezeltékhez képest. (Mann-Whitney U-teszt.; $p=0,02$ és $p=0,01$).

9. táblázat: Pajzsmirigyhormon szintek a danazolt nem szedő és danazol kezelt hereditár C1-INH deficiens csoportokban.

TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	DANAZOLLAL NEM KEZELT C1-INH-HAE betegek (n=63)	DANAZOL KEZELT C1-INH-HAE betegek (n=54)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,3 (0,9-2,2)	1,5 (1,1-2,2)	0,36
ft4 (10,9-21,9 pmol/L)	13,4 (12,2-15,3)	15 (12,7-16,8)	0,02
ft3 (3,4-6,5 pmol/L)	4,5 (4,0-4,9)	4,8 (4,3-5,2)	0,01
a-TG (5-100 IU/mL)	5 (5,0-5,1)	5 (5,0-5,4)	0,61
a-TPO (1-16 IU/mL)	2,3 (1,5-4,5)	2,8 (1,6-6,2)	0,60

Szintén szignifikáns különbséget találtunk a danazolt nem szedő és az egészséges kontrollcsoport ft4 és ft3 szintjei között ($p < 0,001$; **8. ábra**).

Ugyanakkor a danazollal kezelt és az egészséges kontrollok ft4 és ft3 szintje, nem különbözött szignifikánsan egymástól ($p = 0,41$ és $p = 0,08$) (**8. ábra**).



8. ábra: A ft4, ft3 szintek danazol kezelt és nem kezelt betegekben. Az ft4, ft3 szintek szignifikánsan magasabbak a danazol kezelt betegekben. (Rövidítés: M-W U-t: Mann–Whitney U-teszt)

Akár a danazol kezelt, akár danazollal nem kezelt C1-INH-HAE betegek anti-TPO szintjét vizsgáltuk, azok mindkét összehasonlításban szignifikánsan magasabbnak bizonyultak az egészségesekhez viszonyítva (mindkét esetben $p=0,001$).

A többi pajzsmirigy-paraméter szint tekintetében, a danazol kezelés szerint ketté bontott csoportokban nem volt további kimutatható szignifikáns különbség.

5.2.5. Pajzsmirigyhormon paraméterek kapcsolata D-dimer, F1+2, és fibrinogén szintekkel C1-INH-HAE betegekben

A 117 C1-INH-HAE betegünk közül 31 esetében volt lehetőségünk az azonos évi tünetmentes időszakban levett vérmintáiból vizsgálni, a fibrindegradációs termékek (D-dimer, F1+2) és a fibrinogén szintjét. Spearman korrelációval a fT4 szintek és a D-dimer szintek szignifikáns, ellentétes irányú korrelációját tapasztaltuk ($p=0,02$; $R:-0,406$). Ezt követően vizsgáltuk a medián fT4 érték alatti (alacsony-normál) és feletti (magas-normál) csoportban a betegek megoszlását, a D-dimer $0,5 \mu\text{g/mL}$ -s vágópont (normál-kóros határérték) alatti és feletti értékek szerint szétválasztott csoportokban. (D-dimer medián: $0,6 \mu\text{g/mL}$) Eredményeink alapján az alacsony-normál fT4 tartományú betegek aránya a magas D-dimerű betegekben magasabb, a magas-normál fT4 szintű betegek aránya pedig az alacsony D-dimerű csoportban volt szignifikánsan magasabb (14/16 és 2/11; $p=0,009$; Fisher egzakt teszt).

Habár a F1+2 fibrindegradációs termékek szintje és az fT4 szintek szerint csoportosítva a betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget, mégis úgy tűnik, hogy a tendenciát tekintve a magasabb F1+2 szintekhez inkább alacsonyabb fT4 szintek tartoznak, és fordítva. A fibrinogén és a szabad pajzsmirigyhormon szintek közt nem sikerült összefüggést kimutatnunk, valószínűsíthetően a kis esetszám miatt.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. MEGBESZÉLÉS A TERHES C1-INH-HAE NŐBETEGEK VIZSGÁLATÁHOZ

6.1.1. Kompletált terhességek – roham alakulása, kiváltó tényezők

Egy 2008-as 8 EU-s ország bevonásával végzett nemzetközi felmérés alapján a terhesség súlyosbíthatja és enyhítheti is az ödémás rohamokat, de egyes esetekben nincs hatással a betegség súlyosságára (116). Vizsgálatunk alapján a C1-INH-HAE betegek terhességei alatt szignifikánsan több klinikai tünet alakult ki, mint az azt megelőző időszakban. A nem terhes évekhez képest szignifikánsan gyakrabban alakult ki hasi roham. Továbbá ugyanazon betegek terhességei, ödémás rohamok szempontjából hasonlóan zajlottak. Ezen megállapításainkat később két munkacsoport is igazolta saját beteganyagán (44, 192).

A rohamok egy része a mechanikai stressz következménye is lehet, hisz a méh fokozatos növekedése, magzati mozgások szintén triggerelhetik a fiziológiásan is vizenyős kötőszöveti szervek ödémakészségét. Trimeszterenként elemezve a rohamok jellegét, kismamák többségi szubjektív értékelése alapján az I. trimesztert jelölte meg, mint legnehezebb időszakot. Ellentétben az objektív értékeléssel (rohamszám, súlyosság), amely a III. trimesztert mutatta a legsúlyosabbnak. S bár a terhességük előtt hosszú távú profilaxisban részesülő betegeknél, az addig profilaktikusan alkalmazott gyógyszerek elhagyását követően a rohamok súlyossága és gyakorisága szignifikánsan megnőtt az I. trimeszterben, a rohamszám emelkedés azonban így is csak részben magyarázható a rebound effektussal. Ez azért is jelentős mert éppen az első trimeszter alatt kontraindikált minden gyógyszer – köztük a C1-INH-HAE-ban alkalmazott profilaktikus gyógyszerek – alkalmazása. Martinez-Saguer és mtsai 2010 a tünetek súlyosbodását az I. trimeszterben a terhesség előtti profilaxis elhagyását követően vizsgálatunkhoz hasonlóan tapasztalták (44). Feltételezésünk szerint a konzekvensen magas humán chorion gonadotrop (hCG) hormonszint (amely a II. trimeszter sajátja), a rohamok súlyosságát, számát csökkenteni látszik. A III. trimeszterben a magas progeszteron szint mellett, a rohamok is gyakoribbá válnak (114).

Sikerült kimutatnunk, hogy a 0-8 éves korukban életük első rohamukat elszenvedők a terhességeik alatt szignifikánsan magasabb rohamszámot mutattak, mint a később induló tünetet produkálók.

Ahogy arra más szerzők is utalnak, a korai első roham jelentkezése összefüggésben állhat a betegek későbbi rohamainak frekvenciájával és súlyosságával egyaránt (82).

6.1.2. C1-INH deficiens magzat jelenléte

Megállapítottuk, hogy a magzat jelenléte jelentősen befolyásolhatja az anyai angioödémás tünetek manifesztálódását, egy eddigiekben ismeretlen mechanizmus által. Ugyanakkor nem rendelkezünk adatokkal a C1-INH transzplacentáris transzportjára vonatkozóan, habár a placentáris sejtek C1-INH termelése ismert (31). Egy cikkünkkel egyidőben megjelent kisebb esetszámú, 22 nő 35 terhességét vizsgáló felmérés, a C1-INH deficiens magzatot hordó anyáknál nem igazolt több ödémás rohamot, azonban a C1-INH deficiens magzattal terhes egyéneknél alacsonyabb C1-INH szintet mutattak ki (44).

6.1.3. Terhesség, postpartum, szoptatás időszaka

Bár a szülés egy jelentős mechanikai trauma, mégis ritkán vált ki ödémás rohamot. Ilyen rohamok kialakulhatnak szüléskor vagy az azt követő 48 órában.

Nielsen és mtsai 1996 több spontán vetélést és koraszülést is észlelt C1-INH-HAE-s betegek körében, míg saját beteganyagunkon nem találtunk emelkedett esetszámokat az egészséges populációhoz képest (193). Ezt követően egy 2010-es német és egy 2016-os spanyol munkacsoport is a saját átlagpopulációjuknak megfelelő (császármetszési és koraszülési) előfordulási arányokat mutatott ki (44, 192). Egy esetben írtak le anyai halálozást szülés kapcsán (194). A szüléskor észlelt ödémás komplikációk tekintetében saját betegeink körében a genitális ödéma 10%-ban fordult elő (összehasonlítva Bouillet és mtsai 2008 által közölt 6%-kal), a nemzetközi adatokkal egyező eredményeket kaptunk (116).

Megállapítottuk, hogy a szoptatás alatt átmeneti rohamgyakorosság fokozódás jelentkezett és a hasi panaszok kerültek előtérbe. A postpartum időszak átmeneti rohamgyakorosság fokozódását az emelkedett szérum prolaktin szint okozhatja az erre érzékenyeknél. Egy korábbi vizsgálatunk összefüggést mutatott ki a prolaktin szint és a hasi ödémák száma között (114).

6.1.4. Alkalmazott farmakoterápia

Az attenuált androgénekkel végzett kezelés veszélyezteti a terhességet, emiatt alkalmazása kontraindikált (70, 72).

Betegeink közül 7 beteg szedett a terhessége kezdetén néhány hétig *danazol*, de egy megszületett gyermekek esetében sem találtunk masculinizációt. Az irodalom beszámol néhány esetről, amikor a terhességek utolsó hónapjaiban átmeneti (8-12 hét) attenuált androgén kezelés történt általában kényszerűségből (igazolt fiúmagzat esetében), mellékhatást nem tapasztaltak (177, 192).

A *tranexámsav* potenciálisan trombogén hatású lehet, átjut a placentán, kis mennyiségben megjelenik az anyatejben, ennek ellenére ezen időszakok alatt szedése kerülendő, de nem kontraindikált.

A pdC1-INH koncentrátum rövid és hosszú távú profilaxisként bármelyik trimeszterben, postpartum vagy szoptatási időszak alatt adva hatékony volt, függetlenül a lokalizáció típusától. Mellékhatás, rohamvisszatérés, ismételt adásnál hatáscsökkenés nem jelentkezett. Általában 500 NE bevitele elegendő volt az adott angioödémás roham kezelésére. Fejlődési rendellenességet az újszülöttekben nem észleltünk. A szer alkalmazása mellett az általános nőgyógyászati komplikációk előfordulásában sem volt különbség. Kiemelendő, hogy a C1-INH koncentrátum az FDA terhességi gyógyszerkategóriák alapján a „C” kategóriába sorolt szer. Tudomásunk szerint ez a legnagyobb esetszámú vizsgálat, amely a készítmény biztonságosságát támasztja alá. Martinez-Saguer és mtsai 2010, valamint González-Quevedo és mtsai 2016, a C1-INH koncentrátumot szintén hatásosnak, rövid és hosszú távú profilaxisra alkalmasnak, jól tolerálhatónak találta, érdemleges mellékhatások nélkül (44, 192).

Fentiekben összegzett megfigyeléseink ezt követően számos konszenzus dokumentumot ihletett, és két nagyobb felmérés is született ebben a témában (79, 171).

A terhes angioödémás nőcsoport problémáinak felvetését követően, ráirányult a figyelem a különböző életkorú, speciális élethelyzetekbe került C1-INH-HAE-s nőbetegek angioödémás jellegű panaszainak menedzselésére (175, 195).

6.2. MEGBESZÉLÉS A C1-INH-HAE BETEGEK PAJZSMIRIGYHORMON ÉS KOMPLEMENT PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATÁHOZ

A pajzsmirigy hormonok értékelése a rendkívül sok befolyásoló tényező, illetve szerteágazó a szervezet metabolizmusában betöltött szerepük miatt komplikált. A hereditár C1-INH-deficiens betegek klinikai tüneteinek jellege is számos faktor függvénye lehet. Több összetevő együttes hatása tart fenn egy finom egyensúlyt, hisz a rohamok nincsenek állandóan jelen, ugyanakkor az ödémás epizódok megjelenése szinte megjósolhatatlan.

Általánosságban elmondható, hogy egy pajzsmirigy betegség manifesztálódása a C1-INH-HAE tüneteinek rosszabbodását idézheti elő, ugyanakkor a pajzsmirigybetegségek kezelése a C1-INH-HAE tüneteinek javulásához vezethet (108). Emiatt C1-INH-HAE-ban a pajzsmirigy funkció és autoantitestek időszakos ellenőrzése hasznos része lehet a betegek nyomonkövetésnek, gondozásnak. Éppen ezért döntöttünk úgy, hogy normál pajzsmirigyfunkciójú egyéneket vizsgálunk.

Azt találtuk, hogy C1-INH-HAE betegek a pajzsmirigy paraméterszintjei alacsonyabbak, mint az egészséges kontrollokban. Ezen megfigyelésünk oka egyelőre nem tisztázott.

Az a-TPO szint szignifikánsan emelkedett szintjét feltehetően a C1-INH-HAE betegekben a fokozott humorális immunválasz generálja (108, 196, 197). Másfelől azonban nem zárhatjuk ki a lehetőséget, miszerint a magas a-TPO szint előrevetítheti egy későbbi autoimmun megbetegedés kialakulását (133).

C1-INH-HAE betegeknél a medián feletti fT4 és fT3 szint, redukált ödémás rohamszámmal társult. Vizsgálatunkban a medián feletti C1-INH_f aktivitás nagyobb arányban volt megfigyelhető a medián feletti fT4 szintű betegek körében. Ahogy azt egy korábbi közleményünkben bemutattuk, a C1-INH_f aktivitás mértéke összefüggést mutat a C1-INH-HAE betegség súlyosságával (92).

Cugno és mtsai 2009-es közleményükben igazolták először tünetmentes és hasi tünetes C1-INH-HAE betegekben a prothrombin fragment F1+2 és D-dimer szintek egészségesekhez képest emelkedett voltát. Az eltérés hátterében a koagulációs kaszkád és a fibrinolízis fokozott aktivitása állhat (141). Munkacsoportunk ugyancsak hasonló eredményekre jutott, továbbá rohammentes időszakokban és rohamok alatt vett

vérmintákat összevetve is szignifikáns különbséget igazolt D-dimer és F1+2 szintek tekintetében (138).

Az a megfigyelésünk, hogy a pajzsmirigyhormon szintek a fibrinolízis során keletkező degradációs termékekkel negatív korrelációt mutatnak, valamint az hogy az alacsony-normál fTH szintű betegeket több angioödémás roham jellemzi, szintén összefüggésben állhat a fibrinolitikus rendszer aktiválódásával, amelyre az emelkedettebb D-dimer szintek is utaltak.

Ez egybecseng Chadarevian és mtsai 1998-as eredményeivel, melyben kimutatták, hogy az alacsony-normál fT4 szint hyperkoagulációs állapottal társul, valamint negatív korrelációt találtak a fT4 és a D-dimer szintek között (198). C1-INH-HAE betegeink körében a danazol terápia alatt a fT4 és fT3 emelkedését mutattuk ki.

Ez a danazol indukálta szabad TH szint emelkedés, azonban nem haladta meg az egészséges kontrollok normál fT4 és fT3 szintek értékeit.

A C1-INH-HAE profilaktikus terápiájában alkalmazott attenuált androgének, általában emelik az összfehérje és számos plazmafehérje szintjét, továbbá néhány komplement paramétert (32, 199, 200). A szabad TH szintek emelkedése a danazol terápia mellett, valószínűsíthetően a szer anabolikus hatásának köszönhető.

Feltételezésünk szerint, hogy a szabad TH szintek (továbbra is referencia tartományban maradván) egy finom moduláló hatás révén hozzájárulnak a C1-INH-HAE klinikai tüneteinek individuális különbségeihez.

Mindemellett úgy gondoljuk, komplex kapcsolat van a keringő TH koncentrációk és a komplement valamint fibrinolitikus rendszer aktiválódása között.

Továbbá, a kapott eredmények azt sugallják, hogy a C1-INH-HAE patofiziológiájában az endokrin rendszernek is szerepe van.

Természetesen, nagyobb számú beteg bevonásával, multicentrikus vizsgálatok elvégzése nagyban hozzájárulna a pajzsmirigyhormonok hatásának pontosabb karakterizálására C1-INH-HAE-ban, valamint az angioödémás tünetekre gyakorolt hatásuknak a feltérképezésére.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

A dolgozat fő megállapításai a következők:

1) A vizsgált C1-INH-HAE-s terhes nőbetegeink körében nem volt magasabb a koraszülések aránya, vagy a császármetszést igénylő komplikációk száma, mint ami az átlag magyar populációra jellemző.

2) Betegeink terhességeinek közel felében (48%) az angioödémás rohamok számának növekedését tapasztaltuk. Betegeink ödémás rohamszámai és azok testi lokalizációja alapján az I. és a III. trimeszter bizonyult a legkritikusabb időszaknak. A terhesség alatti rohamszámok és rohamsúlyosságok szignifikáns fluktuációt mutattak. A terhességek 33%-ában a panaszok enyhültek, míg 19%-ukban a rohamfrekvencia nem változott az azt megelőző évek átlagos rohamszámához képest.

3) A terhességek alatt leggyakrabban hasi ödéma (56%) fordult elő önmagában (37%) vagy gyakorta kombinált rohamok (19%) formájában. A terhességek alatt szignifikánsan gyakrabban fordult elő hasi ödémás roham. Ugyanakkor a terminusok összességében viszonylag rohamszegénynek mutatkoztak. Postpartum időszakban a betegek egy részénél, hasi rohamok formájában megnyilvánuló átmeneti rohamgyakorosság emelkedést tapasztaltunk.

4) Lehetséges trigger faktorokat feltárása során sikerült kimutatnunk, hogy azon terhes nőbetegeink akik életük első ödémás rohamát 8 éves koruk előtt szenvedték el, terhességeik alatt szignifikánsan magasabb rohamszámot produkáltak. A menstruációk korábban ödémás rohamot kiváltó tényezőként megjelölő nőbetegeink, a III. trimeszterben szignifikánsan kevesebb tünetet mutattak. Azon nőbetegek, akik a mechanikai traumát korábban rohamkiváltó tényezőként nevezték meg, minden trimeszterben (de legkifejezettebben a III. trimeszterben) szignifikánsan több rohamot szenvedtek el. Megfigyeléseink szerint a C1-INH deficienciát öröklő magzattal várandós édesanyák ödémás rohamainak száma, a harmadik trimeszterben szignifikáns mértékben növekedett.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a provokáló tényezők egy részének hátterében álló fiziológiás nemi hormonális változások terhesség során egyaránt befolyásolják a C1-INH-HAE betegek ödémás rohamainak gyakoriságát.

5) A humán plazmából előállított C1-INH koncentrátumot nagyobb számú C1-INH-HAE terhes beteg akut és profilaktikus kezelésére egyaránt sikerrel alkalmaztuk. Kijelenthetjük, hogy jelenleg a C1-INH koncentrátum a legmegfelelőbb terápia, mely sem az anyára, sem a magzatra nem jelent veszélyt. Tudomásunk szerint ez a legnagyobb esetszámú vizsgálat, amely a készítmény biztonságosságát támasztja alá.

6) C1-INH-HAE betegekben a pajzsmirigy szabadhormonok szintje szignifikánsan alacsonyabbnak, míg az anti-TPO szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult, az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva. A TSH és az anti-TG szintekben a betegek és a kontrollok között nem volt a különbség.

7) Az alacsony-medián (normál) fT₄ szintű betegek közt szignifikánsan nagyobb arányban találtunk alacsony-medián C1-INH_f szintű betegeket, és fordítva. Alacsony-normál fT₄ szint esetén, az alacsonyabb C1-INH_f kockázata 2,4-szeres volt, a magas-normál fT₄ szintű C1-INH-HAE betegekhez képest. Mivel korábbi vizsgálataink kapcsolatot találtak a C1-INH_f aktivitás és a betegség rohamsúlyosság a közt, megfigyelésünk felvetette egy további hormonális egyensúlyváltozás befolyásának lehetőségét C1-INH-HAE-ban.

8) Sikerült kimutatnunk, hogy a magasabb rohamszámú betegeink közt, szignifikánsan nagyobb volt az alacsony-normál tartományú szabad pajzsmirigy hormonszintű betegek aránya, mint azok között akiknek kevesebb rohamuk volt évente, és fordítva.

9) Azt találtuk, hogy a hosszú távú danazol kezelés alatt álló betegcsoportban a pajzsmirigy szabadhormon szintek egyaránt szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, a danazollal nem kezelt betegcsoporthoz képest. Szintén szignifikáns különbség adódott a danazolt nem szedő és az egészséges kontrollcsoport fT₄, fT₃ szintjei között. Ugyanakkor a danazollal kezelték és az egészséges kontrollok szabadhormon szintjei, nem különböztek szignifikánsan egymástól.

Ezen megfigyelés megerősítette a szabad TH szintek emelkedését a danazol terápia mellett – legyen az TBG asszociált, vagy a szer direkt anabolikus hatásának köszönhető. Mindenféleképpen egy új alternatívát nyújt a danazol hatásmechanizmusának megismerését célzó kutatásokhoz, ebben a betegségben.

A C1-INH-HAE betegek anti-TPO szintje, mindkét csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult az egészségesekhez viszonyítva. A többi pajzsmirigy-paraméter szintje tekintetében nem volt további kimutatható különbség.

10) Egy kisebb beteganyagban (n=31) az fT4 szintek és a D-dimer szintek szignifikáns, ellentétes irányú korrelációját találtuk. Az alacsony-normál fT4 tartományú betegek aránya a magas D-dimerű betegekben magasabb, a magas-normál fT4 szintű betegek aránya pedig az alacsony D-dimerű csoportban volt szignifikánsan nagyobb. Az F1+2, fibrinogén szint valamint a szabad pajzsmirigyhormon szintek közt azonban nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatnunk, valószínűsíthetően a kis esetszám miatt.

A tendenciák azonban mindenképpen felvetik további vizsgálatok létjogosultságát.

Egyelőre tehát azt mondhatjuk, hogy az ödémák kialakulását a fentiekben látott hormonális befolyásoltság - akár a fibrinolitikus rendszer aktivitásának befolyása révén - és számos egyéb nem-hormonális provokáló tényező közös eredője határozza meg.

8. ÖSSZEFOGLALÁS:

A C1-INH deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE), autoszómális domináns öröklődésű ritka kórkép, melyet klinikailag visszatérő angioödémás epizódok rohamszerű megjelenése jellemez. Az angioödémás tünetek kialakulásában számos kiváltó tényezőt feltételeznek, ugyanakkor a pontos kiváltó okok máig nem ismertek. Megfigyelések alapján a C1-INH-HAE-ban a szervezet hormonális egyensúlyának változása, vagy hormontartalmú gyógyszerek bevitele, egyaránt befolyásolja a betegségben fellépő angioödémás rohamok számát. Az irodalomban eddigiekben csak esetismertetések szintjén, szűkszavúan foglalkoztak a terhesség és szülés időszakának kérdésével C1-INH-HAE-ban. Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy nőbetegeink szignifikánsan több angioödémás rohamot szenvedtek el terhesség és a postpartum időszaka alatt. Ezen belül is a hasi rohamok gyakoribbá válása volt szembetűnő. Ugyanazon nőbetegeink terhességei, ödémás rohamok szempontjából hasonlóan zajlottak. A C1-INH deficienciát öröklő magzat jelenléte, az édesanyák ödémás rohamainak számát szignifikánsan emelte. Megállapítottuk, hogy a humán C1-INH koncentrátum hatásos és biztonságos szer a terhes C1-INH-HAE-s nőbetegek kezelésében. Másfelől, a pajzsmirigyhormonok többek közt a fehérjék szintézisét befolyásoló szerepe miatt feltételeztük, hogy az a C1-INH-HAE klinikai tüneteit is befolyásolhatja. Normofunkciós betegekben a pajzsmirigy szabadhormonok (fTH) szintje szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, az egészségesekhez képest. Az alacsony-normál fT₄ szintű betegek közt 2,4-szeres valószínűséggel találtunk alacsony-medián C1-INH_f aktivitású betegeket és fordítva. Magasabb rohamszámú betegek közt, szignifikánsan nagyobb volt az alacsony-normál tartományú fTH szintű betegek aránya, mint azok között, akiknek kevesebb rohamuk volt évente. A hosszú távú danazol kezelésben részesülő betegekben a fTH szintek szignifikánsan magasabbak voltak, a danazollal nem kezeltékhez képest. Az a megfigyelésünk, hogy az alacsony-normál fTH szintű betegeket több angioödémás roham jellemzi, összefüggésben állhat a fibrinolitikus rendszer aktiválódásával is, amelyre az emelkedett D-dimer szintek is utalhattak.

Vizsgálatainkból kiderült, hogy a fiziológiás hormonális változások befolyásolják a C1-INH-HAE betegek ödémás rohamainak gyakoriságát. Eredményeink megerősítik, hogy a C1-INH-HAE patofiziológiájában az endokrin rendszernek is jelentős szerepe van.

9. SUMMARY:

Hereditary angioedema due to C1-INH deficiency (C1-INH-HAE), a rare disorder of autosomal dominant inheritance, is characterized clinically by recurrent angioedematous episodes of sudden onset. Although a number of possible triggering factors have been implicated in their occurrence, the precise underlying causes of these episodes are still unknown. Based on observations, changes in the endocrine equilibrium or hormonal treatments or both may influence the frequency of angioedema attacks in patients with C1-INH-HAE. The pregnancy period, labor and delivery were little studied in C1-INH-HAE.

In our study, attack number was significantly higher during pregnancy and the postpartum period. Abdominal edema was the most common occurrence. Full-term pregnancies followed a similar course as regards attack frequency and severity. The presence of a C1-INH deficient fetus greatly increases the number of edematous attacks sustained by the pregnant mother. Our survey has confirmed that human C1-INH concentrate is a safe and effective remedy for relieving edematous attacks in pregnant women with C1-INH-HAE.

On the other hand, we presumed that – in view of their effect on protein synthesis – thyroid hormones might influence the symptoms of C1-INH-HAE. We found significantly lower free thyroid hormone (fTH) levels in C1-INH-HAE patients with normal thyroid function than in healthy controls. The probability of a reduced C1-INH_f level was 2.4 times greater than that seen in C1-INH-HAE patients with above-median fT4 levels, and the other way around. We found that the proportion of patients with below-median fTH levels was greater among subjects experiencing more attacks per year than among those sustaining fewer attacks. Free thyroid hormone levels were significantly higher in danazol-treated patients than in those not receiving danazol. Our observation that patients with below-median free thyroid hormone levels experience more angioedematous attacks may indicate – among others – the activation of the fibrinolytic system, as suggested by elevated D-dimer levels.

The physiological fluctuations of hormones indeed influence the frequency of edematous attacks occurring in C1-INH-HAE patients. Further, our findings suggest a role for the endocrine system in the pathophysiology of C1-INH-HAE.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Zuberbier T. (2012) A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J*, 5 Suppl 1: S1-5.
2. Greaves M, Lawlor F. (1991) Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*, 25(1 Pt 2): 155-161; discussion 161-155.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69(5): 602-616.
4. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. (2004) Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*, 164(8): 910-913.
5. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. (2015) Icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*, 372(19): 1867-1868.
6. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL, Reinhart R, Frank MM. (1979) Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema: a review. *Medicine (Baltimore)*, 58(4): 321-328.
7. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, Stieber C, Cichon S, Cicardi M. (2014) Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*, 277(5): 585-593.
8. Davis AE, 3rd, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, Rosen FS. (1986) Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(10): 3161-3165.
9. Cicardi M, Igarashi T, Kim MS, Frangi D, Agostoni A, Davis AE, 3rd. (1987) Restriction fragment length polymorphism of the C1 inhibitor gene in hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 80(6): 1640-1643.

10. Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meo T. (1987) Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 317(1): 1-6.
11. Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopez-Trascasa M. (2006) First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 118(6): 1330-1335.
12. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. (1965) Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. *Science*, 148(3672): 957-958.
13. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M. (2000) Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 106(6): 1147-1154.
14. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. (2011) SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*, 49(1-2): 18-27.
15. Zahedi K, Prada AE, Davis AE, 3rd. (1993) Structure and regulation of the C1 inhibitor gene. *Behring Inst Mitt*, (93): 115-119.
16. Zuraw BL, Herschbach J. (2000) Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 105(3): 541-546.
17. Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. (1996) Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet*, 59(2): 308-319.
18. Tosi M. (1998) Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*, 199(2): 358-365.
19. *SERPING1/C1NH*; *GenBank NM_000062.1*; <http://hae.biomembrane.hu>.
20. Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. (2005) HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat*, 25(1): 1-5.
21. Bos IG, Hack CE, Abrahams JP. (2002) Structural and functional aspects of C1-inhibitor. *Immunobiology*, 205(4-5): 518-533.

22. Zeerleder S. (2011) C1-inhibitor: more than a serine protease inhibitor. *Semin Thromb Hemost*, 37(4): 362-374.
23. Davis AE, 3rd, Cai S, Liu D. (2007) C1 inhibitor: biologic activities that are independent of protease inhibition. *Immunobiology*, 212(4-5): 313-323.
24. Huntington JA, Carrell RW. (2001) The serpins: nature's molecular mousetraps. *Sci Prog*, 84(Pt 2): 125-136.
25. Kaplan AP, Silverberg M, Ghebrehiwet B, Atkins P, Zweiman B. (1989) Pathways of kinin formation and role in allergic diseases. *Clin Immunol Immunopathol*, 50(1 Pt 2): S41-51.
26. Cugno M, Bergamaschini L, Uziel L, Cicardi M, Agostoni A, Jie AF, Kluft C. (1988) Haemostasis contact system and fibrinolysis in hereditary angioedema (C1-inhibitor deficiency). *J Clin Chem Clin Biochem*, 26(7): 423-427.
27. Frank MM. (1987) Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*, 316(24): 1525-1530.
28. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wullemmin W, Hack CE, Mollnes TE. (1996) Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology*, 33(1-3): 359-360.
29. Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A. (1996) Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology*, 33(1-3): 361-364.
30. Davis AE, 3rd. (2006) Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 26(4): 633-651.
31. Prada AE, Zahedi K, Davis AE, 3rd. (1998) Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology*, 199(2): 377-388.
32. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. (1976) Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*, 295(26): 1444-1448.

33. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. (2003) Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett*, 86(3): 271-276.
34. Frank MM. (2011) Update on preventive therapy (prophylaxis) of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 32(1): 17-21.
35. Feldman EB, Carter AC. (1960) Endocrinologic and metabolic effects of 17 alpha-methyl-19-nortestosterone in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 20: 842-857.
36. Tietz N. Specimen collection and processing; sources of biological variation. In: *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, PA: 2005.
37. Kovács G, Toldy E, Lócsei Z. (2000) Az endokrin laboratóriumi lelet értékelése. *Lege Artis Medicinae*, 10: 114-124.
38. Dymling JF, Jeppsson S, Rannevik G. (1984) Effect of danazol on thyroid function in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 123: 137-139.
39. Lin KH, Lee HY, Shih CH, Yen CC, Chen SL, Yang RC, Wang CS. (2003) Plasma protein regulation by thyroid hormone. *J Endocrinol*, 179(3): 367-377.
40. Frank MM. (2008) Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1 Suppl 2): S23-29.
41. Katz Y, Strunk RC. (1989) Synthesis and regulation of C1 inhibitor in human skin fibroblasts. *J Immunol*, 142(6): 2041-2045.
42. Kramer J, Katz Y, Rosen FS, Davis AE, 3rd, Strunk RC. (1991) Synthesis of C1 inhibitor in fibroblasts from patients with type I and type II hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 87(5): 1614-1620.
43. Zhang B, Jiang Y, Yang Y, Peng F, Hu X. (2008) Correlation between serum thyroxine and complements in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(2): 256-260.
44. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. (2010) Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*, 203(2): 131 e131-137.

45. Kaplan AP, Greaves MW. (2005) Angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 53(3): 373-388; quiz 389-392.
46. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fay K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Fust G, Giacomelli R, Groner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmar L, Kaposi PN, Karadi I, Kitzinger A, Kollar T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Nemeth E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'Grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Spath PJ, Szendei G, Takacs E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. (2004) Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 114(3 Suppl): S51-131.
47. Milton JL. (1876) On giant urticaria. *Med J*, 22: 513-526.
48. Quincke HI. (1882) Ueber akutes umschriebenes Hantödem [About an acute described skin edema]. *Monatshe Prakt Dermatol*, (1): 129-131.
49. Osler W. (1882) Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci*, (93): 362-367.
50. Donaldson VH, Evans RR. (1963) A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C¹-Esterase. *Am J Med*, 35: 37-44.
51. Zahedi R, Bissler JJ, Davis AE, 3rd, Andreadis C, Wisnieski JJ. (1995) Unique C1 inhibitor dysfunction in a kindred without angioedema. II. Identification of an Ala443-->Val substitution and functional analysis of the recombinant mutant protein. *J Clin Invest*, 95(3): 1299-1305.
52. Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. (1977) Role of the second component of complement (C2) and plasmin in kinin release in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. *Trans Assoc Am Physicians*, 90: 174-183.
53. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. (2003) Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol*, 3(3): 311-317.

54. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, Agostoni A. (1997) Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood*, 89(9): 3213-3218.
55. Csuka D, Munthe-Fog L, Hein E, Zotter Z, Prohaszka Z, Farkas H, Varga L, Garred P. (2014) Activation of the ficolin-lectin pathway during attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 134(6): 1388-1393 e1381.
56. Dobo J, Major B, Kekesi KA, Szabo I, Megyeri M, Hajela K, Juhasz G, Zavodszky P, Gal P. (2011) Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component: mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PLoS One*, 6(5): e20036.
57. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. (2007) Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62(8): 842-856.
58. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE, 3rd. (2002) Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest*, 109(8): 1057-1063.
59. Bossi F, Peerschke EI, Ghebrehiwet B, Tedesco F. (2011) Cross-talk between the complement and the kinin system in vascular permeability. *Immunol Lett*, 140(1-2): 7-13.
60. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil F, Jr., Ghebrehiwet B, Peerschke EI, Cicardi M, Tedesco F. (2009) Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 124(6): 1303-1310 e1304.
61. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, Howarth P, Kaplan A, Kojda G, Leeb-Lundberg F, Lotvall J, Magerl M. (2011) New topics in bradykinin research. *Allergy*, 66(11): 1397-1406.
62. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, Gonzalez-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo GJ, Larco JI, Lopez-Serrano MC, Lopez-Trascasa M, Marcos C, Munoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. (2011) Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21(5): 333-347; quiz follow 347.

63. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, Gonzalez-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, Lopez-Serrano MC, Lopez-Trascasa M, Marcos C, Munoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A. (2011) Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21(6): 422-441; quiz 442-423.
64. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead MI, Guilford S, Proudler AJ. (2004) Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol*, 124(6): 802-808.
65. Binkley KE. (2010) Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6(1): 16.
66. Kajdacs E, Jani PK, Csuka D, Varga L, Prohaszka Z, Farkas H, Cervenak L. (2016) Novel Vasoregulatory Aspects of Hereditary Angioedema: the Role of Arginine Vasopressin, Adrenomedullin and Endothelin-1. *J Clin Immunol*, 36(2): 160-170.
67. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. (2007) An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*, 149(3): 513-516.
68. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. (2002) A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol*, 55(2): 145-147.
69. Donaldson VH, Rosen FS. (1966) Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics*, 37(6): 1017-1027.
70. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D. (2005) C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*, 139(3): 379-394.
71. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Binkley K, Zuraw B, Davis A, 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G,

- Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Wasserman S, de Serres J. (2004) Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 114(3): 629-637.
72. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L, Zingale LC, Binkley K, Wagner E, Adomaitis P, Brosz K, Burnham J, Warrington R, Kalicinsky C, Mace S, McCusker C, Schellenberg R, Celeste L, Hebert J, Valentine K, Poon MC, Serushago B, Neurath D, Yang W, Lacuesta G, Issekutz A, Hamed A, Kamra P, Dean J, Kanani A, Stark D, Rivard GE, Leith E, Tsai E, Wasserman S, Keith PK, Page D, Marchesin S, Longhurst HJ, Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Harmat G, Fust G, Li H, Bouillet L, Caballero T, Moldovan D, Spath PJ, Smith-Foltz S, Nagy I, Nielsen EW, Bucher C, Nordenfelt P, Xiang ZY. (2008) Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1 Suppl 2): S30-40.
73. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. (1994) C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*, 35(2): 184-187.
74. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. (1979) Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res*, 13(9): 1043-1046.
75. Ogston D, Walker J, Campbell DM. (1981) C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res*, 23(4-5): 453-455.
76. Halbmayr WM, Hopmeier P, Mannhalter C, Heuss F, Leodolter S, Rubi K, Fischer M. (1991) C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost*, 65(2): 134-138.
77. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. (1992) C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 90(3 Pt 1): 412-413.
78. Walker JE, Campbell DM, Ogston D. (1982) Blood levels of proteinase inhibitors in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 89(3): 208-210.

79. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjokander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, de Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martinez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N. (2012) International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 129(2): 308-320.
80. Farkas H, Harmat G, Fay A, Fekete B, Karadi I, Visy B, Varga L. (2001) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol*, 81(5): 376-377.
81. Agostoni A, Cicardi M. (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*, 71(4): 206-215.
82. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006) Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 119(3): 267-274.
83. Bork K, Hardt J, Witzke G. (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 130(3): 692-697.
84. Bork K, Barnstedt SE. (2003) Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*, 134(8): 1088-1094.
85. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*, 163(10): 1229-1235.
86. Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D. (1993) Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol*, 16(3): 237-239.
87. Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. (2013) Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol*, 13: 123.
88. Van Dellen RC, Myers RP. (1980) Bladder involvement in hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*, 55(4): 277-278.

89. Czaller I, Molnar K, Csuka D, Varga L, Farkas H. (2011) Successful outcome using C1-inhibitor concentrate in acute pancreatitis caused by hereditary angioedema. *Gastroenterol Nurs*, 34(1): 60-63.
90. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. (1982) Neurological manifestations of angioedema. Report of two cases and review of the literature. *JAMA*, 247(14): 2005-2007.
91. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. (2006) Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*, 101(3): 619-627.
92. Kelemen Z, Moldovan D, Mihaly E, Visy B, Szeplaki G, Csuka D, Fust G, Farkas H, Varga L. (2010) Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol*, 134(3): 354-358.
93. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandras G, Fust G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9: 44.
94. Kaplan AP. (2010) Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 126(5): 918-925.
95. van Geffen M, Loof A, Lap P, Boezeman J, Laros-van Gorkom BA, Brons P, Verbruggen B, van Kraaij M, van Heerde WL. (2011) A novel hemostasis assay for the simultaneous measurement of coagulation and fibrinolysis. *Hematology*, 16(6): 327-336.
96. Perricone R, Moretti C, De Carolis C, De Sanctis G, Gnessi L, Fabbri A, Fraioli F, Panerai AE, Fontana L. (1989) Increased plasma beta-endorphin levels in hereditary angioedema. *Immunopharmacology*, 18(2): 89-96.
97. Björkqvist J, Renné T, Müller F. (2011) Emerging functions of the plasma contact system for hereditary angioedema. *J Angioedema*, 1: 7-13.
98. Renne T. (2012) The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopathol*, 34(1): 31-41.
99. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Bjorkqvist J, Tradler T, Sedlmeier R, Burfeind P, Cichon S, Hammerschmidt S, Muller-Esterl W, Wullemmin WA,

- Nilsson G, Renne T. (2011) Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. *Immunity*, 34(2): 258-268.
100. Pretorius M, McFarlane JA, Vaughan DE, Brown NJ, Murphey LJ. (2004) Angiotensin-converting enzyme inhibition and smoking potentiate the kinin response to cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther*, 76(4): 379-387.
101. Czaller I. Smoking is associated with a higher incidence of laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. in 9th C1 Inhibitor Deficiency Workshop 2015. Budapest, Hungary.
102. Agostoni A, Cicardi M. (1991) Contraindications to the use of ace inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med*, 90(2): 278.
103. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. (1999) Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*, 44(1-2): 21-25.
104. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. (2001) Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*, 358(9294): 1695-1696.
105. Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. (2007) *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*, 12(3): 251-257.
106. Zotter Z, Veszeli N, Kohalmi KV, Varga L, Imreh E, Kovacs G, Nallbani M, Farkas H. (2016) Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy*, 71(12): 1791-1793.
107. Duchene J, Lecomte F, Ahmed S, Cayla C, Pesquero J, Bader M, Perretti M, Ahluwalia A. (2007) A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5. *J Immunol*, 179(7): 4849-4856.
108. Farkas H, Csuka D, Gacs J, Czaller I, Zotter Z, Fust G, Varga L, Gergely P. (2011) Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Immunol*, 141(1): 58-66.

109. Missaka RF, Penatti HC, Silvaes MR, Nogueira CR, Mazeto GM. (2012) Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*, 130(5): 294-298.
110. Miralles JC, Soriano J, Negro JM. (2002) Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 30(1): 47-50.
111. Bangash SA, Bahna SL. (2005) Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc*, 26(5): 415-417.
112. Yip J, Cunliffe WJ. (1992) Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol*, 33(1): 35-38.
113. Davis AE, 3rd. (1988) C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol*, 6: 595-628.
114. Visy B, Fust G, Varga L, Szendei G, Takacs E, Karadi I, Fekete B, Harmat G, Farkas H. (2004) Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 60(4): 508-515.
115. Bouillet L. (2010) Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6(1): 17.
116. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. (2008) Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*, 199(5): 484 e481-484.
117. Klein-Hitpass L, Tsai SY, Greene GL, Clark JH, Tsai MJ, O'Malley BW. (1989) Specific binding of estrogen receptor to the estrogen response element. *Mol Cell Biol*, 9(1): 43-49.
118. Borradori L, Marie O, Rybojad M, Vexiau P, Morel P, Spath P. (1990) Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica*, 181(1): 78-79.
119. Bork K, Fischer B, Dewald G. (2003) Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*, 114(4): 294-298.
120. Morgan BP, Walport MJ. (1991) Complement deficiency and disease. *Immunol Today*, 12(9): 301-306.

121. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. (2009) C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*, 15(2): 69-78.
122. Lhotta K, Wurzner R, Rumpelt HJ, Eder P, Mayer G. (2004) Membranous nephropathy in a patient with hereditary complete complement C4 deficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 19(4): 990-993.
123. Hussain A, Prasad KS, Bhattacharyya D, El-Bouri K. (2007) C2 deficiency primary meningococcal arthritis of the elbow by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a 12-year old girl. *Infection*, 35(4): 287-288.
124. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. (2000) Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol*, 76: 227-324.
125. Bussone G, Mouthon L. (2009) Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev*, 8(4): 332-336.
126. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Frank MM. (1986) Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*, 77(5): 749-757.
127. Brickman CM, Tsokos GC, Chused TM, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Linton GF, Frank MM. (1986) Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. II. Serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*, 77(5): 758-767.
128. Hory B, Blanc D, Boillot A, Panouse-Perrin J. (1985) Guillain-Barre syndrome following danazol and corticosteroid therapy for hereditary angioedema. *Am J Med*, 79(1): 111-114.
129. Kim SH, Lee BJ, Chang YS, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. (2001) A case of hereditary angioedema associated with idiopathic hypoparathyroidism. *Korean J Intern Med*, 16(4): 281-283.
130. Srinivasan J, Beck P. (1993) IgA nephropathy in hereditary angioedema. *Postgrad Med J*, 69(808): 95-99.

131. Sturfelt G, Rydgren L, Truedsson L, Alm P, Sjöholm AG. (1996) C1 inhibitor deficiency in a patient with rheumatoid arthritis--increased risk of adverse effects of penicillamine? *J Rheumatol*, 23(2): 378-381.
132. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 7(6): 481-493.
133. Muhlemann MF, Macrae KD, Smith AM, Beck P, Hine I, Hegde U, Milford-Ward A, Carter GD, Wise PH, Cream JJ. (1987) Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol*, 40(5): 518-523.
134. Csuka D, Kelemen Z, Czaller I, Molnar K, Fust G, Varga L, Rajczy K, Szabo Z, Miklos K, Bors A, Farkas H. (2011) Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease: is it worth the effort? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(3): 238-244.
135. Csuka D, Fust G, Farkas H, Varga L. (2011) Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. *Clin Immunol*, 139(1): 85-93.
136. Hansen CB, Csuka D, Munthe-Fog L, Varga L, Farkas H, Hansen KM, Koch C, Skjodt K, Garred P, Skjoedt MO. (2015) The Levels of the Lectin Pathway Serine Protease MASP-1 and Its Complex Formation with C1 Inhibitor Are Linked to the Severity of Hereditary Angioedema. *J Immunol*, 195(8): 3596-3604.
137. Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Bosson JL, Quesada JL, Lopez-Trascasa M, Adam A. (2008) Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol*, 121(2): 429-433.
138. Csuka D, Veszeli N, Imreh E, Zotter Z, Skopal J, Prohaszka Z, Varga L, Farkas H. (2015) Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 132.

139. Joseph K, Tholanikunnel BG, Wolf B, Bork K, Kaplan AP. (2015) Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels. *J Allergy Clin Immunol*, 137(6): 1822-1829 e1821.
140. van Geffen M, Cugno M, Lap P, Loof A, Cicardi M, van Heerde W. (2012) Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol*, 167(3): 472-478.
141. Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, Griffini S, Cicardi M. (2009) Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy*, 64(2): 254-257.
142. Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, Relan A, Hack CE. (2015) Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy*, 70(5): 506-513.
143. Veszeli N, Csuka D, Zotter Z, Imreh E, Jozsi M, Benedek S, Varga L, Farkas H. (2015) Neutrophil activation during attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 156.
144. Arcolego F, Salemi M, La Porta A, Selvaggio V, Mandala V, Muggeo V, Misiano G, Milano S, Romano GC, Cillari E. (2014) Upregulation of cytokines and IL-17 in patients with hereditary angioedema. *Clin Chem Lab Med*, 52(5): e91-93.
145. Salemi M, Mandala V, Muggeo V, Misiano G, Milano S, Colonna-Romano G, Arcolego F, Cillari E. (2015) Growth factors and IL-17 in hereditary angioedema. *Clin Exp Med*, 16(2): 213-218.
146. Frank MM. (2005) Hereditary angioedema. *Curr Opin Pediatr*, 17(6): 686-689.
147. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martinez-Saguer I, Raguet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B. (2010) HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6(1): 22.
148. Wang A, Fouche A, Craig TJ. (2015) Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 115(2): 120-125.

149. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, Martinez-Saguer I, Rehman SM, Staubach P, Feuersenger H, Parasrampur R, Sidhu J, Edelman J, Craig T. (2015) Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*, 70(10): 1319-1328.
150. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. (2005) A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 116(4): 876-883.
151. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. (2007) Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*, 119(6): 1497-1503.
152. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. (2006) Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy*, 61(12): 1490-1492.
153. Bernstein JA. (2008) Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1 Suppl 2): S41-46.
154. Proud G, Chamberlain J. (1976) Letter: Anaphylactic reaction to aprotinin. *Lancet*, 2(7975): 48-49.
155. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Deliliers DL. (2007) Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol Immunol*, 44(16): 3858-3861.
156. Caballero T, Lopez-Serrano C. (2006) Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2): 476-477; discussion 477.
157. Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, Stolz LE, Biedenkapp J, Chyung Y. (2015) Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(2): 206-212 e204.

158. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. (1969) Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet*, 1(7590): 326-330.
159. Frank MM, Jiang H. (2008) New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol*, 121(1): 272-280.
160. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. (1975) Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol*, 55(6): 386-393.
161. Van Dellen RG. (1996) Long-term treatment of C1 inhibitor deficiency with epsilon-aminocaproic acid in two patients. *Mayo Clin Proc*, 71(12): 1175-1178.
162. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. (2008) Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1 Suppl 2): S19-22.
163. Spaulding WB. (1960) Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema. *Ann Intern Med*, (53): 739-745
164. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. (1980) Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 65(1): 75-79.
165. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. (1991) Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 87(4): 768-773.
166. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. (1997) Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*, 99(2): 194-196.
167. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. (1981) Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 68(3): 181-187.
168. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. (1987) Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol*, 80(6): 855-860.

169. Bragiel I, Wozniewska M, Ludwiczak H. (1980) [Correction of deficiency of C1 esterase inhibitor in angioneurotic edema with oxymetholone]. *Pol Arch Med Wewn*, 64(6): 551-558.
170. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. (2007) Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, 120(3): e713-722.
171. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A. (2016) International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*.
172. Church JA. (2004) Oxandrolone treatment of childhood hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92(3): 377-378.
173. Suzuki D, Suzuki T, Matsui T, Matsuzuka T, Horiuchi T, Omori K. (2015) [A case of hereditary angioedema defined by gene analysis]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 117(10): 1270-1276.
174. Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, Toth F, Varga L. (2016) First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res*, 42(8): 1026-1028.
175. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. (2014) Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health*, 6: 839-848.
176. Duvvur S, Khan F, Powell K. (2007) Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 20(7): 563-565.
177. Boulos AN, Brown R, Hukin A, Williams RM. (1994) Danazol prophylaxis for delivery in hereditary angioneurotic oedema. *Br J Obstet Gynaecol*, 101(12): 1094-1095.
178. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, Dede M, Erel F, Karaayvaz M. (2007) A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 35(3): 117-119.
179. Chinniah N, Katelaris CH. (2009) Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49(1): 2-5.

180. Cox M, Holdcroft A. (1995) Hereditary angioneurotic oedema: current management in pregnancy. *Anaesthesia*, 50(6): 547-549.
181. Ferlazzo B, Barrile A, Bonanno D, Crisafi A, Ferrari U, Quattrocchi P, Sorge R. (1990) [Clinical contribution to the problem of correlations between hereditary angioneurotic edema and pregnancy]. *Minerva Ginecol*, 42(9): 351-356.
182. Gorman PJ. (2008) Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Physician*, 54(3): 365-366.
183. Hermans C. (2007) Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet*, 276(3): 271-276.
184. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. (2006) Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet*, 274(6): 381-384.
185. Raychaudhuri K, Buck P, Pumphrey RS. (1997) Termination of pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *Br J Hosp Med*, 58(6): 287-288.
186. Kreuz W, M-SI, Rusicke E., Aygören-Pürsün E., Klingebiel T. (2008) Management of HAE patients during pregnancy and delivery- a prospective 12-years follow up. *J Allergy Clin Immunol S98 Abstract 379*.
187. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. (2003) Angioedema and oral contraception. *Dermatology*, 206(2): 106-109.
188. Sanhueza PI. (2008) Contraception in hereditary angioedema. *Fertil Steril*, 90(5): 2015 e2021-2012.
189. McGlinchey PG, McCluskey DR. (2000) Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci*, 320(3): 212-213.
190. http://www2.hu-berlin.de/sexology/ECU2/html/spontan_abortusz.htm.
191. Borbás I, Mihalicza P. *GYEMSZI Egészségügyi Évkönyv 2011; II. rész*.
192. Gonzalez-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbollek S, Lopez-Serrano MC, Pinero-Saavedra M, Rubio M, Caballero T. (2016) Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 26(3): 161-167.

193. Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. (1996) Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med*, 239(2): 119-130.
194. Postnikoff IM, Pritzker KP. (1979) Hereditary angioneurotic edema: an unusual case of maternal mortality. *J Forensic Sci*, 24(2): 473-478.
195. Banerji A, Riedl M. (2016) Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond)*, 12(3): 351-361.
196. Varga L, Biro A, Szeplaki G, Toth L, Horvath A, Fust G, Farkas H. (2007) Anti-cholesterol antibody levels in hereditary angioedema. *J Cell Mol Med*, 11(6): 1377-1383.
197. Thorn V, Kuklinek P, Litzman J, Lokaj J. (2003) Immune response to vaccines in patients with hereditary C1-inhibitor deficiency. *Immunol Lett.*, 87: 201
198. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. (1998) Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost*, 79(1): 99-103.
199. Shahidi NT. (2001) A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*, 23(9): 1355-1390.
200. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, Szeplaki G, Jakab L, Fust G, Prohaszka Z, Harmat G, Visy B, Karadi I. (2010) The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*, 66(4): 419-426.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1) Czaller I, Csuka D, Zotter Z, Veszeli N, Takács E, Imreh É, Varga L, Farkas H. (2016) Thyroid hormones and complement parameters in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 117(2): 175-179.

IF: 3,475* (2015)

2) Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Füst G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9: 44.

IF: 3,358 (2014)

3) Farkas H, Csuka D, Gács J, Czaller I, Zotter Z, Füst G, Varga L, Gergely P. (2011) Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Immunol*, 141(1): 58-66.

IF: 4,046 (2011)

4) Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. (2010) The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152(1): 44-49.

IF: 1,764 (2010)

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 12,643

**A folyóirat adott évre vonatkozó impakt faktora még nem érhető el.*

11.2. A disszertációtól független publikációk

Nemzetközi közlemények:

1) Bohács A, Bikov A, Ivancsó I, Czaller I, Böcskei R, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Tamási L. (2016) Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. *Respir Care*, 61(4): 502-509.

IF: 1,922* (2015)

2) Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G. (2013) Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. J Allergy Clin Immunol, 131(3): 909-911.

IF: 11,248 (2013)

3) Csuka D, Kelemen Z, Czaller I, Molnár K, Füst G, Varga L, Rajczy K, Szabó Z, Miklós K, Bors A, Farkas H. (2011) Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease: is it worth the effort? Eur J Gastroenterol Hepatol, 23(3): 238-244.

IF: 1,757 (2011)

4) Czaller I, Molnár K, Csuka D, Varga L, Farkas H. (2011) Successful outcome using C1-inhibitor concentrate in acute pancreatitis caused by hereditary angioedema. Gastroenterol Nurs, 34(1): 60-63.

IF: 0,705 (2011)

5) Kelemen Z, Visy B, Csuka D, Czaller I, Füst G, Farkas H. (2010) Abdominal symptoms of hereditary angioedema and early weaning. Eur J Clin Nutr, 64(9): 1025-1027.

IF: 2,561 (2010)

6) Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, Széplaki G, Jakab L, Füst G, Prohászka Z, Harmat G, Visy B, Karádi I. (2010) The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema - a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol, 66(4): 419-426.

IF: 3,032 (2010)

7) Kristóf K, Madách K, Czaller I, Bajtay Z, Erdei A. (2009) Mathematical analysis of clinical data reveals a homunculus of bacterial mimotopes protecting from autoimmunity via oral tolerance in human. Mol Immunol. 46(8-9): 1673-1678.

IF: 3,202 (2009)

A disszertáció témájától független publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 24,427

**A folyóirat adott évre vonatkozó impakt faktora még nem érhető el.*

Magyar közlemények:

- 1) Bíró A, Dombai B, Oroszi D, Eszes N, Czaller I, Tamási L. (2016) Asztma okozta rizikó terhességben. Med. Thor, 69(1): 35-39.
- 2) Czaller I, Csomor J, Demeter J, Losonczy Gy, Gálffy G. (2014) Szolid tumornak indult, non-Hodgkin lymphoma pulmonalis manifesztációja lett. Med. Thor, 67(5): 340-344.
- 3) Gálffy G, Tamási L, Szondy K, Czaller I, Losonczy Gy, Müller V. (2012) Tüdődaganat kemoterápiája mellett észlelt korai és késői hányinger – hányás gyakorisága különböző antiemetikum-kezelések mellett. Med. Thor, 65(5): 358-364.
- 4) Gálffy G, Czaller I. (2012) Sikeres célzott kezelés időskori, nem-kissejtes tüdőcarcinoma esetén. Med. Thor, 65(4): 273-274.

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kutatómunkám során sokan álltak mellettem, és segítettek. Mindenekelőtt szeretném kifejezni köszönetem és hálám témavezetőmnek, Prof. Farkas Henriette-nek, akinek nemzetközi viszonylatban is elismert kutatása és ebben a témában szerzett tapasztalata lehetővé tette számomra, hogy munkámat ezen ritka és érdekes betegség tanulmányozásával végezzem. Köszönöm rám szánt idejét, odaadó irányítását, szakmai és emberi támogatását, s azt a rengeteg lehetőséget, hogy részt vehettem jeles magyar és nemzetközi konferenciákon és publikációkban.

Külön köszönöm a programvezetőmnek, Prof. Prohászka Zoltánnak, hogy biztosította a kutatáshoz szükséges szakmai háttérrel, és hasznos kritikáival segítette fejlődésemet.

Hálával tartozom Dr. Varga Liliannak, aki témavezetőmmel együtt korábbi tudományos diákköri témavezetőm is volt, munkacsoportunk szilárd tagja, aki bevezetett a komplement kutatások világába, és hogy bármikor fordulhattam Hozzá segítségéért, kérdéseimmel.

Fájdalommal átszőtt hálával gondolok Füst György Professzor Úrra, aki bevezetett a statisztikai módszerek világába, megtisztelt bizalmával, aki újabb és újabb ötleteivel lelkesítően hatott rám, de aki sajnos már nincs közöttünk. Mindig emlékezni fogok optimista, kitartó és példamutató szellemiségére.

Külön köszönetem kell kifejezzem Dr. Cervenák Lászlónak, Dr. Szilágyi Ágnesnek, Dr. Kajdácsi Erikának, Dr. Takács Editnek, Dr. Csuka Dorottyának, Veszeli Nórának, hasznos tanácsaikért, akikhez mindig fordulhattam kérdéseimmel, továbbá a klinikai adatok feldolgozásában is nagy segítségemre voltak.

Hálával tartozom Karádi István Professzor Úrnak, hogy PhD munkámat a Semmelweis Egyetem III. Számú Belgyógyászati Klinikájához tartozó Kutatólaborban végezhettem. Köszönettel tartozom Prof. Losonczy Györgynek, szakmai, emberi segítségéért, hogy mindennapi pulmonológiai osztályos orvosi feladataim mellett, egy „szomszédos” Kutatólaborban folytathassak kutatómunkát az általam preferált témában.

Köszönöm a Pulmonológiai Klinika minden munkatársának hogy munkámat közvetett segítségük által folytathattam.

Hálásan köszönöm Bali Juditnak, az Országos Angioödéma Központban a betegrendelések alatt és azon kívül nyújtott kimeríthetetlen segítséget, a feldolgozásra váró klinikai adatok összegyűjtésében.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatban részvevő betegeknek, hogy önzetlenül vállalták a kellemetlenségeket, és beleegyezésüket adták a vizsgálatokhoz.

Végtelenül köszönöm kollégáimnak, hogy együtt dolgozhattam Velük rengeteg szerteágazó témában, és hálás vagyok minden jellegű támogatásukért bátorításukért az évek során:

Dr. Zotter Zsuzsanna, Dr. Kóhalmi Kinga Viktória, Dr. Szabó Erika, Dr. Kelemen Zsuzsanna, Dr. Gács Judit, Dr. Visy Bea, Dr. Németh Éva, Dr. Felvinci Réka, Dr. Széplaki Gábor, Dr. Tóth Ferenc, Dr. Harmat György.

Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom a kitartó és pótolhatatlan támogatásért és tanácsaikért, barátaimnak és Családomnak: Szüleimnek, Testvéremnek, hogy munkám alatt érezhettem megértő hozzáállásukat és így velük együtt örülhetek a feladat teljesítésének.