

A herediter angioödémás roham kiváltó tényezőinek vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Zotter Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tamási Lilla, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Polgár Anna, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Buzás Edit, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Krasznai Magdolna, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Baló-Banga Máttyás,
egyetemi magántanár

Budapest
2017

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETÉS	6
2.1. A hereditár angioneurotikus ödéma, mint ritka betegség	6
2.3. Az angioödéma	8
2.3.1. Az angioödemák osztályozása	9
2.4. C1-INH hiányhoz társuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) ...	14
2.4.1. A betegség genetikai és molekuláris háttere	14
2.4.2. Diagnosztika	19
2.4.3. Differenciáldiagnosztika	24
2.4.4. Kezelés	27
2.5. A hereditár angioödemás roham ismert kiváltó tényezői	35
3. CÉLKITŰZÉSEK	40
3.1. A Kiváltó tényezők szerepének általános vizsgálata	40
3.2. A stressz rohamot kiváltó szerepének vizsgálat	40
3.3. Húgyúti fertőzések rohamban betöltött szerepének vizsgálata	40
3.4. A rövid távú profilaxis hatékonyságahereditár angioödemás rohamban	41
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	42
4.1. Kiváltó tényezők átfogó vizsgálata hereditár angioneurotikus ödemás rohamban	42
4.1.1. A kiváltó tényezők általános vizsgálata	42
4.1.2. A kiváltó tényezők prospektív vizsgálata	42
4.1.3. Statisztikai módszerek	43
4.2. A pszichés stressz ödemás rohamban betöltött szerepe	43
4.2.1. Betegek	43
4.2.2. Stresszre adott válasz vizsgálata	44
4.2.3. Genotipizálás	44
4.2.4. Kortizol szintek és komplement szintek mérése	45
4.2.5. Statisztikai elemzés	45
4.3. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödemás betegek körében	46
4.3.1. Betegek	46
4.3.2. Statisztikai elemzés	47

4.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában	47
4.4.1. Betegek.....	47
4.4.2. Módszerek	47
4.4.3. Rövid távú profilaxisként alkalmazott szerek típusa és dózisa gyakorlatunkban	48
4.4.4. Statisztikai elemzés	48
5. EREDMÉNYEK	49
5.1. Kiváltó tényezők vizsgálata hereditár angioneurotikus ödémás rohamban	49
5.1.1. A kiváltó tényezők általános vizsgálata	49
5.1.2. A kiváltó tényezők prospektív vizsgálata	53
5.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe	57
5.2.1. Stresszre adott válasz vizsgálata	57
5.2.2. Hormonvizsgálatok.....	58
5.2.3. Genotipizálás	59
5.3. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödémás betegek körében	64
5.3.1. A bakteriuria és az összrohamszám összefüggése	64
5.3.2. Hematuria vizsgálata hereditár angioödémás betegekben	67
5.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában	68
5.4.1. Műtéti és diagnosztikus beavatkozások a C1-INH-HAE diagnózisa előtt, melyet követően ödémás roham alakult ki	69
5.4.2. Műtéti és diagnosztikus beavatkozások a C1-INH-HAE diagnózisa utáni nyomon követéses időszakban, rövid távú profilaxis alkalmazásával.....	70
5.4.3. A rövid távú profilaxis hatékonysága	71
5.4.4. A rövid távú profilaxis biztonságossága	72
6. MEGBESZÉLÉS	74
6.1. Kiváltó tényezők vizsgálata hereditár angioneurotikus ödémás rohamban	74
6.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe	80
6.3. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödémás betegek körében	82

6.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában	83
7. KÖVETKEZTETÉSEK	85
8. ÖSSZEFOGLALÁS	87
9. SUMMARY.....	88
10. IRODALOMJEGYZÉK	89
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	107
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	110

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAE– szerzett angioödéma (acquired angioedema)

ACE-angiotenzin konvertáló enzim

ACE-I - angiotenzin konvertáló enzim inhibitor

ACTH - adrenokortikotrop hormon

APP - aminopeptidáz P

BK- bradikinin

BMI - testtömegindex

C1-INH –C1-inhibitor

C1-INH-HAE C1-inhibitor hiány következtében kialakuló hereditár angioödéma

COX1 - ciklooxygenáz 1

GC - glükokortikoid

GR - glükokortikoid receptor

HAE-- hereditár angioödéma (hereditary angioedema)

MASP - mannánköti lektin asszociált szerin proteáz

MBL - mannánköti lektin

nC1-INH-HAE - normál C1-INH funkcióval járó hereditár angioödéma

NEP - neutrális endopeptidáz

NO- nitrogén-monoxid

NSAID - Nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek

PCR - polimeráz láncreakció

PG - prosztaglandin

RAA - renin-angiotenzin-aldoszteron

RFLP - restrikciós fragmenthossz polimorfizmus

SNP -egyponos nukleotid-polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)

2. BEVEZETÉS

2.1. A hereditár angioneurotikus ödéma, mint ritka betegség

Az Európai Unió álláspontja szerint egy betegség akkor tekinthető ritka betegségnek, ha 10000 ember közül legfeljebb ötöt érint. Jelenleg hozzávetőleg 6000 ritka betegség ismert.

A ritka betegségek kutatása, így a hereditár angioödéma kutatásáé is kiemelt fontosságú, mivel a ritka betegségtől szenvedő betegek, úgy nevezett „árva” betegek. Munkacsoportunk az angioödémákkal foglalkozik, melynek központja a III. Számú Belgyógyászati Klinikán működik. A központ feladatai között kiemelt szerepet kap a hereditár angioödéma komplex diagnosztikai eljárásainak, terápiás algoritmusainak kidolgozása és gyakorlati bevezetése, a betegek képzése, gondozása, rendszeres kontrollja, az egyénre szabott kezelési stratégia kialakítása, legkorszerűbb gyógyszerekhez való hozzáférés biztosítása.

2.2. Történeti áttekintés

A hereditár angioödémáról az első tudományos közlemény 1888-ban jelent meg[141], melyet William Osler (1849-1919) közölt. William Osler volt a híres baltimori Johns Hopkins Kórház egyik alapítója, akinek a nevéhez fűződik többek között a rezidensprogram bevezetése, valamint a hallgatók tanteremből a betegágy mellé való terelése. 1905-től haláláig az Oxford Egyetem orvosi karának Regius Professzora. Számos betegség, illetve tünet szerzői neve a híres professzor nevéből származik, például: Osler-csomó, Osler tünet, Osler-Libman-Sacks endocarditis, Osler triász stb. Kiváló megfigyelő volt és 6 évvel azután, hogy Quincke és tanítványa Dinkelaker elsőként leírta az akut ödémát, mint állapotot[145], az irodalom és saját tapasztalatai alapján észrevette, hogy az ödémás rohamoktól szenvedő betegek egy részében családi halmozódás fedezhető fel. A betegség elnevezése is tőle származik: hereditár angioneurotikus oedema (HAE). Maga az angioneurotikus ödéma kifejezés Quincke-től ered, aki az állapot hátterében vazomotoros neurózist feltételezett, amely hatással van az erek hirtelen permeabilitás fokozódására. A betegség leírását követően számos hipotézis keringett a HAE etiológiájával kapcsolatban, azonban a betegség okát továbbra sem tudták kimutatni. Ahogy a laboratóriumi technika fejlődött, egyre több olyan anyagot fedeztek fel, amelyek hatással vannak a vaszkulátúra átteresztőképességére. Landerman et al.[114]feltételezte, hogy a betegséget a kallikrein vagy a szérum globulin permeabilitási faktor gátlóenzimének örökletes hiánya okozza. Négy évvel azután, hogy

a C1-inhibítort először leírták[116]. Virginia Donaldson és Richard Evans kutatók bebizonyították, hogy a betegség hátterében a C1-inhibitor (C1-INH) örökletes hiánya áll[58]. Később ugyanez a kutatócsoport írta le a HAE két típusát is (HAE I.-es és II.-es típus)[149]. A betegség öröklődése a mendeli autoszomális domináns öröklésmentet követi [43, 85]. A későbbi évek során a kutatók törekvéseinek köszönhetően, több gyógyszert is hatásosnak találtak a HAE terápiájában[76, 155], majd 1980 tavaszán két kutatócsoport is közölte eredményeit a humán szérumból előállított C1-INH használatával kapcsolatban, mely oki terápiát jelentett több évtizedig a betegségben[3, 74]. Eközben egyre több mindent lehetett megtudni a betegség patomechanizmusáról, magáról a C1-INH-ről és kapcsolatáról a plazma kaskád rendszerekkel. A nemzetközi összefogás segítségével 2004-ben jelent meg az első konszenzus dokumentum [23], majd 2012-ben az Allergológiai Világszervezet (World Allergy Organisation) keretein belül megfogalmazódott az első szakmai irányelv[40]. 2014-ben az angioödémák új klasszifikációjára került sor[31]. Eközben mára olyan gyógyszerek váltak/válnak elérhetővé mint a humán plazmából előállított nanofiltrált C1-INH, a rekombináns technikával előállított rh-C1INH, a szubkután formában adható szelektív B2 bradikinin receptor antagonistá icatibant, és a rekombináns plazma kallikrein inhibitor ecallantide. Az elmúlt néhány évben az ödémás rohamok megelőző kezelésére is számos szert fejlesztettek ki, mint pl. az orális kallikrein inhibitor, a kéthetente szubkután adandó kallikrein elleni monoklonális IgG típusú antitest terápiát, valamint a hetente kétszer, szintén szubkután alkalmazandó humán plazmából előállított C1-inhibítort. A klinikai vizsgálatok ezen új szerekekkel folyamatban vannak.

A betegség történetének elmúlt alig több, mint 125 éve alatt valóban hihetetlen mennyiségű információval gyarapodott a tudásunk, de a legfontosabb, hogy kinek, mikor és hol alakul ki rohama, továbbra is nyitott kérdés maradt. Munkámmal a rohamok kialakulásának még csak részben ismert mechanizmusának megértését szerettem volna segíteni.

2.3. Az angioödéma

Az angioödéma lokalizált szubkután vagy szubmukózus duzzanat, mely extravazációval jön létre a szövetközi térben. Állhat önmagában, de társulhat hozzá csalánkiütés vagy lehet az anaphylaxiás reakció része.

Az angioödéma főként azokat a területeket érinti, melyeken a kötőszövet laza szerkezetű, így az arcot, ajkakat, szájüreget, gége, garatot, uvulát, a végtagokat és a genitálékat. Emellett előfordulhat a gasztrointesztinalis, illetve az urogenitalis szervekben, de a központi idegrendszert is érintheti[52, 93, 167]. Az angioödémát az ödémák más formáitól úgy lehet megkülönböztetni, hogy percek vagy órák alatt alakul ki és órákon vagy pár napon belül oldódik. Jellemzően aszimmetrikus eloszlású és általában nem a gravitációnak kitett területeken jelentkezik. Az esetek egy részében allergiás vagy anafilaxiás tünetek társulnak hozzá.

A kialakulási mechanizmus alapján két féle típusú angioödémát lehet megkülönböztetni.

Hízósejt mediált angioödéma

A hízósejt mediált angioödémákban gyakran észlelhető hízósejt mediátorok kibocsátásával járó egyéb tünet (pl. reakció ételallergiára, rovarcsípésre). Ilyen tünet lehet csalánkiütés, eritéma, generalizált viszketés, bronchospasmus, globus érzés és hipotenzió. Az ödéma általában percek alatt alakul ki az expozíciót követően, és 24-48 óra alatt oldódik.

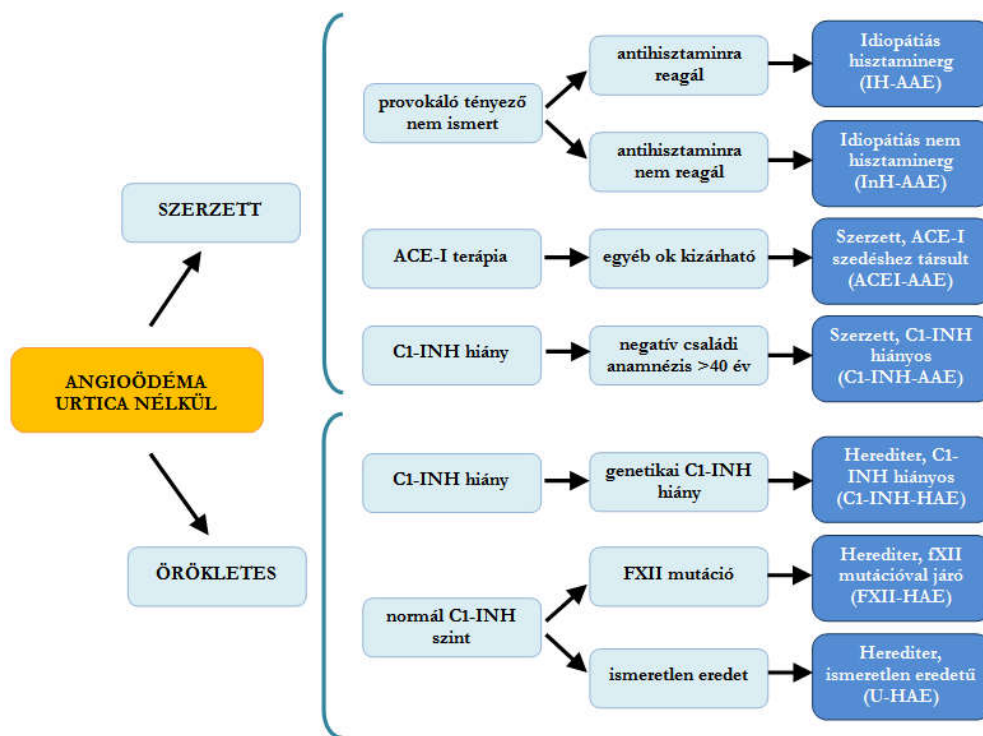
Bradikinin mediált angioödéma

A bradikinin mediált angioödéma nem társul csalánkiütéssel, bronchospazmussal vagy más allergiás tünett. Az ödéma kialakulási ideje elnyújtott, órák, akár napok alatt alakul ki és 2-4 nap alatt oldódik. Ebben a típusú angioödémában a kiváltó tényező gyakran nem ismert, vagy ha ismert is, a kapcsolat nem nyilvánvaló. Ilyen pl. az ACE-gátló indukált angioödéma, ami a gyógyszer szedésének kezdetét követően hetek, de akár évek múlva is kialakulhat.

2.3.1. Az angioödémák osztályozása

Az önálló tünetként jelentkező angioödémákat többféleképpen is csoportosíthatók, egyezményezés osztályozás csak 2014 óta van. 2014-ben az Európai Allergia és Klinikai Immunológia Szervezet (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) felkérte a témában kimagaslóan dolgozó szakembereket egy egyezményes osztályos létrehozására.

Ennek alapján az angioödémákat elsőként két csoportra osztották: szerzett és örökletes angioödémákra. (1.ábra)



1.ábra. Az angioödémák osztályozása, Cicardi és mtsai. alapján[31].

ACE-I angiotenzin konvertáló enzim inhibitor, *C1-INH-C1* inhibitor, *HAE* hereditar angioödéma, *AAE* szerzett angioödéma

2.3.1.1. Szerzett angioödémák

Idiopátiás hisztaminerg és nem hisztaminerg angioödémák

A szerzett angioödémák között megkülönböztetjük azokat, ahol ismert a kiváltó, és azokat ahol nem. Ennek alapján létezik idiopátiás hisztaminerg angioödéma, amely antihisztamin adására reagál és létezik idiopátiás nem hisztaminerg angioödéma, mely az alkalmazott antihisztamin terápia mellett nem javul. Ebben a típusú angioödémában vélhetően a bradykinin játszik központi szerepet, azonban ezidáig csak korlátozott mennyiségű tudományos bizonyíték szól mellette. Az ide tartozó betegek száma is sokkal limitáltabb, mint az idiopátiás hisztaminerg angioödémában szenvedőké, mely vélhetően a leggyakrabban előforduló angioödéma típus.

Szerzett, ACE-gátló (ACEI) szedéséhez kapcsolódó angioödéma

Az ACE-gátló indukálta angioödéma (ACEI-AAE) a leggyakoribb gyógyszerindukált angioödéma. Leggyakrabban az ajkakat, nyelvet és az arcot érinti az angioödéma, valamint a felső légutakat, ritkán a gastrointestinalis traktust (jejunum főként) érintik a tünetek. Urtica és pruritus nincsen. A gyógyszert szedők 0,1-0,7 %-ban fordul elő [110, 129, 130, 172, 178], de az afroamerikai populációban ötször gyakoribb az előfordulása [78]. Az angioödémás epizódok 20-40%-t okozzák [7]. Az ACE gátlókat széles körben alkalmazzák hypertoniában, miokardiális infarktusbán, szívelégtelenségben, szisztolés dysfunctióban, diabetesben és krónikus veseelégtelenségben.

Az ACEI indukált angioödémában az ödéma percek-órák alatt alakul ki, majd a tetőzést követően 24-72 óra alatt oldódik, bár a teljes megszűnése napokba is eltelhet néhány esetben, még akkor is, ha az ACEI-t elhagyják [7, 13]. Ha az ACEI-t nem hagyják el, akkor is spontán megszűnhet a roham, de a továbbiakban az ödémás tüneteküjből jelentkezhetnek, súlyosabb formában is és életet veszélyeztető állapot is kialakulhat. Az esetek több, mint a felében az expozíciót követő héten kialakul az angioödéma, de kialakulhat évekkel később is [181]. A gyógyszert szedő betegek 2/3-ban az első 3 hónapra tehető az első roham időpontja. A gyógyszer elhagyását követően is kialakulhat angioödéma a következő hónapokban (88% az első hónapban) [8]. A patofiziológiában a megnövekedett mennyiségű bradykinin játszik szerepet, mely egy vazóaktív peptid. Az

ACEI gátolja az ACE enzimet (másnéven kináz II), és befolyással bír a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAA) rendszerre, valamint a bradikinin degradációjára. A RAA rendszer szerepet játszik a vese véráramlásának szabályozásában és a vérnyomásban. Az angiotenzinogén, mely a májban szintetizálódik a renin által konvertálódik a vesében és angiotenzin I-t hoz létre. Ez később metabolizálódik angiotenzinin II-vé a tüdőben az ACE által. Az angiotenzin II vazokonstriktor receptorain keresztül (angiotenzin I és II R). Az angiotenzin II emellett felelős a bradykinin inaktiválásban[159], bár az ACE az elsődleges peptidáz, mely ebben a folyamatban szerepet játszik. A bradykinin 9 aminosavból épül fel és növeli a kapilláris permeabilitást, mely révén egy erős vazodilatátor molekula. Bradykinin akkor képződik, ha a kallikrein a prekursor molekulát, a kininogént hasítja. A bradykinin féléletideje nagyon rövid, körülbelül 17 másodperc és elsődlegesen az ACE, a neutrális endopeptidáz (NEP) és az aminopeptidáz P (APP) metabolizálja. Másodsorban a dipeptidil peptidáz IV és a kinináz I. A Des-Arg9-Bradikinin szintén egy aktív metabolitja a bradykininnek, ami a kinináz I hasítását követően jön létre. Ez utóbbi szintén rövid élettartamú, mert az előbb említett enzimek lebontják.

Összefoglalva az ACEI-k hatásait (az angioödémát illetően):

kezdetben az angiotenzin II gátlása révén vazodilatáció krónikusan az angiotenzin a terápia megkezdését megelőző szintre tér vissza alternatív termelési utakon keresztül, melyekért a szöveti kimázok felelősek[150]. Megemelkedik a bradykinin szint a metabolizmus gátlása miatt, mely nitrogén-monoxid (NO) és prosztaglandin (PG) felszabaduláshoz vezet következményes vazodilatációval és hypotenzióval[51]. Megemelkedik az aktív metabolit, a des-Arg9-BK szintje. Az ödémás epizódok alkalmával kórosan - akár 10x értékre is - megemelkedhet a bradykinin szintje a szervezetben[164], mely vazodilatációt, és megnövekedett vaszkuláris permeabilitást hoz létre a posztkapilláris venulákon. Ennek a következménye a plazma extravazációja a submucosus szövetekbe, így hozva létre a klinikai képet, az angioödémát[82, 159]. A Substance P szintén növeli a vaszkuláris permeabilitást, mely hozzájárul az angioödéma kialakulásához.

Összességében elmondható, hogy az ACEI indukált angioödéma legalább 3 vazoaktív peptid kóros degradációjára vezethető vissza: bradykinin, des-Arg9-BK, substance

P[126, 134].

ACEI-k alkalmazásakor a bradykinin lebontását átveszik az egyéb enzimek, ezekben bármilyen kóros eltérés prediszponáló tényező lehet angioödéma kialakulására.

Rizikó faktorok: korábbi angioödémás epizód, >65 év, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek

(NSAID) típusú gyógyszer szedése, női nem, dohányzás, mTOR gátlók alkalmazása. C1-INH deficiencia (szerzett vagy örökletes), szezonális allergia, ACE-gátló okozta köhögés, mint mellékhatás. Afroamerikai rassz, mivel az APP vagy NEP enzim polymorphizmusai nagyobb arányban fordulnak elő ebben a populációban[1, 7, 36, 59, 61, 109, 164].

Szerzett C1-INH hiányos angioödéma

A szerzett C1-INH hiányos angioödémák (C1-INH-AAE) becsült előfordulása 1:500.000, mely vélhetően alábecsüli a valós számot. Akkor gondolunk erre a típusú angioödémára, ha a C1-INH hiány komplementvizsgálatokkal igazolt, azonban a családi anamnézis negatív és a C1-INH génjében (SERPING1) nem mutatható ki mutáció.

A jelenség patofiziológiai háttere a C1-INH és a komplement rendszer klasszikus út komponenseinek konzumpcióban keresendő. A rohamok során a kontaktrendszer aktiválódik és bradykinin szabadul fel, mely az angioödémát okozza [44-46, 66, 138].

Kétféle típust különböztetünk meg ezen csoporton belül, melyek inkább patofiziológiai szempontok alapján választhatók élesen ketté, a klinikai gyakorlatban a két típus összemosódik [33, 49].

C1-INH-AAE I-es típus: lymphoproliferatív rendellenességekhez társul (pl.: lymphoma). A lymphoproliferatív betegség közvetlen módon járul hozzá a C1 és a C1-INH elhasználódáshoz.[87, 88, 153]Az alapbetegség kezelésével, illetve annak meggyógyításával a tünetek megszűnnek. [30, 115].

C1-INH-AAE II-es típus: C1-INH autoantitestekhez kapcsolódva fordul elő (pl.: autoimmun betegségek). Ebben a típusban a C1-INH hiányt az autoantitestek C1-INH neutralizáló hatása okozza[97].

A szerzett C1-INH-os angioödéma 94%-ban 40 éves kor után jelentkezik és a családi anamnézisben nem fordul elő angioödéma. Főként az arc, a szájüreg és a felső légutak érintettek, de az ödéma bárhol kialakulhat[18, 35].

A funkcionális C1-INH plazmaszintje nem haladja meg az 50%-ot és a C1-INH antigenikus szintje is csökkent. A C4 komplement komponens plazmaszintje szintén szignifikánsan alacsonyabb.

Egyéb, szerzett formák

Bár a hivatalos klasszifikáció nem említi, de több jól körülhatárolt szerzett angioödéma ismert még. Ilyen például a NSAID típusú gyógyszerek okozta angioödéma, ahol az angioödémát a cyclooxygenáz 1 (COX1) enzim gátláson keresztül leukotrién felszabadulás okozza [111]. Idetartozik továbbá az allergén indukálta angioödéma is. A provokáló tényező lehet pollen, valamilyen étel vagy rovarcsípés és IgE-mediált hisztamin felszabaduláson keresztül hozza létre az angioödémát. Ritka formája az angioödémáknak a fizikai hatás indukált angioödéma (hideg, nyomás, vibráció, ultraibolya sugárzás stb.), melyek esetében direkt hisztamin felszabadulás okozza a tüneteket [28, 104, 112].

2.3.1.2. Örökletes angioödémák

C1-INH hiányhoz társuló örökletes angioödémák

Két típus tartozik ide, a tünetek kialakulásához a kontrolálatlan komplement aktiváció, és ennek révén a bradykinin felszabadulás vezet. Bővebben a későbbiekben kerül leírásra.

C1-INH-HAE I. típus (80-85%), amelyet a C1-INH csökkent szérumszintje jellemez.

C1-INH-HAE II. típus (10-15%), amelyben normál vagy emelkedett a C1-INH szérumszintje, míg a fehérje funkcionális aktivitása csökkent.

Normál C1-INH szinthez társuló örökletes angioödéma (nC1-INH-HAE)

Normál vagy enyhén csökkent C1-INH koncentráció jellemzi, a fehérje funkciója megtartott.

XII. faktor (Hageman faktor) génmutáció következtében kialakult hereditér ödémában (FXII-HAE) az aktivált XII. faktor szintjének emelkedése miatt bradykinin felszabadulás következik be.

Amennyiben a családi halmozódás megfigyelhető, a komplementszintek normálisak, de semmiféle genetikai mutáció nem mutatható ki ismeretlen eredetű örökletes angioödémáról beszélünk.(U-HAE)

2.4. C1-INH hiányhoz társuló hereditér angioödéma (C1-INH-HAE)

A hereditér angioödéma vagy hereditér angioneuroticus oedema (HANO vagy HAE) egy autoszomális domináns öröklődésű kórkép, mely életet veszélyeztető állapothoz is vezethet. A betegség jellemző tünete a rohamokban visszatérő szubkután és szubmukózus ödémák jelenléte. A fellépő angioödéma kialakulása nem hisztamin mediált folyamat ezért a Quincke ödémában használatos kezelés nem hatékony.

2.4.1. A betegség genetikai és molekuláris háttere

A C1-INH-HAE egy ritka betegség, becsült előfordulása a populációban 1:10.000 és 1:100.000 közé tehető[32, 119]. A különböző, országonként leírt betegpopulációkban leírt adatok alapján a prevalencia 0,41 és 1,57 között van 100.000 lakosra számítva [26, 118, 131, 136, 148, 166]. Magyarországon a prevalencia a hazai centrum adatai alapján 1,71, mely valószínűleg nem a betegség gyakoribb előfordulásának, hanem a kiterjesztett szűrőprogram, széleskörű ismeretterjesztés, és a betegek egyre javuló életminőségéből adódó magasabb gyermekvállalási kedv következménye[4]. A C1-INH_HAE I.-es és II.-es típusának hátterében álló C1-INH hiány genetikai mutációit már részben azonosították, több mint 400 mutációt írtak le. A C1-INH-ot érintő genetikai mutációkat összegyűjtő adatbázist egy magyar kutatócsoport hozta létre, ez az adatbázis mindenki számára elérhető a <http://hae.enzim.hu/> honlapon[105]. A C1-INH-t kódoló génszakasz a 11-es kromoszómán helyezkedik el. A sokféle mutáció (inszerció, delécio és számos pontmutáció) előfordulását az magyarázza, hogy a kódoló génszakasz számos CpG dinukleotidot tartalmaz, mely instabillá teszi azt[143]. A génszakasz 17 kb hosszú és 8

exont tartalmaz. Az intronok 17 repetitív Alu-szekvenciát foglalnak magukba[29, 99]. A betegség genotípusa tehát heterogén, de az egy családon belül előforduló mutációk esetében sem azonos a fenotípus. A magyar centrumban gondozott családok közül vannak olyanok, melynek tagjai közül egyeseknek havi, akár heti rendszerességgel jelentkezik rohamuk, míg a család többi tagjai közül másoknak csak ritkán, esetleg sosem volt még ödémás epizódjuk, azaz tünetmentesek. A geno- és fenotípus közti különbség ismeretében így felvetődik a kérdés, hogy a genetikai meghatározottság mellett mi vagy mik azok a tényezők, amelyek még befolyásolhatják a betegség manifesztációját. A különböző mutációk minőségétől függetlenül, az eredmény C1-INH fehérje deficienciájához vezet, azonban a különböző génhibák következtében a betegségnek két fő formája alakulhat ki. Az I-es típusban a C1-INH fehérje szérumban koncentrációja csökkent, míg a II-es típusban a C1-INH fehérje koncentrációja normális, akár kórosan emelkedett, azonban a funkcionális aktivitása csökkent.

A C1-INH a szerin proteáz inhibitorok (szerpinek) családjába tartozik, amely csoportba tartozik még például az antitrombin III és az alfa1-antitripszin. A szerpinekre jellemző, hogy általában csak 1 vagy kevés célproteázt gátolnak, de a C1-INH kivételes ebben a tekintetben, hiszen fő gátlófehérjéje számos proteáznak, melyek közé tartozik:

- A C1s és C1r szerin proteáz, melyek a C1q-val együtt hozzák létre a komplementrendszer klasszikus útjának C1 komplexét
- A mannánköti lektin (MBL) asszociált szerin proteáz 1 és 2(MASP-1, MASP-2)
- A kontaktrendszer proteázai: aXI faktor (XI), aXII faktor és a kallikrein

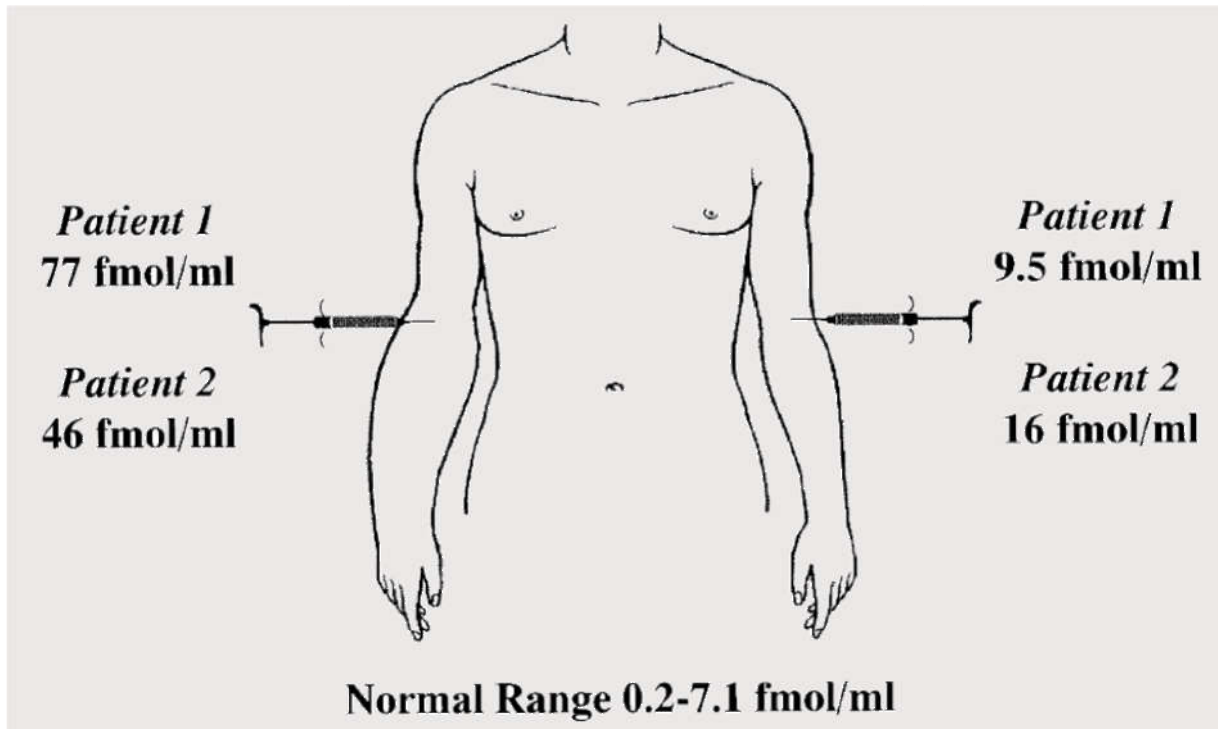
Ezen kívül még gátlóenzime lehet több proteáznak is, úgy mint a trombin, plazmin és a szöveti plazminogén aktivátor proteáznak is. Így a C1-INH szabályozza a gyulladási, véralvadási és fibrinolitikus választ, részt vesz több plazma kaszkárendszer működésében[45]. C1-INH hiány esetén a kontakt rendszer instabilitása következtében a bradykinin mennyisége megemelkedhet, mely molekula jelen tudásunk szerint elsődleges szerepet játszik az ödémás roham kialakulásában[47, 50, 138]. A bradikininről bebizonyították, hogy szabályozza a kapillárisok permeabilitását[92, 127] A hipotézis legjobb bizonyítóka Han kísérlete[86], amelyben C1-INH knockout egerekben tesztelték a bradikinin szerepét (2. ábra).



2. ábra. A bradikinin szerepének vizsgálata C1-INH knockout egerekben. A kép forrása: Han és mtsai. 2002 [86].

Evans kéket injektálva mesterségesen létrehozott C1-INH hiányos egerekbe azt találták, hogy folyamatos vaszkuláris permeabilitás fokozódás alakul ki náluk, így a kék festék a kapillarisok falán átjutva az extracelluláris térbe kerül, ahol megfesti a szöveteket. Ez a folyamat C1-INH adásával megállítható. Ha a C1-INH knockout egereket bradikinin receptor knockout egerekkel keresztezték, akkor a vaszkuláris permeabilitási defektus megszűnik, mellyel bizonyítottá vált a bradikinin elemi szerepe a vaszkuláris permeabilitási defektus kialakításában. Egy másik kísérlet során Nussberger és Agostoni munkacsoportja betegek ödémás rohama során magasabb bradikinin szinteket mért a perifériás ödémával azonos oldalról vett vérmintában, mint az ellenoldali testfélen, ezáltal is bizonyítva, hogy C1-INH-HAE-s rohamban bradikinin szabadul fel (3. ábra)[139]. A bradikinin a B2 receptorokon keresztül nitrogénmonoxid (NO) és prosztaglandin E₂ (PGE₂) felszabadulást okoz, mely molekulák vazodilatátor és vaszkuláris permeabilitás fokozó hatásokkal rendelkeznek, illetve felerősítik a bradikinin hatását, így vezetve angioödémához[184]. További bizonyíték a

bradikininnek az angioödéma kialakulásában betöltött szerepére, hogy az új bradikinin B2 receptor antagonistá icatibant hatásos a C1-INH-HAE-s rohamok kezelésében[121].

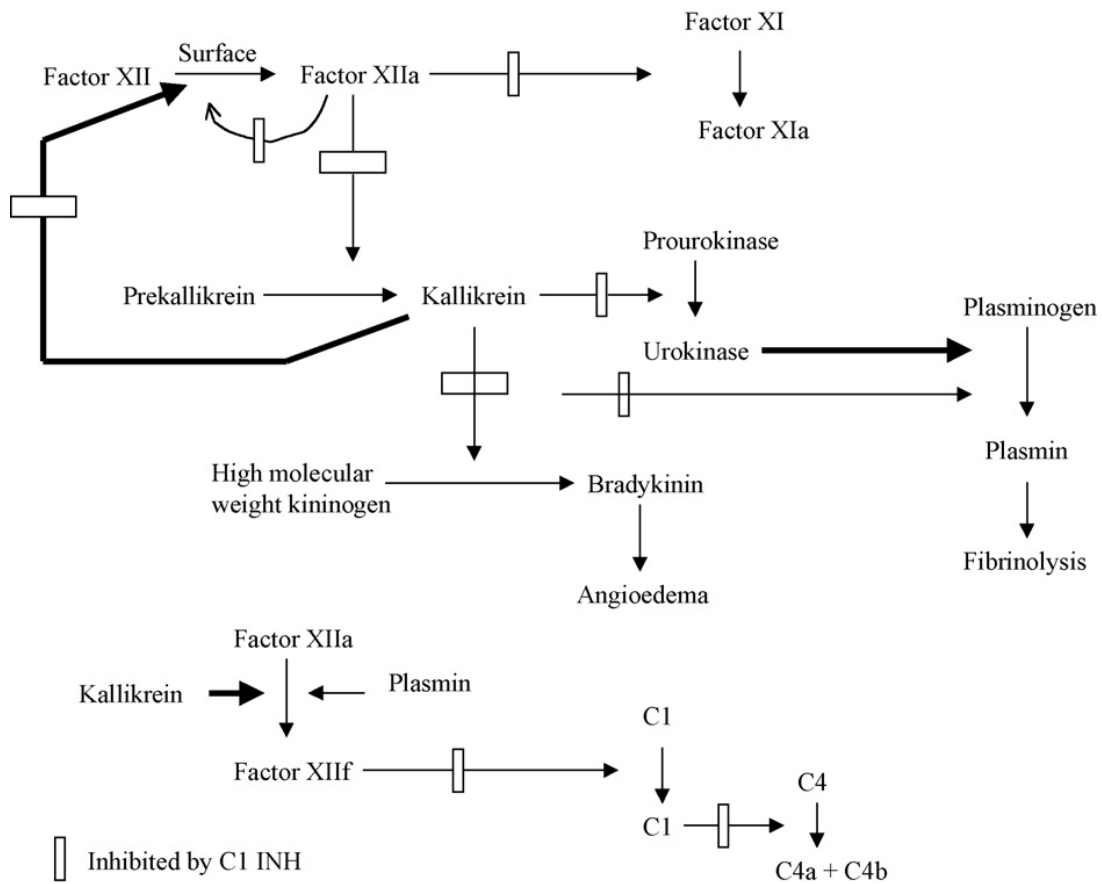


3. ábra Bradikinin szintek az ödémával megegyező, illetve átellenes oldalon. Az ábrán a bradikinin koncentráció vannak feltüntetve és a normál tartomány határértékei. A kép forrása: Nussberger és mtsai. 1999 kézírata[139].

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a bradikinin az egyik fő mediátora a HAE-ban fellépő ödémának, azonban több molekula is szerepet játszik az ödéma formálásban. A jelenlegi ismereteinknek megfelelően a XII. faktor nélkülözhetetlen a roham kialakulásához[46] (4.ábra). Más feltételezések szerint a XII. faktorra nem feltétlenül van szükség a bradikinin formáláshoz, mivel az endotel sejtek is képesek erre a XII. faktor hiányában is [103]. A legújabb kutatások alapján a két rendszer között kölcsönhatás is felfedezhető [17]. A XII. faktort számos molekula képes aktiválni, a HAE szempontjából in vivo azonban a foszfolipid molekulák lehetnek jelentősek, melyek a károsodott, apoptotikus sejtekből származnak [157, 179].

Lényeges látni, hogy az ödémás epizód kialakulása nemcsak a plazmarendszerek elemein (pl. bradikinin, kallikrein, XII. faktor) múlik, hanem az endotélsejteken, amelyekre ezek a faktorok hatnak, és amelyeken keresztül kilépő folyadék jelenti az ödéma létrejöttét. Az endotélsejtekre a fenti faktorokon kívül még számos más vasoaktív anyag hat, mint például a trombin, lipopoliszacharid, hisztamin, NO, komplement MASP-1, így az endotélsejtek felfoghatóak egy fajta jelintegrátornak, tehát ezen faktorok együttes hatása alakítja ki a sejtek permeabilitásának mértékét.

Az utóbbi években írták le a HAE ún. III-as típusát (az új nomenklatúra szerint normál C1-INH funkcióval járól hereditár angioödéma (nC1-INH-HAE)), amelyben a C1-INH fehérje szintje és funkcionális aktivitása is normális és a betegség kialakulásában az esetek 30%-ban a XII. faktor génjének missence mutációjának tulajdonítanak szerepet. Az előzőekben leírtam a XII. faktor ödémaformáló szerepét, így kézenfekvő, hogy az aktivitást növelő mutációk hozzájárulhatnak az FXII-HAE tüneteinek kialakulásához. Klinikai tünetei azonosak a C1-INH-HAE I. és II. típusával. A kórkép pontos patomechanizmusa még nem ismert. Magyarországon még nem diagnosztizáltak egy beteget sem XII. faktor mutációval. Elképzelhető, hogy valamilyen etnikai különbség lehet a populációban a nC1-INH-HAE típusát tekintve, mivel Franciaországban és Németországban már számos családot diagnosztizáltak, míg Európa más országaiban alig van nC1-INH-HAE típusú beteg.



4. ábra A plazma kinin kaszkádrendszerének bemutatása feltüntetve a C1-INH által gátolt lépéseket. A XIIa és a kallikrein összes funkciójára érintett. Az alsó ábrán a XIIa faktor XIIIf faktor fragmentté való átalakulása ábrázolódik, mely a kallikrein és a plazmin révén jön létre, és mely faktor a komplement kaszkádrendszer egyik beindító molekulája. Mind a XIIIf és a C1 a C1-INH által gátoltak. A kép forrása Kaplan és Ghebrehiwet kéziratából származik[107].

2.4.2. Diagnosztika

A HAE diagnózisa összetett és sok tapasztalatot, illetve megfelelő színvonalú laboratóriumi háttérrel igényel. A diagnózis felállításához elengedhetetlen:

1. családi anamnézis
2. klinikai tünetek
3. laboratóriumi vizsgálatok
 - a. komplementvizsgálat

b. molekuláris genetikai vizsgálat

Családi anamnézis

A betegség öröklött formájában a diagnózis felállítását segítheti, ha a beteg családtagjai körében is előfordulnak/tak ödémás tünetek. Az esetek 25 %-ban azonban a betegséget új mutáció hozza létre [143]. A családszűrést a tünetmentes családtagokon is el kell végezni. Egyrészt azért, mert így már korán, kisgyermek korban, még a tünetek megjelenése előtt diagnosztizálhatjuk a betegséget, másrészt mert előfordulhat, hogy a családtag tünetmentes hordozó[142].

Klinikai tünetek

A klinikai tünetek az ödéma lokalizációjától függően két nagyobb csoportba oszthatók.

Szubkután ödémák

A szubkután ödémák az arcon, végtagokon (5. ábra), törzsön, genitáliákon lépnek fel, nem viszketnek, bőrpír nem kíséri azokat, de a betegek egy részében prodromális tünetként térképszerű rajzolat, erythema marginatum jelenhet meg a bőrön[63]. A bőrtünetek általában néhány nap alatt spontán visszavonulnak.



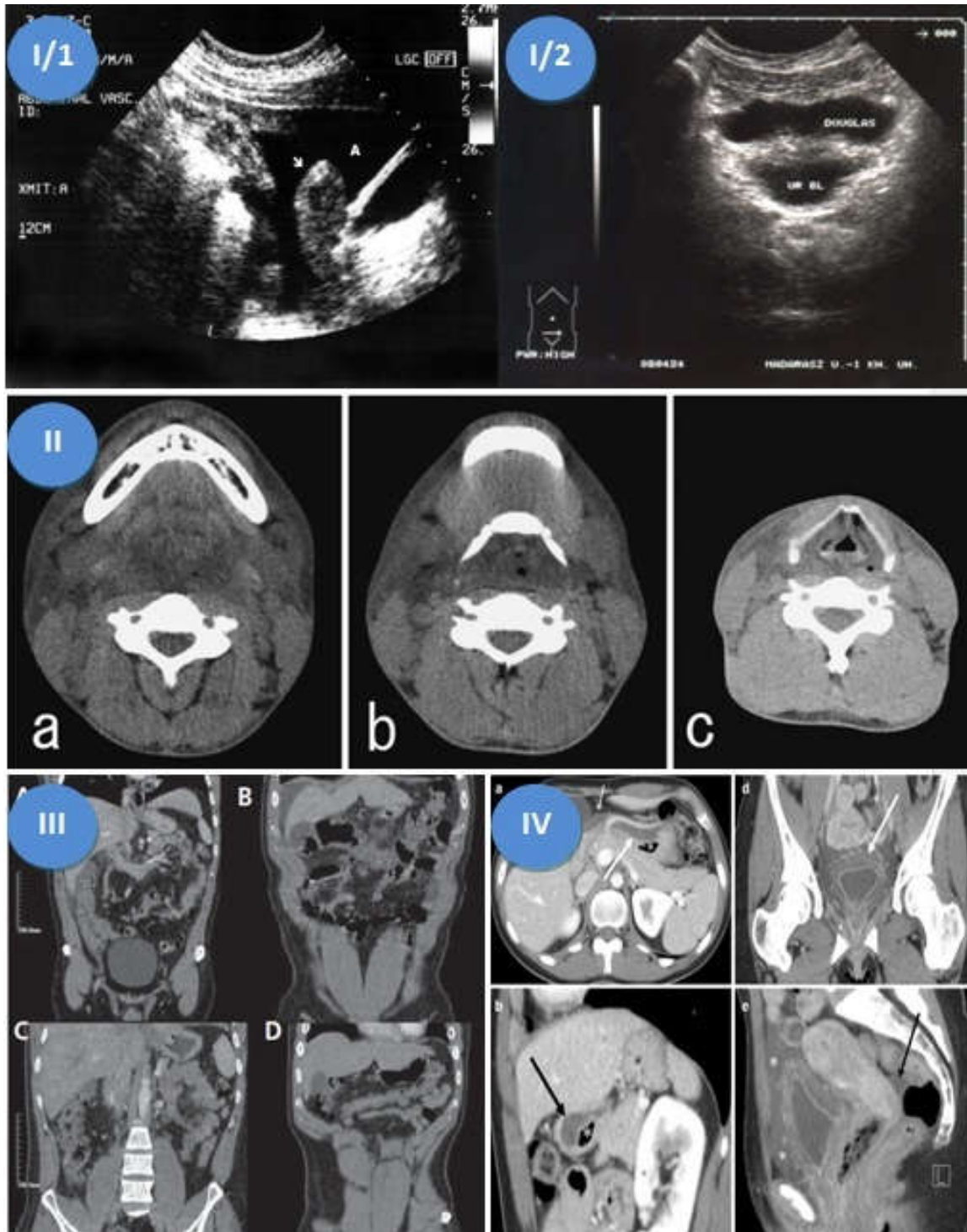
5. ábra. Bal oldali képen súlyos fokú arcödéma megjelenése az egyik nálunk gondozott C1-INH-HAE-s betegünknel; jobb oldalin végtag ödéma a bal kézháton

Szubmukózus ödémák

A szubmukózus ödémák során a felső légutak, illetve a gyomor-bélrendszer nyálkahártyája érintett. A felső légúti ödéma következtében kialakuló légúti obstrukció rövid időn belül fulladáshoz vezethet. Az ödéma külső megjelenését tekintve nem különbözik más eredetű (pl. gyulladásos, allergiás) gégeödémáktól.

A gyomor-bélrendszer ödémája az akut has tüneteit utánozhatja, görcsös hasi fájdalommal, hányással, a rohamot követő vizes hasmenéssel járhat. A betegek gyakran esnek át a roham alatt műtéti beavatkozásokon (laparotomia, laparoszkópia), amelyek során a hasban az ödémás beleken kívül egyéb kóros eltérést nem észlelnek. Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges, hogy az abdominális roham alatt láz, nem észlelhető, a gyulladásos laboratóriumi paraméterek normálisak, bár a fehérvérsejt szám emelkedett lehet. Radiológiai képalkotás során számos eltérés igazolódhat, melyek összefoglalva 6. ábrán láthatóak. Például hasi ultrahang vizsgálattal szabad hasúri folyadék és bélfal ödéma mutatható ki, amely a megfelelő kezelés hatására, illetve a roham lezajlását követően felszívódik [64]. CT vizsgálattal még pontosabban le lehet írni hasi rohamok során az ödéma kiterjedését, mely érintheti a gasztrointesztinális, de akár az urogenitális traktust is. Ritkán nehézlégzés, mellkasi nyomásérzés alakulhat ki, amely a pleura- és a perikardium érintettségére utal. A központi idegrendszeri ödéma esetén fejfájás, látászavar, hemiplegia epileptiform görcsök, stroke-hoz hasonló állapot is előfordulhat [14, 39, 95, 100, 158] (6. ábra).

A tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, a herediter formában általában 6-8 éves korban lépnek fel először, míg a szerzett formára a 40 éves kor feletti kezdet jellemző. Az ödémás roham 24-72 óráig áll fenn, de súlyosabb esetekben akár egy hétig is perzisztálhat. A tünetek megjelenésének időpontja, gyakorisága, fennállásának időtartama és roham súlyossága egyénenként változó, még egy családon belül is jelentős különbségek vannak.



6. ábra. I.panel: 1. C1-INH-HAE-s hasi roham alatt végzett ultrahangvizsgálat során kimutatott ascites (A), valamint ödémás bélkacs (nyíl); [64]2. C1-INH-HAE-s hasi roham alatt detektált szabad hasúri folyadék a Douglasban. II. panel: a postmortem CT felvétel a nyaki régióról súlyos fokú mucosa megvastagodást mutat az oropharynx

területén (a) és a hypopharynxban (b). A recessus piriformis nem ábrázolódik (b,c). [158]III. panel: has/kismedence CT felvétel C1-INH kezelés előtt is után[100]. A, diffúz hipodenz megvastagodása a felszálló vastagbélnek és az ileocecalis régióknak. B, A colon transversus megvastagodása terápia előtt. C és D, jól látható ödémacsökkenés a colon transversus, ascendens és cecum szakaszán 12 órával a C1-INH beadását követően. IV. panel: 27 éves nőbeteg CT felvétele. a, gyomor szubmukózus ödéma , folyadék a gyomor és a duodenum mellett. b, a gyomorfal aszimmetrikus megvastagodása az ödéma miatt. c, A Vater-papilla ödémás megvastagodása. d, húgyhólyag kiterjedt fali megvastagodása[95].

A komplement vizsgálatok elvégzésével a C1-INH hiány diagnosztizálható. Az örökletes formában a molekuláris genetikai vizsgálatnak a prenatális diagnosztikában van jelentősége és akkor, amikor a komplement paraméterek alapján nem egyértelmű a diagnózis, illetve új mutáció esetén. A betegség különböző típusaira jellemző komplement mintázatot az alábbi táblázatban látható (1. táblázat).

1. táblázat: A C1-INH hiány különböző típusaiban (illetve a HAE III) tapasztalható komplementeltérések N: normál érték, ↓: csökkent érték, ↑: emelkedett érték

	C1-INH koncentráció	C1-INH aktivitás	C1q	C4	anti-C1-INH antitestek
C1-INH- HAE I	↓	↓	N	↓	nincs
C1-INH- HAE II	↑/N	↓	N	↓	nincs
nC1-INH- HAE	N	N	N	N	nincs
C1-INH- AAE-I	↓	↓	↓	↓	nincs
C1-INH- AAE-II	↓	↓	↓	↓	kimutathatók

Annak érdekében, hogy ez a ritka, de életveszélyes betegség korán diagnosztizálásra kerüljön, és a betegek a megfelelő kezelésben részesüljenek, minden ismeretlen eredetű angioödéma esetén a komplement vizsgálatok elvégzése szükséges és a kivizsgálás menetéhez hozzátartozik.

2.4.3. Differenciáldiagnosztika

A hereditér angioneurotikus ödéma, a ritka betegségek közé tartozó kórkép, így a klinikai gyakorlatban kevésbé ismert, ezért gyakran félrediosztizálják és a betegek nem megfelelő kezelést kapnak, ami életveszélyes állapot kialakulásához, fulladáshoz, illetve felesleges műtétek elvégzéséhez vezethet [2]. Egyik nálunk kezelt beteg mesélte el ehhez kapcsolódó történetét: „...Mivel a hasfájásom nem az első eset volt, a sebész

pedig megunta a dolgot, és még aznap délután kivette a vakbelemet, ami ugyan nem volt gyulladt, de ha már felnyitott, ne maradjon bent. Egy gonddal kevesebb...”, másik betegünk az alábbiakról számolt be: „... Egyik alkalommal, amikor a kezem és az alkarom volt bedagadva, elmentem a háziorvoshoz, aki adott egy kalcium injekciót. Aztán elküldött az ügyeletes kórházba, ahol szintén adtak injekciót, és a végén kiderítették, hogy törés vagy erős húzóadás okozza a problémát. Megröntgeneztek, de természetesen nem volt törés. Így maradt a másik verzió és begipszelték a karom könyékig. Mivel a duzzanat még nem érte el a tetőpontját, szétfeszítette a gipszet. Nagyon fájdalmas volt.; ...Az egyik alkalommal hasi rohamom volt. Mentő, kórház és ügyeletes orvos, aki vizsgál, kérdez, diagnózist is felállít; csak nem jót. Én már ekkor tapasztalatból tudtam, hogy mi a legcélszerűbb, de nem hallgattak rám. Gyomorröntgen és gipszkása ivása várt rám...” (Hanóságos történetek, 2011.HAE-s betegek által írt antológia).

Az angioödémát sokszor nehéz elkülöníteni a csalánkiütéstől. Fontos különbség, hogy a csalánkiütés a bőr felszíni rétegeit érinti, viszket, bőrpír kíséri, míg az angioödéma a bőr mélyebb rétegeiben, illetve a subcutisban alakul ki és a bőrön kívül érintheti a szubmukózus szöveteket is. Az angioödéma megjelenésénél mindig keresni kell a kísérő tüneteket is, mert olyan súlyos állapotokban is jelentkezhet, mint az anafilaxia, ahol a gyors diagnózis felállítása életet menthet. Az angioödémák között megkülönböztetünk allergiás és bradikinin-mediált angioödémát, melyek klinikai megjelenésükben azonosak, patomechanizmusukban és a kezelésre adott válaszukban azonban különböznek. Az allergiás angioödéma általában rapidan alakul ki, fél-egy napig tart, illetve a szokásos kezelésre (kalcium, antihisztamin, szteroid, tonogén) jól reagál. Ezzel szemben a bradikinin-mediált angioödéma lassan fejlődik ki és általában huzamosabb ideig fennáll (48-72 óra), a szokványos terápiára nem, vagy nem megfelelően reagál. Az angioödémás tünet nem ritka, számos betegségben előfordulhat, mint: cellulitis, diszkoid lupus erythematosus (DLE), vena cava superior szindróma, Grave-Basedow kór, a blepharochalasia, a szisztémás amiloidózis, oro-facialis granulomatosis, mely Crohn betegséggel kapcsolt, illetve az eozinofiliás fascitis. Egyéb ritka betegségek is léteznek, melyeket visszatérő angioödéma jellemez. Ilyenek a Gleich szindróma, Melkersson-Rosenthal szindróma, Clarkson szindróma, NERDS szindróma, autoinflammatorikus szindróma (familiáris mediterrán láz-FMF).

Az angioödéma hátterének tisztázása céljából Központunk az alábbi diagnosztikai tesztek végzi el:

1. vérkép és kémia, gyulladásos paraméterek vizsgálata, máj-, vese- és pajzsmirigy funkcionális vizsgálata, C3 és C4 szintek mérése, IgG, IgM, IgA és összIgE szintek meghatározása, vizelet vizsgálat, széklet féreg, protozoon, baktérium vizsgálata, *Helicobacter pylori* ellenes antitestek kimutatása és góckutatás (mellkas röntgen, fogászati panoráma röntgen, hasi UH, nőgyógyászati, urológiai, fül-orr-gégészeti kivizsgálás). Ezekon kívül érdemes allergia irányában vizsgálni patch tesztel és Prick tesztel: inhalatív és nutritív allergének irányába.
2. ha nem tisztázódott a tünetek háttere: lokális (pl. pajzsmirigy ellenes) és szisztémás autoimmun betegségekre jellemző antitesteket (pl. ANA) mérünk, illetve C1-INH-t, posztinfekciós szerológiát, orrmelléküreg CT-t kérünk, munkahelyi allergénekre patch tesztet végeztetünk, vérből meghatározzuk a szérum speciális IgE-ket, és próbákat végzünk a fizikai hatás indukált anigoödémára.
3. a még mindig tisztázatlan esetekben autológ szérum és plazma bőr próbát végezhetünk, megmérhetjük a szérum triptáz szintet, illetve a C1-INH funkcionális működését, C1-INH ellenes autoantitesteket kereshetünk, illetve genetikai tesztek végezhetünk C1-INH és XII. faktor genetikai eltéréseinek, valamint autoinflammatórikus szindróma jelenlétének kizárására. Bőrbiopszia vizsgálatot és mammográfiás vizsgálatot kezdeményezünk.

2.4.4. Kezelés

A betegség kezelése egyelőre tüneti, a betegséget véglegesen jelen tudásunk szerint nem lehet meggyógyítani. A terápia a már kialakult, akár életveszélyes roham oldásából, illetve a rohamok kialakulásának megelőzéséből áll.

A C1-INH-HAE-s roham terápiaja

Az C1-INH-HAE-s roham terápiajának ismertetésekor fontos kiemelni, hogy minden angioödémás roham kezelést igényel, amennyiben a beteg minden napi tevékenységét akadályozza és az életminőségét rontja. Az életveszélyesrohamok (felső légúti ödéma, akut has tüneteit utánzó bélfal ödéma, urogenitalis traktus ödémája, illetve diffúz ajak- és arcödéma) azonban a beteg súlyos állapota miatt feltétlen sürgős és adekvát kezelést igényel. Gégeödémában a szokásosan adott glukokortikoszteroid, antihisztamin, tonogén hatástalan! A legmegfelelőbb terápia a humán plazmából kivont, vagy rekombináns technikával előállított C1-INH koncentrátum, a kallikrein inhibitor, vagy a bradikinin receptor B2 antagonistá adása. A kallikrein inhibitor kivételével mindegyik gyógyszer törzskönyvezett Európában. A humán plazmából kivont C1-INH koncentrátumból az eddigi klinikai tapasztalataink alapján általában 500 NE (1 ampulla) elegendő a megfelelő terápiás hatás eléréséhez, de a placebo kontrollált vizsgálatok azt igazolták, hogy 20 NE/ tskg a megfelelő adagolás, ezért az új ajánlás már ezt a dózist tartalmazza. A készítmény (Berinert P, CSL Behring GmbH,Marburg) hepatitis B, C vírusra, valamint HIV-re szűrt, liofilizált, tisztított C1-INH kivonat, mely intravénásan alkalmazható, valamint önadagolásra is törzskönyvezett. Terhesek és gyermekek is kaphatják.

Az önadagolás jelentős terhet vesz le az egészségügyről, de ahhoz hogy jól működjön, szükség van az orvos áldozatos munkájára. Központunkban eddig összesen 4 az önadagolás elsajátításához szükséges tanfolyam került megrendezésre, melyeken 3035 beteg vagy hozzátartozó vett részt. A központunkban dolgozó Szilágyi Tamás TDK hallgató a nyomonkövetés során azt találta, hogy 169 roham során 168 esetben végeztek a betegek vagy hozzátartozóik sikeres intravénás adminisztrációt a C1 inhibitor koncentrátummal. Gégeödéma esetén 100%-os volt a sikerráta.



7. ábra. Önadagolás oktatása hereditár angioödémás betegeknek és hozzátartozóiknak.

A rekombináns humán C1-INH Rhucin/Rhuconest (SOBI) 50 NE/tskg dózisban adható, 13 év feletti betegek esetében. A bradikinin receptor B2 antagonistá icatibant (Firazyr, Shire-Jerini) kiszerezése (előretöltött fecskendő) és szubkután alkalmazhatósága egyszerű adagolást tesz lehetővé. Általában egy injekció elegendő a terápiás hatás eléréséhez, valamint önadagolásra is törzkönyvezett, de csak 18 éven felüli betegek alkalmazhatják. Amennyiben a tünetek visszatérnek 6 óra múlva egy második adag is beadható, 24 óra alatt maximum három injekció. Mindkét szer hatékonyan és biztonságosan akadályozza meg az ödéma progresszióját, és néhány órán belül megszünteti a tüneteket és panaszokat. Felső légúti ödéma esetén a beteget a teljes tünetmentességig megfigyelés alatt kell tartani!

Az új terápiás eljárásokat és alkalmazási indikációjukat a 2. táblázatban foglaltam össze. Amennyiben a fenti gyógyszerek nem állnak rendelkezésre, akut életveszélyes esetben

2E friss fagyasztott plazmát (FFP-t) is adhatunk, kiegészítő kezelésként esetleg antifibrinolitikumot. Az FFP adása magában hordozza az alloimmunizáció lehetőségét, illetve különböző, komplement komponenseket (C5a, C3a) is tartalmaz, ezért nem korszerű kezelési mód és csak életveszélyben alkalmazható a megfelelő gyógyszerek hiányában. A gondozott betegeknek ezért mindig rendelkezésükre kell bocsátani megfelelő mennyiségű gyógyszert.

2. táblázat. A herediter angioödémás roham kezelésére elérhető gyógyszerek

A herediter angioödémás roham kezelésére elérhető gyógyszerek					
	Indikáció	Dózis	Megjegyzés	Terhesség	Mellékhatás
C1-INH pótlás					
rhC1-INH					
Ruconest [147, 185]	felnőttek és serdülők (USA) felnőttek (EU) akut kezelése	50 U/kg, max. dózis 4200 U	i.v. adható, USA-ban öninjekcióra törzskönyvezve	B*	fejfájás, hányinger, hasmenés
pdC1-INH					
Berinert [41, 42]	bármely életkorban akut kezelésre (EU és USA)	20 U/kg	i.v. adható, öninjekcióra törzskönyvezve	C*	fejfájás, hányinger, ízérzés változása
Cinryze [186, 187]	rutin prophylaxis serülőkben és felnőttekben (USA) akut kezelés, prophylaxis (EU)	1000U	i.v. adható, öninjekcióra törzskönyvezve	C*	fejfájás, hányinger, kivörösödés hányás
Bradykinin B ₂ receptor blokkoló					
Firazyr [9, 121, 124]	felnőttek akut kezelés	30 mg, kétszer ismételh ető	s.c. adható, öninjekcióra törzskönyvezve	C*	helyi reakció, ismételt roham
Kallikrein inhibitor					
Kalbitor [34, 156]	12 évnél idősebb betegek akut kezelése	30 mg	i.v. adható, anaphylaxia- veszély [#]	C*	fejfájás, hányinger, hasmenés
C1-INH: C1 inhibitor, *-ajánlás erőssége, #-EU-ban nincs törzskönyvezve					

Megelőzés

Életmód tanácsadás

Az ödémás roham megelőzése érdekében a betegeket életmódtanácsokkal kell ellátni, hiszen léteznek olyan események, amelyek roham kialakulására fokozott valószínűséggel járnak. Mivel a betegek egy része említi, hogy a fizikai megterhelés rohamot okoz nála, ezért erős testi igénybevétel káros is lehet. Továbbá a trauma is emelkedettebb kockázattal jár, ezért a küzdősportok kerülését mindenképpen javasoljuk. Hangsúlyozni szeretném, hogy az életmód tanácsadás anekdotikus alapokon nyugszik, a kiváltó tényezőket összefogva még nem vizsgálták.

Gyógyszeres terápia

A profilaktikus kezelésben megkülönböztettünk hosszú- és rövid távú profilaxist.

A hosszú távú profilaxist alkalmazunk akkor, ha a beteg anamnézisében súlyos, életet veszélyeztető rohamok szerepelnek, vagy ha az ödémás epizódok gyakran (havonta legalább egy alkalommal) jelentkeznek. Antifibrinolitikumok (epszilon-aminokapronsav, tranexámsav) és attenuált androgének (danazol, oxandrolon és stanazolol) adhatók. A nem kívánatos gyógyszer mellékhatások elkerülése érdekében a minimális hatékony dózist ajánlatos alkalmazni, és a folyamatos gyógyszeres kezelés mellett időszakosan laboratóriumi (vérkép, májenzimek, CK, vizelet) és hasi ultrahang vizsgálatokat kell végezni. Amennyiben a beteg nem tolerálja a fenti gyógyszereket, illetve azok hatástalannak bizonyulnak, akkor C1-INH koncentrátum adható heti 2x1000-1500 NE. Jelenleg a nanofiltrált humán C1-INH koncentrátum, Cinryze, (Shire USA) törzskönyvezett profilaxisra, off-label adható azonban más készítmény is.

Rövid távú profilaxisban kell részesíteni a beteget, amikor a fej-, nyak területén végzett műtét, illetve diagnosztikus beavatkozás előtt áll. Ebben az esetben a műtét előtt, és azt követően 4-5 napig 10 mg/kg/nap maximum 600 mg/nap danazol, adása javasolt, és a beavatkozás alatt biztosítani kell, hogy a C1-INH koncentrátum elérhető legyen. Nagyobb szöveti traumával járó fej-nyaksebészeti műtétek, illetve hosszabb intubáció előtt 1 órával 500-1000 NE C1-INH koncentrátum profilaktikus alkalmazása ajánlott.

Beteg gondozás

Minden HAE-s és szerzett C1-INH hiányban szenvedő beteget (tekintettel arra, hogy ritka, az orvosok körében is kevésbé ismert betegségről van szó) el kell látni egy többnyelvű betegájékoztatóval, amely tartalmazza a kórkép rövid leírását és a kezelés alapvető tudnivalóit, valamint kezelőorvos elérhetőségét. Ezen kívül a betegek betegnaplót is kapnak (8. ábra.).

Útmutató a napló kitöltéséhez:

2016. JÚLIUS

Az ödéma helye
Az ödéma súlyossága
A roham kezdetének időpontja
Gyógyszer neve
Gyógyszer adagja
A gyógyszer beadás időpontjai
Öninjekciózás
A roham végének időpontja
További lemejtelt kezelés során alkalmazott gyógyszer
Kórházi kezelés
Munkából való kiesés/iskolai hiányzás
Kiváltó tényező(k)

#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
P																
Sz																
V																
H																
K																
Sz																
Cs																
P																
Sz																
H																
K																
Sz																
Cs																
P																
Sz																

*Egyik nem akadályozza a mindennapos cselekvésben Közepesen súlyos, mindennapos tevékenység nehézség Súlyos, mindennapos tevékenység lehetetlen

2016. JÚLIUS

Az ödéma helye
Az ödéma súlyossága
A roham kezdetének időpontja
Gyógyszer neve
Gyógyszer adagja
A gyógyszer beadás időpontjai
Öninjekciózás
A roham végének időpontja
További lemejtelt kezelés során alkalmazott gyógyszer
Kórházi kezelés
Munkából való kiesés/iskolai hiányzás
Kiváltó tényező(k)

#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
P																
Sz																
V																
H																
K																
Sz																
Cs																
P																
Sz																
H																
K																
Sz																
Cs																
P																
Sz																

*Egyik nem akadályozza a mindennapos cselekvésben Közepesen súlyos, mindennapos tevékenység nehézség Súlyos, mindennapos tevékenység lehetetlen

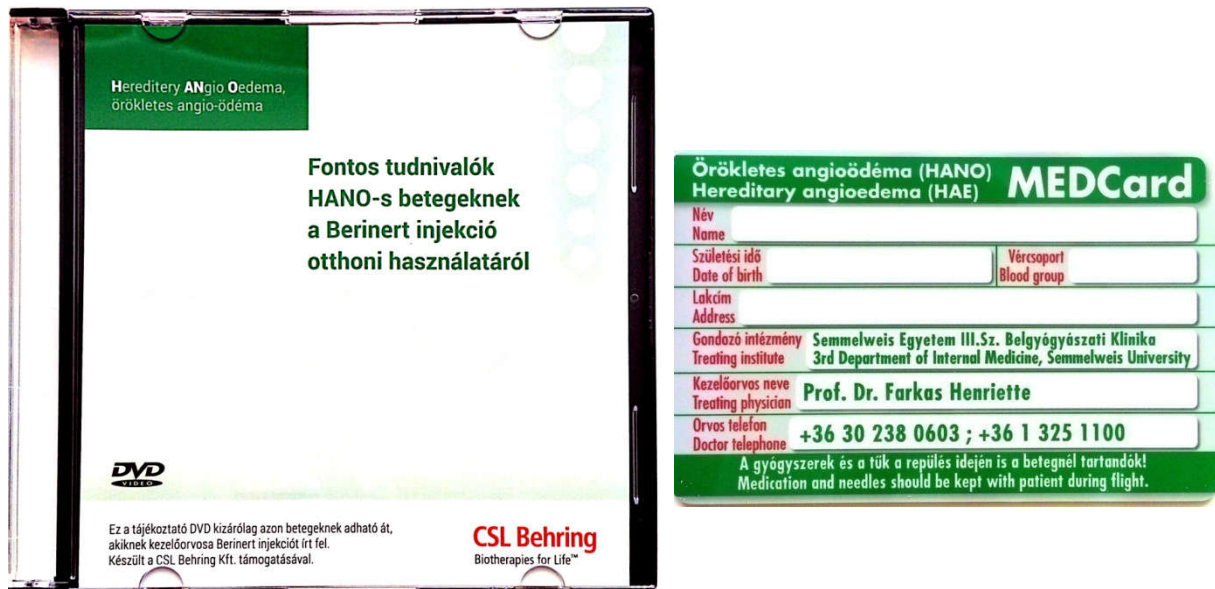
8. ábra. Betegnapló hereditár angioödémás betegekre szabva, a képeken a kitöltési útmutató és egy kitöltött betegnapló látható

A tünetek pontos regisztrálása a betegnaplóban a megfelelő gyógyszeres kezelés kialakításában nyújt segítséget. Mivel az akut kezelésre alkalmazott gyógyszerek drágák ezért biztosítani kell, hogy a regisztrált C1-INH hiányos betegek térítésmentesen jussanak hozzá az életmentő kezeléshez. Javasolt a C1-INH koncentrátumból 2x20NE/tskg-ot és/vagy bradikinin receptor B2 antagonistá icatibantból kettő előretöltött fecskendő kiadni a betegeknek, amelyet otthonában tarthat, illetve magával vihet, így az bármikor, bárhol szükség esetén ambuláns, vagy kórházi ellátás keretében beadható. Sajnos ezidáig Magyarországon a szubkután adható icatibant injekció nem finanszírozott az Országos Egészségpénztár által. Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy figyelje a gyógyszer lejáratát, hogy a csere még a lejárat előtt megtörténhessen.

A C1-INH hiányos betegek gondozása, adataik regisztrálása (az országos C1-INH Deficiencia Regiszterben) hazánkban centralizáltan, a Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő Országos Angioödéma Központban történik. A Központ a következő szervezeti egységekből épül fel: szakambulancia, felnőtt beteg kórházi háttér, komplement- és genetikai laboratórium (Semmelweis Egyetem III. számú Belgyógyászati Klinika, Füst György Komplementdiagnosztikai Laboratórium, Kutatólaboratórium Molekuláris Diagnosztika), gyermekek akut kezelésére fekvőbeteg háttér (Fővárosi Önkormányzat Heim Pál-Madarász utcai Kórház és Rendelőintézet), és HAE Betegszervezet. A korrekt diagnosztika és a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett, a gondozás magában foglalja az időszakos (évenkénti, szükség szerint gyakoribb) laboratóriumi- és hasi ultrahang vizsgálatok elvégzését, valamint az alkalmazott terápia mellett jelentkező tünetek illetve a gyógyszer esetleges mellékhatásainak regisztrálását, a betegek felvilágosítását és életmódbeli tanácsokkal való ellátását. A fenti ajánlás a 2010-ben elfogadott nemzetközi szakmai ajánlások figyelembe vételével történt, amelynek a kialakításában a hazai Angioödéma Központ szakemberei aktívan részt vettek.

Napjainkban a bizonyítékon alapuló orvoslás és a nemzetközi irányelvek követésének trendje, valamint a betegbiztonság megköveteli a fentieket. Amiért a Központ kimagasló teljesítményt tud nyújtani nemzetközileg az a minimum feltételeken messze túlmutató beteggondozás. A betegeket ellátjuk egy számukra készült, tájékoztató DVD-vel (9.ábra.), melyen a legfontosabb dolgok találhatóak a betegségről és kezeléséről, a DVD-

n bemutatásra kerül nemcsak a szakambulancia, hanem a betegszervezet is. Kihasználva a modern technológia vívmányait a beteg számára bármikor elérhetővé válik a pontos és tudományos információ. Emellett minden HAE-s és szerzett C1-INH hiányban szenvedő beteget ellátunk nyomtatott, többnyelvű betegtájékoztatóval (tekintettel arra, hogy ritka, az orvosok körében is kevésbé ismert betegségről van szó), amely tartalmazza a kórkép rövid leírását és a kezelés alapvető tudnivalóit, valamint kezelőorvos elérhetőségét. Korábban ez egy leporellószerűen összehajtható kartonpapír volt (7 nyelvű) részletes, azt is megtartották a betegek de nemrég plasztik kártyát készítettünk a betegeknek, mely hordható a pénztárcában, praktikusabb, a modern igényekhez igazodó, sürgősségi esetekben életmentő lehet (9.ábra).



9. ábra. Betegtájékoztató DVD és az új kétnyelvű plasztikkártya.

A betegség tehát a genetikai vizsgálatok révén jól körülhatárolt, és ismertek a tünetek megjelenési formái is, de a roham kialakulásának specifikus mozzanatait még nem határozták meg. A HAE-s roham kialakulásához feltehetőleg számos út vezethet, melyek egymással kölcsönhatásban vannak és így hozzák létre a vaszkuláris permeabilitás fokozódás révén a szubkután és szubmukózos ödémákat. A HAE munkacsoport tagjaként a fő érdeklődési köröm a HAE-s rohamok vizsgálata volt, azon belül is a rohamok kialakulásában szerepet játszó ún. kiváltótényezők kutatása.

2.5. A herediter angioödémás roham ismert kiváltó tényezői

A rohamok kialakulásának időpontja általában kiszámíthatatlan, bár a klinikai és a betegek saját megfigyelései alapján bizonyos kiváltó tényezőknek szerepük lehet keletkezésükben. A kiváltó tényezők felismerése kiemelten fontos, mivel a primer prevenció -azaz a kiváltó tényezők elkerülése- az esetek egy részében lehetséges. A kiváltó tényezők rohamban betöltött szerepének megismerésével közelebb juthatunk a rohamok keletkezésének megértéséhez. A C1-INH-HAE-ről szóló összefoglalók a kiváltó tényezőket megemlítik, azonban átfogó vizsgálat még nem készült velük kapcsolatban. Vizsgálatunkkal a kiváltó tényezők megértéséhez szeretnénk volna közelebb jutni, mivel a legfontosabb kérdés, hogy kinek, mikor és hol lesz rohama, továbbra is tisztázatlan. Ez a bizonytalanság hatással van a betegek mindennapjaira, az életminőségére. A betegek egy része nem vállalhat akármilyen munkát, sokan emiatt munkanélküliek[27], a betegek egy része kerüli a testmozgást, illetve állandó félelemben él. Tapasztalati megfigyelések alapján sok olyan eseményt regisztráltak mind a betegek, mind a betegekkel foglalkozó orvosok, amelyek emelkedett kockázattal járnak a C1-INH-HAE-s roham kialakulásában. Ilyen esemény lehet a fizikai megterhelés, mechanikai trauma, stressz, fertőzés, menstruáció, terhesség, orális fogamzásgátlók, orvosi beavatkozások, időjárás változás, egyes gyógyszerek[16, 21, 48, 60, 70, 177]. Sok eseményről kiderült, milyen úton vezet rohamhoz. A fenti események olyan faktorok, melyekkel a mindennapokban számolni kell, mégsem jellemző, hogy a betegeknek minden nap rohamuk lenne.

Vizsgálatunkkal átfogó képet szeretnénk volna kapni a kiváltó tényezőkről éppúgy, mint a rohamok eloszlásáról. Így lehetőség adódik arra, hogy hosszmetzeti képet nyerjünk a rohamok dinamikájáról. A kiváltó tényezők általános elemzése után, egy-egy kiváltó tényező szerepét külön is vizsgáltunk.

Mivel a későbbiekben részletezett, trigger faktorokat feltérképező vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a pszichés stressz a leggyakoribb ödémát indukáló tényező, ezért részletes kutatást kezdeményeztünk ezen lehetséges trigger faktor vizsgálatára. Egy potenciálisan életveszélyes állapotot is létrehozó krónikus betegség nagy pszichés terhet ró a betegre, ezért vizsgálatunk során arra is kíváncsiak voltunk, hogy mennyire stresszesek a betegek, illetve milyen a stresszhez kapcsolódó megküzdési képességük, azaz hogyan

veszik fel a harcot a stressz helyzetekkel. A kutatás kollaborációban készült el a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Genetika Laboratóriumával. A közös munka másik vezetője Dr. Nagy Zsolt PhD hallgató volt.

A krónikus stressz állapot, mint általános betegségkockázat számos betegség kialakulásának valószínűségét növelheti, továbbá a már kialakult betegség lefolyására is hatással lehet[38, 128, 133, 144]. A krónikus stressz a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyt aktiválhatja, melynek következtében megemelkedik a glükokortikoidok (GC) szintje a szervezetben. Az emelkedett GC szint számos betegséggel áll kapcsolatban, úgymint a glükóz intoleranciával, magas vérnyomással, hypertrigliceridaemiával. A GC-ok főként cytoplazmatikus GC receptoraikon keresztül gyakorolják különféle hatásaikat, mely receptorok testszerte expresszálódnak számos különböző szövet és sejttípuson.

A glükokortikoid receptor (GR) a magi receptorcsalád tagja. Két fontos izoformája ismert, úgymint a funkcionálisan aktív GR α és a GR β , mely negatív hatást fejt ki a GR α aktivitására. Számos tanulmány vetette fel a GR polimorfizmusok és különböző betegségek kapcsolatát[125]. A polimorf allél jelenléte megváltozott glükokortikoid érzékenységhez vezethet, ezáltal befolyásolva a betegségek kialakulását vagy lefolyását. A glükokortikoid receptorok több polimorfizmusa ismert, de közülök csak néhánynak van klinikai vagy funkcionális jelentősége. A vizsgálatunkban a GR gén három különböző SNP-át (single nucleotide polymorphism) vizsgáltunk, név szerint a BclI-t, a N363S-t és a 9 β -t.

A BclI(rs41423247) egy restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (RFLP), mely egy intronikus region (C/G) nukleotid szubsztitúció eredménye. Ez a polimorfizmus megnövekedett glükokortikoid érzékenységet eredményez és összefüggést találtak jelenlétében a hasi elhízással, a testtömeggel (BMI), csökkent insulin érzékenységgel és dyslipidémiával[75, 79]. A BclI hordozó státusz előnytelen hatással bír idős emberekben és Cushing szindrómában szenvedő betegekben a csontanyagcserére[169, 176]. A BclI jelenléte befolyásolhatja egyes betegségek kimenetelét, mint például az esemény mentes túlélés idejét akut limfoblastos leukémiában szenvedő gyermekekben [67], illetve Graves-Basedow oftalmopátiában a polimorfizmust hordozók körében enyhébbek a szemtünetek [25]. A polimorfizmus jelenléte szerepet játszhat terhésekben a HELLP

(Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) szindróma kialakulásában[11]. Hatással van emellett a központi idegrendszerre, kapcsolatba hozták hangulatzavarokkal és a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely érzékenységével is [54, 160].

A N363S polimorfizmus(rs56149945) egy, a második exonban bekövetkező csere (aszparagin/szerin) miatt jön létre, és megnövekedett glükokortikoid szenzitivitással hozták összefüggésbe [94]. A polimorfizmus jelenléte kapcsolatban állhat a megnövekedett BMI-vel [56, 117]. Emellett ellentmondásos eredmények születtek a hordozó status és különböző autoimmunebetegségek között[125]. Kongenitális Adrenalis hypoplasiában (CAH) szenvedő betegek körében a genitális virilizációs tünetek enyhébben jelentkeznek, mely azzal magyarázható, hogy az érzékenyebb glükokortikoid receptor kompenzatorikusan működik a különben károsodott kortizol termelésben [120].A polimorfizmus jelenléte aktív szerepet játszhat a bilaterális mellékvese adenomák kialakulásában [123].

A 9 β polimorfizmus (rs6198) a glükokortikoid receptor 3'UTR régiójában helyezkedik el. A (A/G) nukleotid szubsztitúció destabilizálja a képződő mRNS-t, mely a GR β hasadási variánsát eredményezi [55]. A megváltozott GR α/β arány relative glükokortikoid rezisztenciához vezethet és emellett befolyásolhatja az immunrendszer működését is, mely autoimmune betegségek kialakulását eredményezheti a polimorfizmust hordozó egyéneknél[125]. Ezt a teóriát erősítette meg a mutáns allél gyakoribb előfordulása rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében [175]. A 9 β gyulladáshoz vezető folyamatokban betöltött szerepe fontos lehet a kardiovaszkuláris rizikó kialakulásában is. A 9 β SNP előfordulása kevésbé gyakori bipoláris zavarokban és jelenlétében a manias epizódok is ritkábbak, de depressziós zavarokra hajlamosít [161, 170].

Célunk ebben a vizsgálatban az érzelmi stressz ödémás rohamot kiváltó szerepének vizsgálata volt, valamint a HAE-s populációban a GR polimorfizmusok jelenlétének kimutatása, illetve a polimorfizmusok a betegség súlyosságában, rohamok gyakoriságában betöltött szerepének megfigyelése. Emellett arra is kíváncsiak voltunk, hogy a normál populációhoz, illetve egy nagyon hasonló betegcsoporthoz képest mennyire élik meg stresszesnek az életüket és a stresszel hogyan képesek megbirkózni.

A pszichés stressz mellett egy másik nagyon fontos kiváltó tényező a különböző fertőzések szerepe. A felső légúti fertőzések szerepe kézenfekvőnek tűnhet, mivel felső légúti ödémát okozhat, bár vizsgálat eddig nem történt ezzel kapcsolatban. Azonban a *Helicobacter pylori* fertőzés ödémát kiváltó szerepe korábban bizonyításra került munkacsoportunk által [177]. Az egyik leggyakoribb fertőzések, a húgyúti fertőzések szerepét azonban még nem vizsgálták. A húgyúti fertőzések az egyik leggyakoribb fertőzések, melyek így jelentős anyagi terhet rónak az egészségügyre. A nők életében legalább egyszer előfordul húgyúti fertőzés [69]. Húgyúti kórokozók tünetmentes kolonizációja szintén gyakori (tünetmentes bakteriuria). A jelenleg hatályos európai irányelvek alapján a tünetmentes bakteriuria kezelése csak akkor szükséges, ha bizonyítottan előnyös a beteg számára[81].

Az irodalmat áttekintve egyetlen tanulmány találtunk a vizeletparaméterekkel kapcsolatban hereditár angioödémában. Ebben a tanulmányban 69 danazol hosszútávú profilaxisként szedő betegnél vizsgálták a hematuria előfordulását. A danazol medián dózisa 400 mg volt. A danazol még napjainkban is az egyik leggyakrabban használt gyógyszer hosszútávú profilaxisban, főként a súlyos betegekben. A vizsgálat eredményei alapján a hereditár angioödéma és a danazol együttesen indítják el és tartják fenn a hematuriat a betegekben. A tanulmány során cystoscopiat végeztek, melynek során szövettani mintavétel is történt. A szövettani eredmény submucosus neovascularizációt, telangiectasiát és erythemat mutatott ki. Súlyos esetekben aktív vérzés és fekélyképződés is leírásra került[6].

Vizsgálatunk célja a vizeletüledék paraméterek vizsgálata és az eltérések esetlegesen C1-INH-HAE-ban ödémát kiváltó szerepének tisztázása volt.

Régóta ismert, hogy a különböző orvosi beavatkozásoknak ödéma kiváltó szerepe lehet, ezért elvégzésük előtt rövid távú megelőző kezelés indokolt. Az orvosi műtéti (pl. fogászati beavatkozás, bármilyen műtét) vagy diagnosztikus beavatkozások (pl. gyomor-, végbéltükrözés, laryngo-bronchoszkópia) szöveti traumával járnak, ez magyarázza rohamot okozó képességüket. A megelőzés történhet antifibrinolitikumokkal, attenuált androgénnel vagy C1-INH koncentráttal. Amennyiben a fentiek nem érhetőek el úgy friss fagyasztott plazma adása lehet szükséges [24, 80, 98]. Bár az eddig publikált konszenzus dokumentumok mindegyike a

rövid távú profilaxist magába foglalja, az irodalmat áttekintve csupán esetismertetések és alacsony elemszámú klinikai vizsgálatok alapján fogalmazódtak meg azok. Az egyetlen nagyobb elemszámú vizsgálat is csak a fogászati beavatkozások kapcsán végzett rövid távú profilaxist elemezte [16].

Vizsgálatainkban a rövid távú profilaxis hatékonyságát és biztonságosságát mértük fel az orvosi beavatkozások kapcsán, összehasonlítva a C1-INH-HAE diagnózisának felállítása előtt előforduló beavatkozás kapcsán kialakult rohamok számát, a diagnózis felállítása utáni, és így rövid távú profilaxisban végzett beavatkozások után jelentkező rohamok számával.

3. CÉLKITŰZÉSEK

A hereditár angioödéma munkacsoport tagjaként számos vizsgálatban részt vettem, illetve számos vizsgálatot kezdeményeztem. A vizsgálatok szerteágazóak voltak, de egy részüket összekötötte közös motívumként a kiváltó tényezők szerepének vizsgálata. Doktori értekezésemben ezen munkákat fűztem össze. A szigorú formai megkötések megkövetelték a munkadolgozat tagoltságát, mely miatt a követhetőség nehézkes lehet. Ennek feloldásaként az egyes fejezetek elé rövid összefoglalókat illesztettem, melyek javítják az átláthatóságot.

Az egyes munkák célkitűzései az alábbiak voltak:

3.1. A Kiváltó tényezők szerepének általános vizsgálata

Célunk a hereditár angioödémában előforduló kiváltó tényezők szisztematikus és átfogó vizsgálata volt. Ennek megfelelően vizsgálatunk egy hosszú követési időszakból álló hosszmetzeti képet adó részre és egy prospektív, az egyes leggyakoribb kiváltó tényezőket vizsgáló szakaszra irányult. A kiváltó tényezők ismerete révén közelebb juthatunk a C1-INH-HAE patomechanizmusának megértéséhez és az egyénre szabott terápiához, illetve tanácsadáshoz.

3.2. A stressz rohamot kiváltó szerepének vizsgálat

Mivel az előző pontban leírt vizsgálatban azt találtuk, hogy a leggyakoribb kiváltó tényező a pszichés stressz volt, ezért célul tűztük ki a stressz rohamban betöltött szerepének vizsgálatát. A stressz szerepét háromféle megközelítésből kívántuk vizsgálni. Elsőként kérdőívvel szeretnénk volna felmérni a megélt stresszt és az azzal való megküzdési képességet. Ezt követően az egyik stresszhormont, a kortizol szintjét mértük rohamban és rohamon kívüli időszakban, majd a stressz választ befolyásoló glükokortikoid receptor polimorfizmusokat vizsgáltuk.

3.3. Húgyúti fertőzések rohamban betöltött szerepének vizsgálata

Korábban munkacsoportunk részletesen foglalkozott a *Helicobacter pylori* fertőzés rohamot indukáló szerepével. Ezen fertőzésről bebizonyosodott, hogy szignifikánsan növeli a rohamszámot. Ennek analógiájára terveztük vizsgálni a húgyúti fertőzések jelenlétének szerepét hereidter angioödémában. A vizsgálat első fázisaként retrospektív vizsgálat révén szeretnénk volna választ kapni arra a kérdésre, hogy húgyúti fertőzés jelenlétében gyakrabban fordulnak-e elő rohamok.

3.4. A rövid távú profilaxis hatékonyságaherediter angioödémás rohamban.

A leginkább elfogadott kiváltó tényezők a különböző diagnosztikai vagy gyógyítási céllal végzett orvosi beavatkozások. Régi megfigyelés, hogy nagy valószínűséggel roham követi őket, így megelőző kezelésük mindenképpen szükséges. Ennek ellenére csak kevés vizsgálat történt velük kapcsolatban, mely vizsgálatok fogászati beavatkozásokra vagy esetriportokra korlátozódtak. Vizsgálatunk célja a rövid távú profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának elemzése volt orvosi beavatkozások kapcsán.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Kiváltó tényezők átfogó vizsgálata herediter angioneurotikus ödémás rohamban

4.1.1. A kiváltó tényezők általános vizsgálata

Vizsgálatunk első szakaszában 140 genetikailag és komplement vizsgálatokkal igazolt C1-INH hiányos herediter angioödémában szenvedő beteg vizsgálatát kezdtük meg 2004-ben, az adatokat a 2010-es év lezárása után elemeztük, így 7 év anyaga állt rendelkezésünkre. Minden betegünk kapott a betegségről, és annak jellemzőiről, így a kiváltó tényezőkről is részletes felvilágosítást a diagnózist követően. Az éves, rendszeres vizitek és betegtalálkozók alkalmával a betegek oktatására nagy hangsúlyt fektettünk. A betegeink a 7 év során standardizált betegnaplót vezettek, és ezek alapján készült a felmérésünk. A rendelkezésre álló betegnaplók alapján 92 beteget vontunk be a részletes vizsgálatba (a tünetes betegek 68 %-a), ezen betegek esetében volt a betegnapló vezetése rendszeres, így egy magas compliance-ű csoportot kaptunk. A betegnaplóban feljegyzésre került a roham dátuma, lokalizációja, a kapott kezelés és ha beteg meg tudta nevezni, a kiváltó tényező is. A 92 beteg (56 nő, 36 férfi) átlagéletkora 38,35 év volt, közülük 11 nem töltötte be a 18. életévét 2010 végéig.

A 7 év során betegeink 3176 rohamot jegyeztek fel, ennek a 3176 rohamnak vizsgáltuk a különböző megoszlását (évszaki és havi) és jellemzőit (lokalizáció, kiváltó tényezők) statisztikai módszerekkel.

4.1.2. A kiváltó tényezők prospektív vizsgálata

Vizsgálatunk második szakaszában 27 C1-INH-HAE-s beteg vett részt, akiket megkértünk, hogy betegnaplójukban a kiváltó tényezők rovatot minden nap vezessék, függetlenül attól, hogy volt-e rohamuk vagy sem. Ez azt jelentette, hogy minden nap feljegyzésre került, hogy történt-e velük olyan esemény, amely roham kialakulására –a megfigyelések alapján- nagyobb kockázattal jár. A lehetséges kiváltó tényezőkről listát is adtunk nekik ezalkalommal. A 27 beteg a betegnaplóját 2010 júniusa és decembere között vezette, így 7 hónap adatait vizsgáltuk. A betegek összesen 652 potenciálisan rohamot okozó tényezőt tudtak megnevezni és 243 rohamot regisztráltak.

4.1.3. Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseinket GraphPad Prism 4.0 szoftverrel végeztük (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, www.graphpad.com). Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk a különbségek megállapítására a kiváltó tényezők megoszlásában a különböző ödéma lokalizációkban. Az évközi eloszlás vizsgálatára először áttekintésképpen összegeztük évszakok szerint a rohamokat. Az évszakok megfelelnek a mérsékelt égövi éghajlatban tapasztalt felosztásnak. Ezt követően a havi eloszlást is vizsgáltuk 2004 és 2010 között. Mivel a betegek naplótöltési magatartása vélhetően különbözik, ezért súlyozott átlagokkal számoltunk. Ennek alapján meghatároztuk az átlagosan előforduló rohamszámot és azokat a hónapokat, amelyekben a rohamszám ennél magasabb volt a 7 év során. Vizsgálatunk során a $p < 0,05$ -t vettük szignifikáns eltérésnek.

4.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

4.2.1. Betegek

Hereditár angioödéma csoport: A csoport tagjai a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájához tartozó Országos Angioödéma Központjában kerültek diagnosztizálásra és itt is vettek részt a rendszeres kontroll vizsgálatokon. A betegekben a C1-INH-HAE a jelenleg érvényben lévő protokollok alapján lett bizonyítva, mely magába foglalja a klinikai tüneteket és a laboratóriumi eredményeket is (pozitív családi anamnézis, angioödéma jelenléte, csökkentfunkcionális C1-INH szint, alacsony C4 szint és normális C1q szint).

Angioödéma csoport: Ebbe a csoportba olyan betegeket válogattunk be, akiknek visszatérő angioödémás epizódjaik miatt keresték fel Központunkat és akiknél a kivizsgálás során negatív családi anamnézis mellett, normál C4, C1q és C1-INH koncentrációt, valamint funkcionális C1-INH szinteket találtunk.

Egészséges kontrollcsoport: Ezen csoport tagjai menedzserszűrés során kerültek kiválasztásra és önkéntes módon vállalkoztak a vizsgálatban való részvételre részletes tájékoztatás és beleegyezőnyilatkozat aláírását követően. A C1-INH deficiencia az ő esetükben kizárásra került complement diagnosztikai eljárásokkal, anamnézisükben angioödéma nem szerepelt.

4.2.2. Stresszre adott válasz vizsgálata

A betegek által tapasztalt stresszre adott választ a Rahe féle Brief Stress and Coping Inventory kérdőívvel mértük fel[146]. A Rahe féle Brief Stress and Coping Inventory alapján a vizsgált személyeket különböző kategóriákba lehet sorolni a tapasztalt stressz és az arra adott megküzdési (coping) válasz alapján. Ennek alapján 4 kategóriát lehet megkülönböztetni A kérdőívet 43 C1-INH-HAE-ban szenvedő (átlag életkor: 38, SD: 16.87 év; 22 nő és 21 férfi), 18 angioödémás tüneteket mutató de nem C1-INH hiány okozta örökletes angioödémában szenvedő beteg (átlag életkor: 48, SD: 19.56 év, 15 nő és 3 férfi) és 13 egészséges egyén (átlag életkor: 37, SD: 17,34 év, 7 nő és 6 férfi) töltötte ki. Az eredmények összehasonlításához Kruskal Wallis tesztet használtunk.

4.2.3. Genotipizálás

139 C1-INH-HAE-ban szenvedő beteget genotipizáltunk (átlag életkor 38.99, SD: 17.0 év, 76 nő és 63 férfi). 160 egészséges magyar alkotta a kontrollcsoportot a glükokortikoid receptor génben előforduló SNP-k előfordulásának összehasonlítására. A teljes genomikus DNS-t perifériás vérből izoláltuk egy a kereskedelmi forgalomban elérhető DNS izolációs kittel (QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen)) a gyártó ajánlásai alapján. A BclI és a N363S polimorfizmusok allélspecifikus polimeráz láncreakció (PCR) révén kerültek detektálásra korábban leírtak szerint [77, 169].

Az A3669G polimorfizmus TaqMan SNP Assay (C_8951023_10) (Applied Biosystems, LifeTechnologies) segítségével real-time PCR (7500 Fast PCR System, Applied Biosystems, LifeTechnologies) által került elvégzésre, a gyártó útmutatása alapján.

Megvizsgáltuk az egyes polimorfizmusok esetében, hogy van-e összefüggés a betegség súlyosságát jellemző paraméterek és a polimorfizmusok jelenléte között. Ezek a paraméterek az alábbiak voltak: az első angioödémás roham időpontja (év), rohamgyakoriság (az elmúlt 10 évben előforduló rohamok száma osztva 10), hosszútávú profilaxisra szoruló betegek, C1-INH-koncentrátum kezelést igénylő rohamok száma (C1-INH felhasználás az elmúlt 10 évben osztva 10-zel). A vizsgálatunkban a polimorfizmusokkal kapcsolatban egyéb metabolikus tényezőket is megvizsgáltunk, melyek az irodalmi adatok alapján kapcsolatban lehetnek a hordozási státusszal.

4.2.4. Kortizol szintek és komplement szintek mérése

A kortizol és komplement vizsgálatokhoz a mintákat vérvétel során gyűjtöttük a betegektől. Amennyiben az angioödémás epizód súlyossága vagy megjelenésének helye kórházi ellátást igényel, a betegek egy része (n=36, földrajzi közelség miatt Budapest és környéke) a Semmelweis Egyetem III.Számú Belgyógyászati Klinikáján jelentkezett. A vérvételre ellátásuk során került sor. Ugyanez betegek éhomi vérvételére az Országos Angioödéma Központban került sor reggel 8 és 11 óra között. A vérminták levétele a könyökhajlat vénáiból származott. A kortizolszintek és komplementaktivációs termékek vizsgálatához EDTA-val alvadásgátolt vérmintákat gyűjtöttünk. A plazmát a vérvételtől számított 1 órán belül centrifugálással elválasztottuk, aliquotokba osztottuk, és -70°C-on tároltuk a mérésekig. A plazma totál kortizol szintjei elektrokemoluminescens immuno metrikus assay (ElecsysImmunoanalyser System, Roche) segítségével kerültek meghatározásra. A funkcionális C1-inhibitor szinteket immunoenzimatikus assay kit (MicroVue C1-Inhibitor Enzyme Immunoassay kit, Quidel, USA) segítségével mértük a gyártó útmutatása szerint. Az első lépés során a standardokat, a kontrollokat, és a szérum mintákat biotinilált, aktivált C1s-sel inkubáltuk, 30 percig, szobahőmérsékleten (az inkubálás során a mintában lévő funkcionálisan aktív C1-INH az aktivált, biotinilált C1s-hez kötődve komplexeket képez). A második lépésben az előkezelt mintákat avidinnel fedett mikrotitráló lemezen inkubáltuk 10 percig, szobahőmérsékleten, így a mintákból a biotinilált C1s-sel alkotott komplexek kikötődnek a lemezre. Az aspecifikus kötődés kiküszöbölésére a lemezeket ötször mostuk, majd kecskében termelt, tormaperoxidázzal jelölt anti-humán-C1-INH ellenanyaggal inkubáltuk, 1 órán át, szobahőmérsékleten. A mosási lépéseket követően kromogénikus enzim-szubsztrátot alkalmaztunk, majd a színreakciót oxálsav oldattal állítottuk le. Az optikai denzitást – amely arányos a mintákban lévő funkcionális C1-INH koncentrációjával - 405 nm-en határoztuk meg.

4.2.5. Statisztikai elemzés

A C1-INH hiányos HAE-s és egészséges egyedek glükokortikoid receptor polimorfizmusában található allélfrekvenciákat Pearson χ^2 vagy Fisher féle próbával hasonlítottuk össze. A Hardy-Weinberg törvény minden polimorfizmus esetén kiszámolásra került. A polimorfizmusok karrierstátusza valamint a klinikai adatok és

hormonális értékek összehasonlítása ANOVA módszer, Kruskal Wallis vagy t próba használatával került leírásra. Nemek között is megvizsgáltuk az esetleges összefüggést. Statisztikai power analízist is végeztünk egy online elérhető szoftver segítségével (<https://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/toolkitcalculators/statisticalpowercalculators.aspx>). A 80% feletti statisztikai erőt és a $p < 0,05$ alatti értékét vettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.3. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata herediter angioödémás betegek körében

4.3.1. Betegek

A vizsgálatban 139 (81 nő és 58 férfi) tünetes C1-INH-HAE-s beteg kórelőzményét és vizeletüledék paramétereit vizsgáltuk retrospektíven. Elemzés céljára összesen 1288 vizelet üledékvizsgálat eredménye (vizeletben található fehérvérsejtszám, vörösvértestszám, mikroorganizmus szám) állt rendelkezésre, melyek az éves kontroll vizitek során kerültek gyűjtésre. A minták 1986 és 2014 között kerültek vizsgálatra, a betegek átlagos követési időszaka 9 év volt (minimum 2 év, maximum 30 év). A betegeket felvilágosítottuk a középsugaras mintavétel technikájáról, a kötelező higiénés rendszabályokról. Mintavételi eszközként tiszta (de nem steril) műanyag poharat alkalmaztunk. A mintaadás helyszínén a laboratóriumban a minták 1 órán belül feldolgozásra kerültek. A fehérvérsejtek, vörösvértestek, mikroorganizmusok kimutatása centrifugálást követően történt 400-szoros nagyítás mellett. Pyuria látóterenként legalább 10 fehérvérsejt esetén került leírásra. Mikroszkópos hematuriát jelentett 3 vagy annál több vörösvértest jelenléte látóterenként. Azon női betegek mintái, akiknek a vizsgálat időpontja menstruációs ciklusuk idejére esett, kizárásra kerültek. Bacteriuriának vettük amennyiben a vizelet üledékben baktérium került leírásra, kivéve, ha a leírásban 1-1 baktérium "látóterenként" szerepelt. Azokat a mintákat, ahol 15-nél több laphámsejt került leírásra a vizeletben, szintén kizártuk, mivel ebben az esetben a minta kontaminációja valószínűsíthető. Rutin vizelettenyésztésre nem került sor.

4.3.2. Statisztikai elemzés

A vizelet üledék paramétereit vizsgáltuk a klinikai tünetek, illetve hosszú távú danazol szedés és annak dózisa függvényében. A klinikai tünetek leírására a minta leadását megelőző évben előforduló rohamok számát használtuk. A hematuria és danazol szedés összefüggésének vizsgálatához egy 3 éves megfigyelési időszakot (2012-2014) vettünk alapul, melynek alapján 4 csoportot hoztunk létre. Az első csoport tagjainál nem fordult elő hematuria a 3 év során egyszer sem, a második csoport esetén a 3 év közül 1 év során került hematuria leírásra, a harmadik csoport esetén a három év közül 2 év során került hematuria leírásra, míg a negyedik csoport esetén mind a három évben. A statisztikai vizsgálatokhoz GraphPad Prism 6 szoftvert használtunk.

4.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában

4.4.1. Betegek

137 C1-INH-HAE-s beteget vizsgáltunk. A vizsgálat időpontjában 20 fő volt közülük gyermek, azaz 18 év alatti [7 fiú és 13 lány, átlagos életkor 12,2 év (2,2-17,3)], és 117 fő volt felnőtt [53 férfi és 64 nő, átlagos életkor 41,3 év (18,5-81,2)]. A betegek közül 126 fő C1-INH-HAE-I-es, 11 fő C1-INH-HAE-II-es típusú volt, mely diagnózist genetikai és komplement vizsgálatokkal igazoltunk. A nyomonkövetés időtartama fél és 30 év között változott, a medián követési időtartam 11 év volt. 11 beteg került a vizsgálatból való kizárásra, mivel a vizsgálat időpontjáig tünetmentes volt.

4.4.2. Módszerek

Retrospektív elemzést végeztünk egy erre a célra készített kérdőív segítségével, amely a következő kérdéseket tartalmazta: a C1-INH-HAE diagnózisának felállítása előtti időszakban mikor és milyen műtéti (beleértve a fogászati beavatkozásokat is) és diagnosztikus beavatkozáson esett át a beteg, milyen érzéstelenítésben történtek ezek, a beavatkozást követően volt-e ödémás epizódja.

A HAE-C1-INH diagnózisát követően prospektív vizsgálatot indítottunk. A betegeket a diagnóziskor felvilágosítottuk a fentiekben leírt orvosi beavatkozások esetleges rohamkiváltó hatásáról és javasoltuk rövid távú profilaxis bevezetését ezen beavatkozások előtt, előzetes konzultációt követően. Megkértük a betegeket, hogy a betegnaplóban rögzítsék a beavatkozás típusát és az alkalmazott STP módját, dózist, és

hatékonyságát, vagyis hogy milyen volt a beavatkozás kimenetele, zavartalan volt-e a műtéti és műtétet követő gyógyulás, jelentkezett-e a beavatkozással összefüggésbe hozható ödémás epizód. A kezelés biztonságosságának megítéléséhez a gyógyszer alkalmazása során fellépő nem kívánatos mellékhatások dokumentálását kértük, illetve annak rögzítést, ha ezek miatt a gyógyszer alkalmazásának felfüggesztése történt.

4.4.3. Rövid távú profilaxisként alkalmazott szerek típusa és dózisa gyakorlatunkban

danazol: per os 2,5-10 mg/kg/nap, maximum 600 mg/nap 5 nappal a beavatkozás előtt kezdve és 2 nappal a beavatkozás után abbahagyva.

tranexámsav: per os 20-40 mg/kg/nap vagy maximum 3g/nap 2-3 részre osztva 5 nappal a beavatkozás előtt kezdve és 2 nappal a beavatkozás után abbahagyva.

C1-INH koncentrátum: intravénás 500 NE a beavatkozás előtt egy órával. 1 ampulla (500 NE) a beavatkozás idejére készenlétben állt a beteg számára. A C1-INH koncentrátum 1986 óta elérhető az országban, de finanszírozottan csak 1996 óta van forgalomban, azóta kizárólag ezt a gyógyszert javasoltuk rövid-távú profilaxisra.

4.4.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket Prism5 (GraphPad Software, San Diego California, U.S.A.) szoftverrel végeztük. Fisher tesztet használtunk a rövid távú profilaxis mellett és annak hiányában előforduló ödémás rohamok összehasonlítására és három különböző gyógyszer összevetésére is. A $p < 0,05$ értéket vettük szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Kiváltó tényezők vizsgálata hereditær angioneurotikus ödémás rohamban

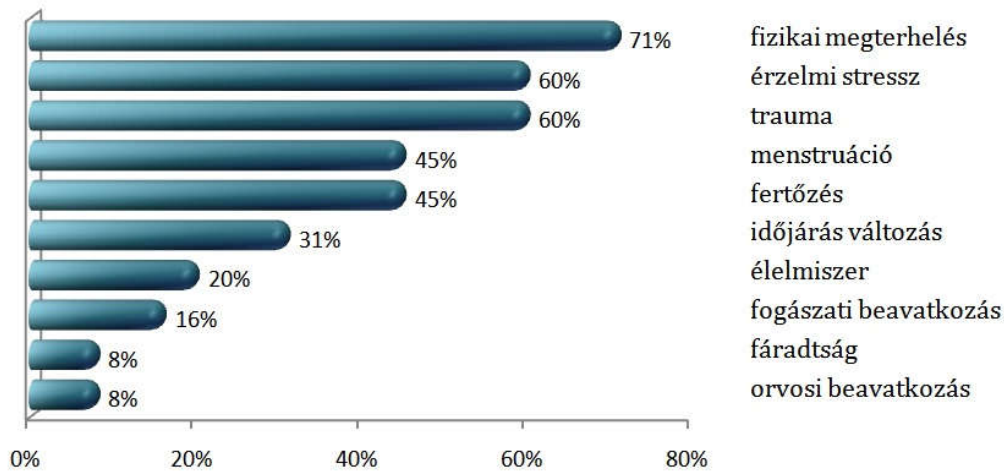
5.1.1. A kiváltó tényezők általános vizsgálata

A 140 genetikailag és komplement tesztekkel bizonyítottan C1-INH-HAE-s betegünk közül 6 fő volt a vizsgálat végének időpontjáig tünetmentes, azaz 134 betegnek legalább egy rohama volt már élete során. 92 beteg (56 nő és 36 férfi, átlag életkor 38,5 [mintaterjedelem: 12-48 év] jegyezte fel a betegnaplóba az adatait úgy, hogy az értékelhető legyen a vizsgálatban. Ezen betegek 93%-ában fordult elő szubkután, 80%-ban hasi, 60%-ban felső légúti ödéma életük során legalább egy alkalommal. A 92 beteg közül 8 beteg nem tudott semmiféle kiváltó tényezőt megnevezni élete során, 84 azonban legalább egy alkalommal feltételezett a roham háttérében valamilyen provokáló faktort.

A 92 beteg, aki a betegnaplóját rendszeresen vezette a 7 év során több, mint 3000 rohamot regisztrált, így egy betegre évenként átlagosan 4-5 roham jutott. A nők átlagosan négy különböző kiváltó tényezőről számoltak be, míg a férfiak 2,7-ről. A rohamokat felosztottuk szubkután és szubmukózus ödémákra: 2187 (68,9 %) szubkután és 1151 (36,2 %) szubmukózus ödémát regisztráltak a betegek a 7 év során. Ezek közül 161 (5,1 %) ödémás epizód volt kevert jellegű a lokalizációt tekintve, azaz 161 esetben volt a betegeknek szubkután és szubmukózus ödémája egyszerre. Az 1151 szubmukózus ödéma közül 937 (29,5 %) volt hasi roham és 214 (6,7 %) volt felső légúti ödéma.

Kiváltó tényezők előfordulása a betegek körében

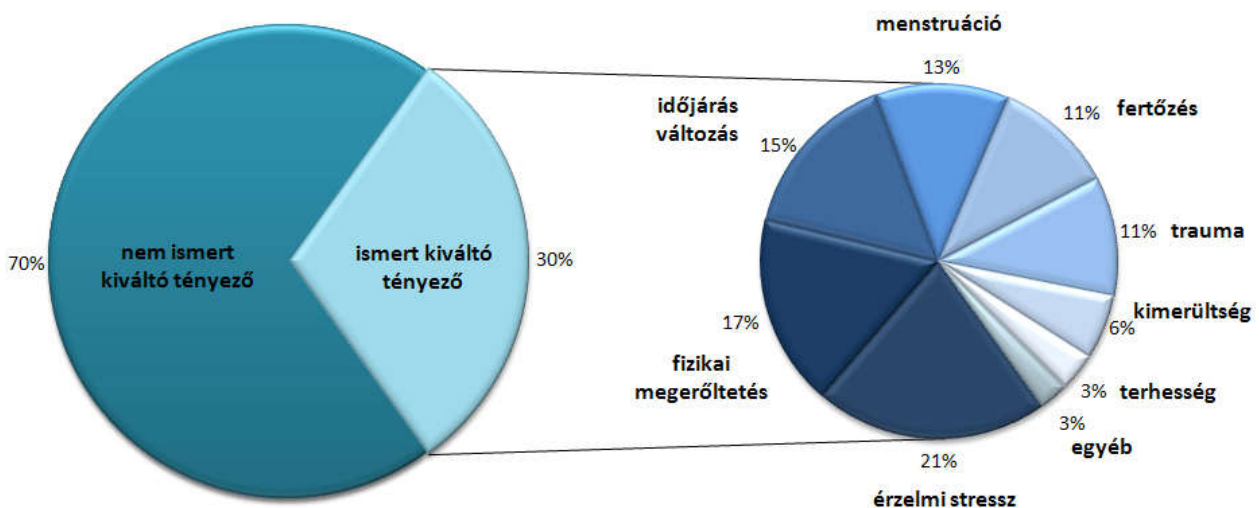
Azt vizsgáltuk, hogy a betegnek volt-e valaha rohamot kiváltó tényezője és ha volt, akkor melyik kiváltó tényező volt. A leggyakrabban említett kiváltó tényező a fizikai megterhelés (66 fő esetén), a mentális stressz és a mechanikai trauma volt (55-55 fő esetében). További kiváltó tényezők voltak: infekció, időjárás változás, fáradtság, menstruáció, fogamzásgátló, ovuláció, terhesség, étel, rovarcsípés, allergia, fogászati kezelés, műtét, vérvétel/injekció, ACE-gátló kezelés, égés, gyomorsavtúltengés, vizelet visszatartás, kozmetikum (10. ábra).



10. ábra: Kiváltó tényezők százalékos előfordulása a betegek körében

Kiváltó tényezők előfordulása az összrohamszámot tekintve

Az egyes rohamok elemzése során eredményeink alapján a betegek a 3176 roham 30%-ban írtak le valamilyen kiváltó tényezőt, azaz csaknem 1000 roham alkalmával. A szubkután rohamok 23.64%-ban volt az etiológia ismert, hasi rohamok esetén 38.31%-ban, felső légúti ödémáknál pedig 28.50%-ban. Az ismert etiológiájú rohamok közül a vezető kiváltó tényező az érzelmi stressz (21%), a fizikai megterhelés (17%) és az időjárás változás volt (15%). (11. ábra)



11. ábra. Kiváltó tényezők eloszlása az ismert etiológiájú rohamok tekintetében

Kiváltó tényezők különböző lokalizációkban

Kíváncsiak voltunk a különböző lokalizációjú ödémás rohamok trigger faktorainak eloszlására is. Három csoportra bontottuk az ödémákat, a szubmukózus ödémákon belül a 2 alcsoportot létrehozva: hasi és felső légúti ödémákra, a harmadik csoport a szubkután ödémák voltak. A 3 csoport esetében azokat a rohamokat vizsgáltuk, melyek esetében a kiváltó tényező ismert volt. Eredményeink alapján a fő kiváltó tényezők különböztek az eltérő megjelenésű rohamokban. Szubkután ödémában a leggyakrabban említett kiváltó tényező a fizikai megterhelés volt (24%), ezt követte a trauma (17%) és a stressz (15%). Hasi rohamban a leggyakoribb kiváltó tényező a stressz volt (27%), majd a menstruáció (17% nők esetében) és az időjárás változás (15%). Felső légúti ödémában a sorrend a következő volt: fertőzés és menstruáció (26-26%) és stressz (22%). Érdekes, hogy a szubkután ödémák vezető kiváltó tényezője, a fizikai megterhelés a felső légúti ödémák kiváltó tényezői között nem is szerepel (3. táblázat). Khi-négyzet teszttel vizsgálva az eredményeket, azt találtuk, hogy az eloszlásban felfedezhető eltérés nem véletlenszerű, statisztikailag szignifikáns ($p < 0,0001$).

3. táblázat: A különböző kiváltó tényezők eloszlása az egyes roham lokalizációkban. A táblázatban szereplő számok %-os értékeket jelentenek.

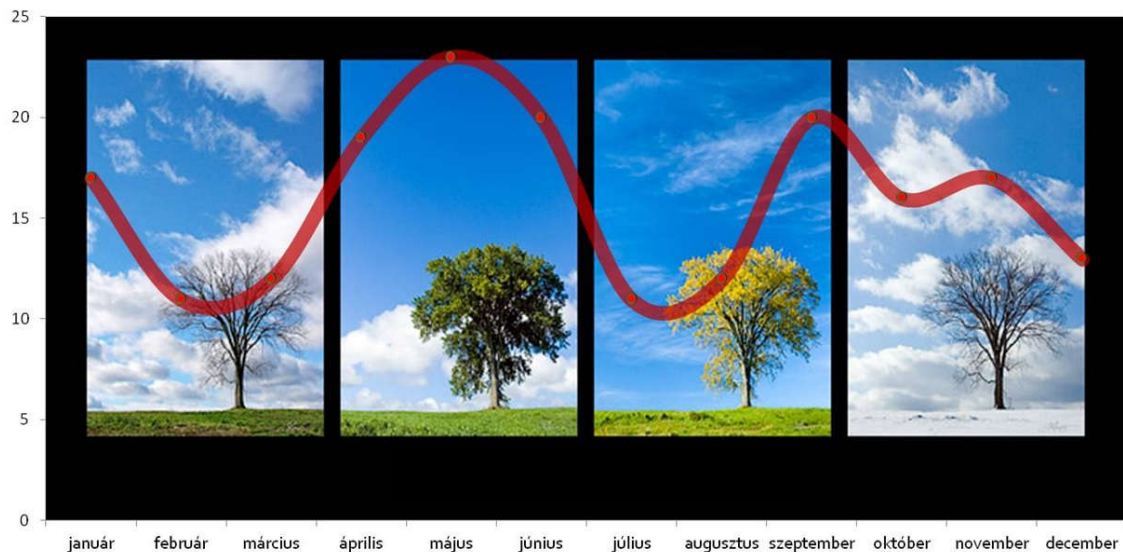
	szubkután ödéma	hasi ödéma	felső légúti ödéma
trauma	17	1	7
stressz	15	27	22
időjárás változás	14	15	8
menstruáció	11	17	26
fertőzés	10	12	26
kimerültség	4	8	8
fogászati beavatkozás	2	-	-
élelmiszer	2	6	-
egyéb	1	1	3

A rohamok évszaki és havi megoszlása

A rohamok frekvenciáját tekintve is vizsgálatokat végeztünk, mert számos beteg említette, hogy a hideg provokálhat ödémás rohamot. A betegek panaszai alapján feltételeztük, hogy a téli, hidegebb hónapokban a betegeknek több rohamuk volt. Az évközi eloszlását a rohamoknak 2 fázisban vizsgáltuk. Először áttekintésképp összegeztük évszakok szerint a rohamokat. Az évszakok megfelelnek a mérsékelt égövi éghajlatban tapasztalt felosztásnak. Tavasszal (március, április, május) 823 rohamot regisztráltak a betegek, nyáron (június, július, augusztus) 762-öt, ősszel (szeptember, október, november) 778-at, télen (december, január, február) 813-at. A második fázisban 2004-től 2010-ig minden évben összegeztük a rohamokat a hónapoknak megfelelően.

A betegnaplók következetes kitöltése a gondos betegszelekció mellett is megkérdőjelezhető, mivel egyes betegek néhány esetben nemcsak akkor hagyták üresen a betegnaplók oldalait, amikor nem volt rohamuk, hanem akkor is, amikor rohamuk ugyan volt, de valamilyen körülmény következtében megfeledkeztek róla. A felmérésünk a betegnaplók alapján kívánja prezentálni a jelentkezett rohamokat, így bár a kontroll vizitek során gyűjtött adatokkal összehasonlítottuk azokat, de ezen vizitek során az orvos által regisztrált adatokat nem vettük be ebbe a vizsgálatba. Emiatta súlyozott átlag értékeit használtuk és nem a számtani átlagot. A súlyozott átlagokból valamennyi évre átlag értéket számoltunk, majd kiemeltük azokat a hónapokat, melyekben a súlyozott átlag értéke magasabb volt az éves átlaghoz képest. Ezután megvizsgáltuk, hogy a 7 év során az egyes hónapok esetében hányszor fordult elő magasabb érték az átlaghoz képest. Így találtuk, hogy március hónapban a 7 évből 6 évben volt az érték magasabb az éves átlaghoz képest, május, október, illetve december hónapban 5 esetben. A szubkután, illetve szubmukózus rohamokat különválasztva hasonlóképp jártunk el. Ezekben az esetekben más dinamikát fedeztünk fel. Szubmukózus rohamok esetén januárban, augusztusban és októberben tapasztaltunk magasabb értéket, szubkután rohamok esetén novemberben. Mivel a rohamok kiváltó tényezői sok esetben évszakfüggőek, ezért megvizsgáltuk azokat a rohamokat is, amelyeknél kiváltó tényező nem volt explorálható. Ismeretlen eredetű rohamok esetén március és október hónapok mutattak nagyobb esélyt rohamok kialakulására. Számításba vettük a női hormonok szerepét is, mivel a nők menstruációs ciklusa,

terhessége illetve orális fogamzásgátlási módszerei befolyásolhatják a rohamok kialakulását. Ezért megvizsgáltuk a férfiakat külön. Az ő esetükben szintén március hónap volt kiemelkedő. Végezetül megnéztük a stressz indukálta rohamokat is, mivel a stressz volt a 3176 roham esetében a leggyakoribb kiváltó tényező. Az alacsony esetszámra való tekintettel ebben az esetben nem számítottunk átlagokat, összehasonlítottuk a különböző hónapokban előforduló rohamszámokat, mely alapján tavaszi és őszi halmozódást figyeltünk meg (12. ábra).



12.ábra. A stressz által indukált rohamok évközi eloszlása. A függőleges tengelyen a rohamszámot tüntettük fel.

5.1.2. A kiváltó tényezők prospektív vizsgálata

Vizsgálatunk második felében 27 beteg vett részt (22 nő és 5 férfi, átlag életkor 36,26 év [mintaterjedelem: 9 és 58 év], akiket megkértünk arra, hogy a betegnaplójukban a kiváltó tényezők rovatot minden nap vezessék és jegyezzék fel, hogy történt-e velük olyan esemény, amely a HAE-s roham kialakulására kockázattal járhat. A 27 beteg a 7 hónap során 882 potenciálisan rohamot okozó tényezőt jegyzett fel és 365 rohamot regisztrált. A 365 roham közül 246 roham esett olyan napra, amelyen a betegek meg tudtak nevezni legalább egy esetleges kiváltó tényezőt. Itt tehát az arány megfordult, az esetek 67 %-ban lehetett ismert etiológiájú rohamra gyanakodni és csupán 33%-ban volt a roham háttere biztosan tisztázatlan. Ki kell azonban hangsúlyozni, hogy a rohamok egyharmadát még mindig nem lehet magyarázni semmiféle kiváltó tényezővel. A 365

lehetségesen ismert etiológiájú roham esetében 234 volt szubkután, 114 hasi és 17 felső légúti elhelyezkedésű.

A rohamok előfordulásának valószínűsége az egyes kiváltó tényezők esetében

Megvizsgáltuk, milyen hatással vannak az egyes kiváltó tényezők a rohamok kialakulására. Az alábbi arányokat figyeltük meg: menstruáció 38/60 (63%), fertőzés 28/74 (38%), stressz 53/199 (26%), fizikai megterhelés 41/167 (25%), időjárás változás 58/274 (21%) és kimerültség 16/92 (17%) és fizikai megterhelés esetén 26/126 (21%). Trauma hét alkalommal fordult elő a betegeknél, ebből 5 esetben alakult ki roham. Bizonyos ételek fogyasztása 9 alkalommal volt feltűntve, melyek közül 7 esetben ödéma alakult ki. A fertőzések nagyobbik része felső légúti eredetű volt, egy esetben húgyúti infekció lépett fel, egy másik esetben pedig vélhetően enteritise volt a betegnek. A különböző trigger faktorok által indukált rohamokat betegenként bemutatva a 4. táblázat ábrázolja.

4.táblázat. A különböző trigger faktorok által indukált rohamok betegenként. Az "F" betű a férfi betegeket jelöli.

Beteg	Menstruáció	Fertőzés	Stressz	Fizikai megterhelés	Időjárás változás	Kimerültség	Ismeretlen trigger
1	8/8	1/2	3/6	1/2	2/16	1/2	4
2	-	1/1	0/6	-	0/7	-	1
3	3/5	0/8	2/7	1/3	4/48	1/3	1
4	7/7	-	-	-	-	-	42
5	0/1	1/15	3/14	-	-	2/21	-
6	-	5/8	6/9	2/4	10/30	1/4	2
7	0/7	0/1	1/1	1/24	-	0/1	-
8	-	1/1	5/9	1/3	5/14	2/6	15
9	-	-	-	4/4	-	-	-
10	4/4	-	7/7	-	-	-	14
11	3/4	0/4	3/48	5/53	2/3	0/2	-
12	-	3/5	1/2	6/27	15/65	2/13	-
13	-	5/8	7/22	-	0/2	0/1	-
14	2/4	0/1	-	-	1/1	-	-
15	-	-	4/14	2/2	1/1	0/1	4
16F	-	-	-	5/5	-	-	1
17F	-	4/4	-	0/2	-	-	3
18	-	1/2	1/7	0/6	0/3	0/12	2
19	0/1	0/2	0/17	0/4	0/11	0/11	-
20	3/6	1/3	3/15	0/2	0/6	3/7	3
21	-	0/3	1/4	-	-	0/4	-
22F	-	-	-	8/8	9/9	-	4
23F	-	2/2	-	1/1	3/3	1/1	12
24	5/5	-	2/2	-	3/3	-	6
25	2/2	1/1	-	3/12	-	-	4
26	1/6	0/1	0/2	-	1/14	-	-
27F	-	2/3	4/7	1/5	2/38	3/3	1

A trigger faktorok és a különböző roham lokalizációk kapcsolata

Kíváncsiak voltunk arra is, hogy egyes kiváltó tényezőknek milyen az előfordulása a különböző lokalizációjú rohamokban, melynek eredményét az 5. táblázat mutatja. Fizikai megterhelés általában szubkután rohamot okozott, ezzel szemben menstruáció által indukált rohamok jellemzően a szubmukózus szöveteket érintették (khi-négyzet teszt $p < 0.001$).

5.táblázat. A különböző roham lokalizációk előfordulása az egyes kiváltó tényezők esetében. Az értékek a rohamszámot mutatják.

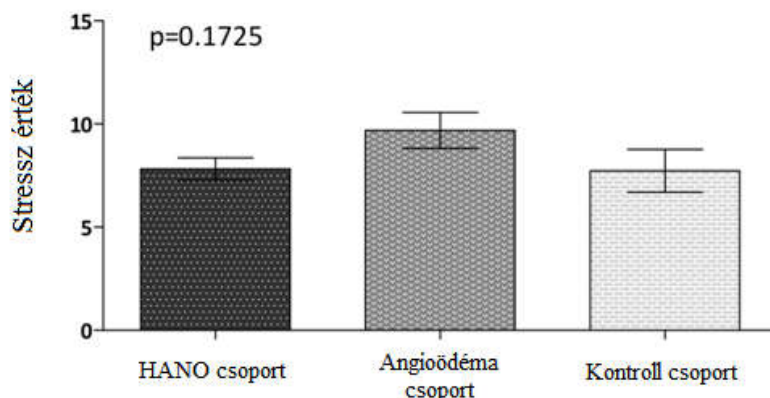
Kiváltó tényező	Szubkután roham	Hasi roham	Felső légúti roham
Menstruáció	11	21	6
Pszichés stressz	35	12	6
Fizikai megterhelés	38	3	0
Időjárás változás	49	8	1
Fertőzés	14	10	4
Trauma	5	0	0
Kimerültség	15	1	0
Élelmiszer	0	7	0
Ismeretlen	67	52	0

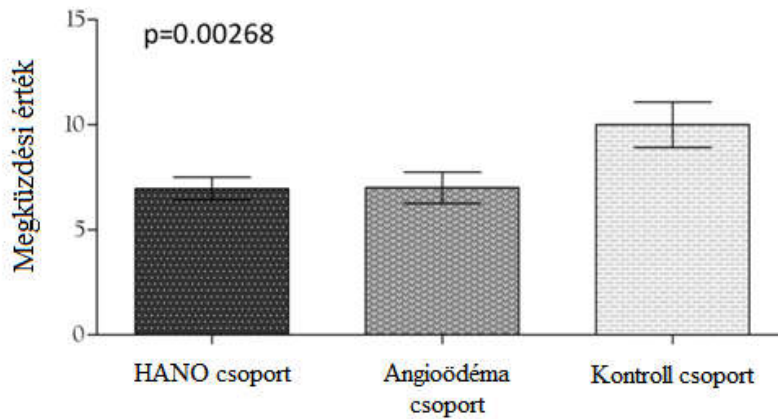
5.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

Korábbi vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az ismert kiváltó tényezőjű rohamok esetében a stressz volt a leggyakrabban előforduló trigger faktor. A stressz szerepét háromféle megközelítésből vizsgáltuk. Elsőként kérdőívvel mértük fel a megélt stresszt és az azzal való megküzdési képességet. Ezt követően rohamban és rohamon kívül mértük az egyik stresszhormon, a kortizol szintjét, majd a stressz választ befolyásoló glükokortikoid receptor polimorfizmusokat vizsgáltuk.

5.2.1. Stresszre adott válasz vizsgálata

Hereditár angioödémában szenvedő betegek, az angioödémás betegek (nem C1-INH-HAE-s betegek) és a kontroll csoport Rahe féle Brief Stress and Coping Inventory tesztek kategóriák közötti eloszlásában elvégezve a Kruskal–Wallis one-way analysis of variance vizsgálatot nem találtunk szignifikáns eltérést ($p=0.1725$). A különböző csoportok megküzdési képességei szignifikánsan eltértek egymástól ($p=0,0027$). Megküzdés alatt a személy azon erőfeszítéseit értjük, melyek arra irányulnak, hogy legyőzze a rá ható külső vagy belső fenyegetéseket. A megküzdési folyamat révén az emberek új készségeket, képességeket sajátíthatnak el, vagyis azt mondhatjuk, hogy amennyiben a stressz hatékony megküzdéshez vezet, úgy hosszabb távon pozitívnak tekinthető, hiszen fejlődéshez segítette hozzá az egyént. 13. ábra

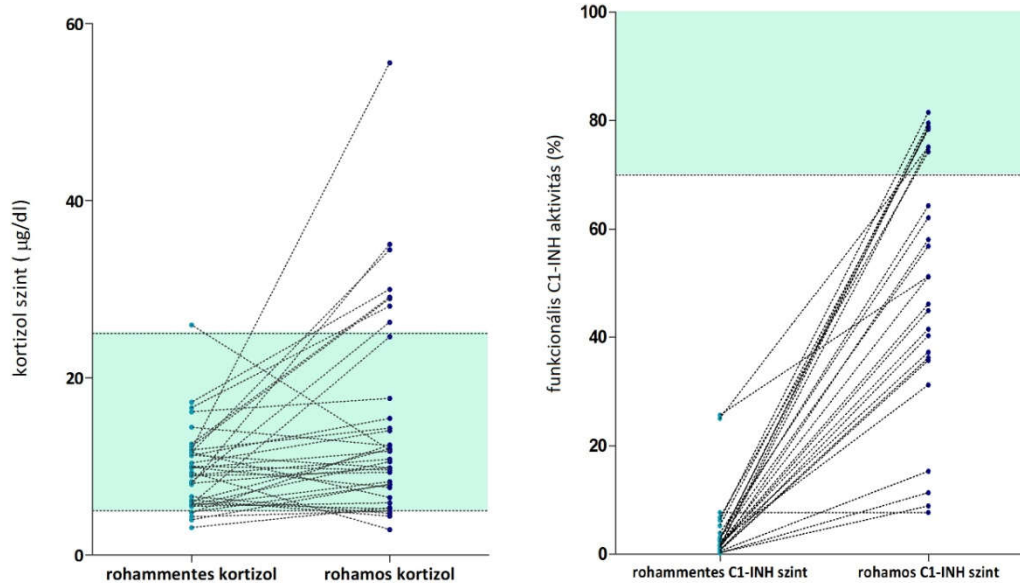




13.ábra. A három különböző csoportban megfigyelt stressz és megküzdési értékek a Rahe féle Brief Stress & Coping Inventory alapján.

5.2.2. Hormonvizsgálatok

A szérumban lévő kortizol szintek szignifikánsan különböztek ugyanazon betegek roham során és rohammentes időszakban vett vérmintáiban (páros Wilcoxon próba, $p=0.004$) (14. ábra). Az átlagos szérumban lévő kortizolszint 9,679 (SD 4,68) volt rohammentes időszakban, míg 14,89 (SD 11,58) rohamok idején. A vizsgált funkcionális C1 inhibitor aktivitás is szignifikánsan magasabb volt rohamok során ($p<0,0001$). Az átlagos C1-INH aktivitás 22,88 (SD 18,98) volt rohammentes időszakban, 48,18 (SD 24,81) rohamok közben (14. ábra). Nem találtunk azonban szignifikáns összefüggést a két jelenség, a kortizolszint és a C1 inhibitor szint változás között.



14.ábra. A szérum teljes kortizol szintek és a C1-INH aktivitás ugyanazon betegek rohammentes és rohamos vérmintáiból. A normal tartományt a világoskékkel jelzett terület jelzi.

5.2.3. Genotipizálás

Nem találtunk különbséget a C1-INH-HAE-s betegek és a kontroll csoport polimorfizmusainak (N363S, BclI és A3669G) allél frekvenciájában, bár az A3669G homozigóta karrierstátusz jelenléte C1-INH-HAE-s betegek körében szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll populáció esetében ($p=0,037$, statisztikai erő 59%). A C1-INH-HAE-s betegek különböző glükokortikoid receptor polimorfizmusainak incidenciája a 6. táblázatban látható.

6.táblázat. A C1-INH-HAE-s betegek különböző glükokortikoid receptor polimorfizmusainak incidenciája

Polimorfizmus	C1-INH-HAE csoport N=139	Kontroll csoport N=160
N363S		
Minor allél frekvencia	0,05	0,031
Heterozigóta karrier (+/-)	13 (9,3%)	10 (6,3%)
Homozigóta karrier (+/+)	-	-
Nem hordozó	126 (90,7%)	150 (93,7%)
BclI		
Minor allél frekvencia	0,36	0,35
Heterozigóta karrier (+/-)	53 (38,1%)	82 (51,3%)
Homozigóta karrier (+/+)	24 (17,3%)	16 (10%)
Nem hordozó	62 (44,6%)	62 (38,7%)
A3669G		
Minor allél frekvencia	0,15	0,22
Heterozigóta karrier (+/-)	39 (28,1%)	48 (30%)
Homozigóta karrier (+/+)	2 (1,4%)	12 (7,5%)
Nem hordozó	98 (70,5%)	100 (62,5%)

Összefüggés C1 inhibitor hiányos hereditár angioödémás betegek A3669G polimorfizmus karrierstátusza és a kortizol szintek között

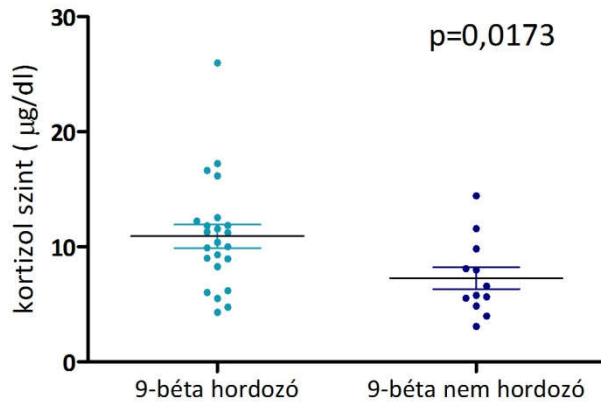
Az A3669 polimorfizmust hordozó betegek esetén a szérumban mért kortizol szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a polimorfizmust nem hordozókban ($7,3 \pm 3,3$ vs $10,9 \pm 4,81$, $p=0,0173$; statisztikai erő: 99,9%) (15.ábra). Ezen felül a polimorfizmust hordozók roham alatt mért kortizolszintje is alacsonyabb volt, bár a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p=0,0653$).

Négy beteg esetén a vizsgált roham a felső légutakat érintette (garat vagy torok) és légúti obstrukciót okozott. Mivel az ilyen típusú roham erős stresszor, ezért akár ez elfedheti a polimorfizmus hatását. Emiatt ezeket a rohamokat kizárva újra elemeztük az eredményeket. Ebben az esetben is alacsonyabb volt az A3669G polimorfizmust hordozók szérumban mért kortizol szintje rohamon kívüli időszakban ($6,76 \pm 3,14$ vs $10,96 \pm 3,46$, $p=0,013$, statisztikai erő: 92,9%), viszont a rohamos minták során mért alacsonyabb kortizolszintjük is statisztikailag szignifikánssá vált ($8,22 \pm 2,64$ vs $18,34 \pm 13,0394$

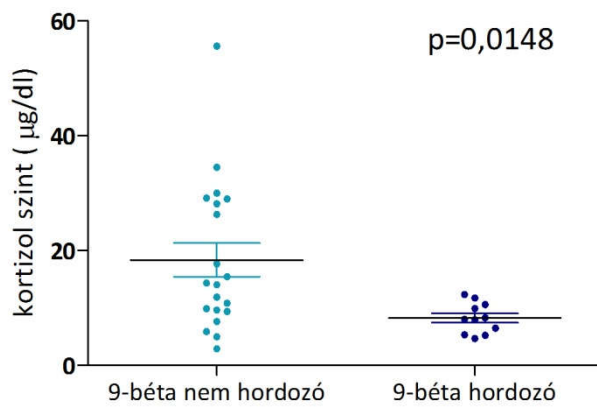
$p=0,0148$, statisztikai erő 91,7%). Mivel a légúti obstrukciót erős stresszornak véleményyeztük, ezért hasonló analógia alapján kizártuk azokat a betegeket az első elemzésből, akik szubjektíve súlyosnak ítélték meg a rohamukat. Ebben az esetben is szignifikánsan alacsonyabb kortizol szinteket találtunk rohamok időszakban a polimorfizmust hordozóknál ($8,94\pm 2,3$ vs $16,91\pm 9,4$ $p=0,0204$, statisztikai erő 85,8%). (15. ábra)

Az A3669 polimorfizmust hordozók kortizolszint változása (rohamos és rohammentes időszakban mért érték különbsége) alacsonyabb volt, mint a polimorfizmust nem hordozóké, de a statisztikai szignifikanciát nem érte el ($1,00\pm 3,04$ vs $6,85\pm 14,40$ $p=0,057$). Statisztikai elemzést végezve nem találtunk férfiak és nők között különbséget sem a karrierstátuszukban, sem a hormonszintjeikben. Nem találtunk statisztikai összefüggést a polimorfizmusok hordozását és a különböző klinikai adatok összevetését követően sem (első ödémás roham időpontja, ödémás rohamok gyakorisága, hosszútávú profilaxis, C1-INH felhasználás). A metabolikus paramétereket vizsgálva (BMI, hipertenzió jelenléte, diabetes fennállása) azt találtuk, hogy a 9-béta hordozóknak a BMI-je magasabb volt, valamint a BclI polimorfizmust hordozó homozigóták körében szignifikánsan több beteg szenvedett magasvérnyomásban is. (7. táblázat)

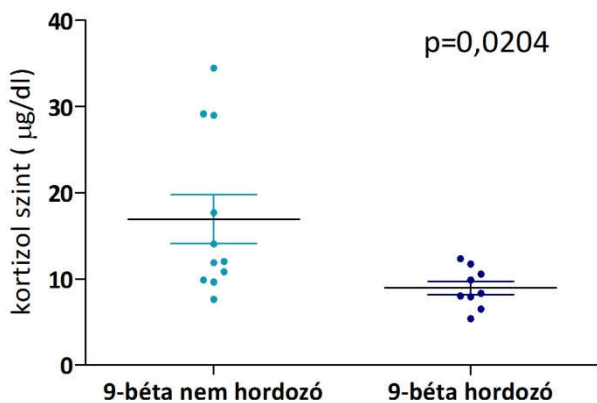
A



B



C



15. ábra. Kortizol szintek az A3669G (9 β) polimorfizmust hordozókban, illetve nem hordozókban. A: Összes beteg rohammentes időszakban B: Rohamok során a gégeödémát okozó rohamokat kizárva C: Rohamok során a súlyos rohamokat kizárva.

7. táblázat. A klinikai és a metabolikus paraméterek a különböző glükokortikoid polimorfizmus karrier státuszú C1-INH-HAE-s betegekben. A félkövér betű jelzi a statisztikailag szignifikáns értékeket. °p<0,0001, *p=0,0126

	N363S		Bcll		9ß		
	nem hordozó n=94	hordozó n=12	nem hordozó n=51	heterozigóta hordozó n=39	homozigóta hordozó n=16	nem hordozó n=75	hordozó n= 31
Életkor (átlag±SD)	39,88±18,04	32,54±11,88	35,02±17,84	42,33±15,99	43,79±18,68	39,45±18,23	39,21±15,10
Betegség megjelenése (év) (átlag±SD)	12,23±9,51	8,08±5,68	11,71±11,34	11,18±6,58	13,27±7,93	11,94±8,83	11,24±10,26
Roham sűrűség/év (átlag±SD)	8,38±11,23	11,91±13,31	10,23±13,61	7,44±9,95	7,51±6,31	8,40±12,37	10,03±8,96
BMI (átlag±SD)	24,99±5,55	27,29±3,91	24,17±5,56	25,99±5,21	26,87±5,11	24,20±5,03°	28,37±4,78°
magas vérnyomás prevalenciája	18,09%	8,33%	9,80%*	17,95%	37,50%*	17,33%	16,13%
cukorbetegség prevalenciája	5,32%	0%	3,92%	5,13%	6,25%	5,33%	3,23%

5.3. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata herediter angioödémás betegek körében

A különböző fertőzéseknek rohamot kiváltó szerepük lehet. Az egyik leggyakrabban előforduló fertőzés, a húgyúti infekció ödémás rohamot indukáló képessége azonban még nem került feltárássra. A húgyúti infekciók szerepének vizsgálatára a vizeletüledék paramétereket vettük alapul, melyek a betegek dokumentációiból elérhetőek voltak. Ezt követően a vizeletüledék paraméterek közül megvizsgáltuk a vörösvértestek jelenlétét is, mivel irodalmi adatok alapján a hosszútávú profilaxisként alkalmazott danazol mikroszkópos hematuríát okozhat.

5.3.1. A bakteriuria és az összrohamszám összefüggése

Elsőként az 1288 vizeletüledék eredményét és a hozzátartozó rohamszámokat vizsgáltuk meg. Az 1288 minta közül 298 esetben igazolódott baktérium a vizeletben. Bár az egyes betegekhez tartozó eltérő számú vizeletminta statisztikai hibát okoz, de a statisztikai vizsgálatot elvégezve pozitív összefüggés találtunk a bakteriuria és az éves rohamszám között. A statisztikai összefüggés megmaradt akkor is, ha a rohamokat elhelyezkedésük szerint csoportosítottuk, névszerint a szubkután roham, a hasi roham és a felső légúti rohamok esetén is. Egyedül genitális ödéma előfordulásánál nem találtunk szignifikáns összefüggést. A genitális ödéma a külső nemiszervek ödémája és a szubkután ödémák egy alcsoportja, ebben a vizsgálatban az anatómia magyarázta, hogy külön entitásként vettük. (8. táblázat)

8.táblázat. Különböző típusú rohamok átlagos száma a vizeletminta vizsgálatát megelőző évben bakteriuria jelenlétében és anélkül (1288 vizeletminta vizsgálata alapján). A statisztikai elemzés Mann-Whitney U próbával történt.

Rohamszám a vizsgálatot megelőző évben	nincs bakteriuria átlag (SD)	van bakteriuria átlag (SD)	szignifikancia
Összrohamszám	8,65 (29,340)	11,98 (25,892)	<0,0001
Szubkután rohamszám	5,37 (19,887)	7,33 (16,974)	<0,0001
Hasi rohamszám	2,51 (14,209)	3,66 (10,752)	<0,0001
Felső légúti rohamszám	0,31 (1,650)	0,5 (1,429)	0,001
Genitális rohamszám	0,35 (3,622)	0,29 (1,455)	0,607

Véletlenszerűen kiválasztott vizeletminták eredményének az összrohamszámhoz hasonlítása

Annak érdekében, hogy az előbb leírt módszer “statisztikai csapdáját” kikerüljük, minden betegről három-három véletlenszerűen, random módon kiválasztott mintát elemeztünk. Ezt követően a vizsgálatot megismételtük minden egyes, azaz összesen három random csoport esetében. A vizsgálat alapján az ödémás rohamok szignifikánsan magasabb számban fordultak elő bakteriuria esetén, mint anélkül. A különböző megjelenésű ödémák esetén az összefüggés csak a szubkután ödémák esetén volt statisztikailag szignifikáns. (9. táblázat)

9.táblázat. A statisztikai próba során mért szignifikancia értékek az egyes betegek három, véletlenszerűen kiválasztott vizeletmintáiból. A vizsgálat során a 9. táblázatnak megfelelően végeztük el a vizsgálatot a három csoportban külön-külön Mann-Whitney U probate alkalmazva. A statisztikailag szignifikáns értékek félkövér betűvel vannak kiemelve. Minden esetben a bakteriuria jelenlétében volt több roham, tehát szignifikánsan több roham fordult elő bakteriuria jelenlétében mint anélkül.

Roham	Szignifikancia az I-es csoportban	Szignifikancia az II-es csoportban	Szignifikancia az III-as csoportban
Összrohamszám	0,022	0,019	0,014
Szubkután rohamszám	0,194	0,028	0,016
Hasi rohamszám	0,180	0,145	0,331
Felső légúti rohamszám	0,398	0,545	0,080
Genitális rohamszám	0,520	0,940	0,532

Az egyes betegek bakteriuriás és nem bakteriuriás vizeletmintáinak összehasonlítása a rohamszámmal

A fenti elemzéseket követően összehasonlítottuk az éves rohamszámokat az egyes betegek baktérium pozitív és baktérium negatív mintáiban. Hetvenhat olyan betegünk volt, akiknél volt mind baktérium pozitív és baktérium negatív mintája is. A 76 beteg közül szinte minden esetben csak 1 év különbség volt a minták között. Két esetben volt két év a távolság. Párosított t próbát végezve azt találtuk, hogy az egyes betegeknek szignifikánsan több rohamuk volt abban az esetben, ha a vizeletükből baktériumot tudtunk kimutatni (10. táblázat).

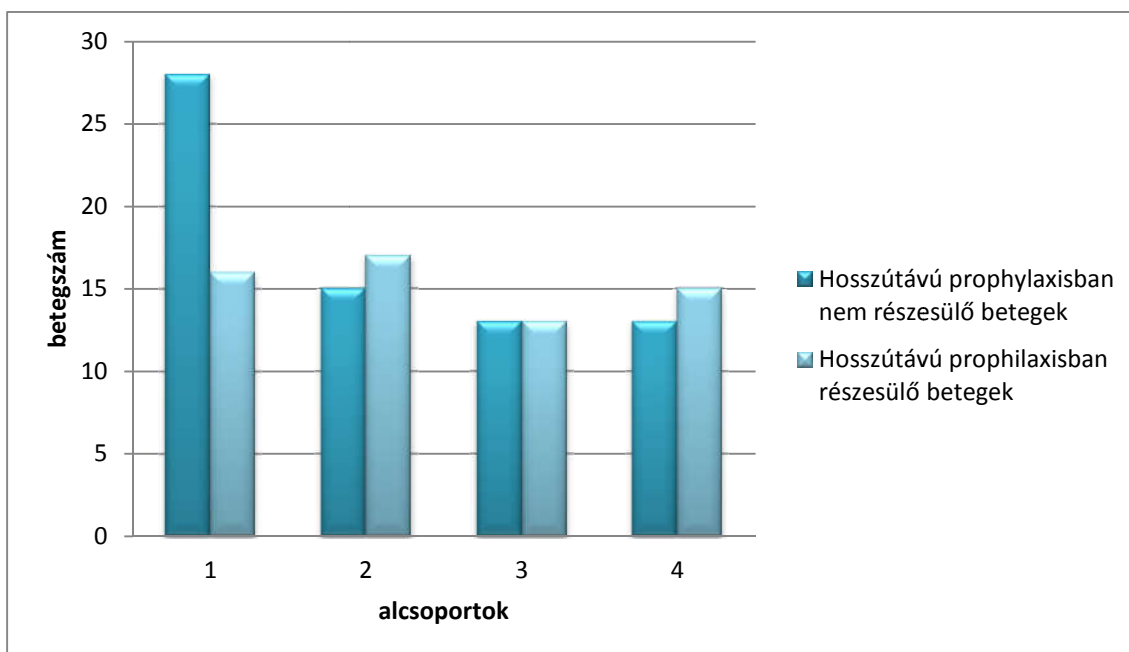
	Nincs bakteriuria	Van bakteriuria	Szignifikancia
Összrohamszám	8,63	14,51	<0,0001

10. táblázat. 76 beteg összrohamszámának összehasonlítása bakteriuria jelenlétében és anélkül (párosított t-próba)

5.3.2. Hematuria vizsgálata hereditér angioödemás betegekben

A bevezetésben említett irodalom alapján a vizsgálatunkat kiterjesztettük a hematuria vizsgálatára is[6]. A microhematuria kumulatív incidenciája a vizsgálat során 74,8% volt az éves vizitek során (betegszám: 139, minták száma: 1288). A vizsgálatunk időpontjában a C1-INH-HAE-s betegeink 46,56 %-a szedett danazol hosszútávú profilaxisként. A danazol átlagos dózisa 40,22 mg/nap volt (minimum: 33,33 mg/nap, maximum: 200 mg/nap).

A módszerek részben ismertetett módon összehasonlítottuk a négy általunk képzett csoportot Pearson féle Khi-négyzet próbával. Az összehasonlítást követően nem találtunk szignifikáns különbséget a danazol szedő és nem szedő betegek között a hematuria tekintetében ($p=0,145$). (16. ábra).



16. ábra. Hematuria jelenléte a danazol hosszútávú prophylaxisként szedő és azt nem igénylő betegekben. (Pearson Chi2 teszt, $p=0.145$). Az 1. alcsoportba tartozó betegeknél hematuria nem fordult elő a vizsgált 3 év során egyszer sem, a 2. csoportba tartozó betegeknél 1 alkalommal fordult elő hematuria a 3 év során, a 3. alcsoportba tartozó betegeknél 2 alkalommal, míg a 4. csoportba tartozó betegeknél a 3 év során minden alkalommal hematuria jelentkezett.

Ezenfelül azt találtuk, hogy a hematuria jelenléte sem a danazol dózisével, sem a gyógyszeresedés időtartamával nem mutatott összefüggést. Egyik betegnél sem történt hólyagtükrözés vagy endoszkópos vizsgálat, illetve húgyhólyagbiopszia, így szövettani vizsgálat sem.

5.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödemában

A leginkább elfogadott kiváltó tényezők a különböző diagnosztikai vagy gyógyítási céllal végzett orvosi beavatkozások. Régi megfigyelés, hogy nagy valószínűséggel roham követi őket, így megelőző kezelésük mindenképpen szükséges. Ennek ellenére csak kevés vizsgálat történt velük kapcsolatban, mely vizsgálatok fogászati beavatkozásokra vagy esetriportokra korlátozódtak. Vizsgálatunkban a rövid távú profilaxis hatékonyságát és biztonságosságát elemeztük orvosi beavatkozások kapcsán.

5.4.1. Műtéti és diagnosztikus beavatkozások a C1-INH-HAE diagnózisa előtt, melyet követően ödémás roham alakult ki

Betegeink kitöltött kérdőíveit és orvosi dokumentációit elemezve, a C1-INH-HAE diagnózisát megelőző időszakban 202 esetben történt orvosi beavatkozás, melyek közül 113 esetben fogászati és 89 esetben diagnosztikus/műtéti beavatkozás történt. Meg kell jegyeznünk, hogy az ödémával nem járó fogászati beavatkozások közül nem mindegyikre volt pontos retrospektív adat (a beteg nem emlékezett az összes fogászati beavatkozására, az orvosi dokumentációk nem voltak utólag beszerezhetőek), így csak az ödémával járó fogászati beavatkozásokról volt információnk 68 beteg esetében, mivel ezek orvosi jelentésekben dokumentálásra kerültek. A diagnosztikus és műtéti beavatkozások típusát a 11. táblázatban részletezzük. A HANO diagnózisát megelőzően 52 beteg nem esett át olyan orvosi beavatkozáson, amely ödémát válthatott volna ki. Ugyanakkor a betegek 58.7%-a (74/126 fő) 139 olyan esetről számolt be, amikor a fogászati, diagnosztikus, illetve műtéti beavatkozást követően 48 órán belül ödémás roham alakult ki (11. táblázat), 100 esetben fogászati beavatkozást követően (foghúzás, fogvésés, fogciszta, fogíny felnyitása, fogtömés, fogpótlás, fogcsiszolás, gyökérkezelés), míg a fennmaradó 39 esetben egyéb orvosi beavatkozás után. A rohamok szubkután (108/139), illetve felső légúti (31/139) lokalizációban jelentkeztek. A betegek konzervatív kezelésben részesültek, amely leggyakrabban anti-hisztamin, glukokortikoszteroid, tonogén volt. A betegek elmondása és a zárójelentésekben foglalt adatok szerint az ödéma a szokásos kezelésre lassan reagált. A szubkután ödéma 3-7 nap alatt vonult vissza, légúti érintettség esetén 1-2 nap alatt regrediált, 10 esetben a beteg intenzív ellátásra is szorult. Hasi rohamról betegeink nem számoltak be.

57 beteg 89 alkalommal esett át valamilyen nem fogászati jellegű orvosi beavatkozáson, melyek közül a leggyakoribbak a tonsillectomia, az adenotomia és appendectomy voltak. A 89 orvosi beavatkozás közül 39 esetben alakult ki ödémás epizód, azaz a beavatkozások 43.8%-ában, és a betegek 18.2%-ában (23/126 fő).

A 23 beteg közül 5 gyermek és 13 felnőtt csupán egy alkalommal tapasztalt ödémás rohamot valamely beavatkozást követően, míg 5 felnőtt több alkalommal. A felnőttek esetében több műtéti beavatkozás volt, így több esetben alakult ki ödéma.

11. táblázat: Beavatkozások típusa és megoszlása a C1-INH-HAE diagnózisa előtt, melyet követően ödémás roham alakult ki

Beavatkozás típusa	Betegszám		Esetszám	
	Gyermek	Felnőtt	Gyermek	Felnőtt
Orrmandula műtét	1	2	1	2
Torokmandula műtét	2	8	2	8
Orrsövény műtét	0	1	0	1
Törött orrcsont helyretétele	0	1	0	1
Fej-nyak műtét (anyajegy eltávolítása, fejsérülés varrása, szájsebészet)	0	3	0	3
Genitouretralis beavatkozás	2	0	2	0
Koszorúérműtét	0	1	0	1
Gasztroduodenoszkópia	0	2	0	2
Epekő műtét	0	2	0	2
Vakbél műtét	0	5	0	5
Szülés	0	6	0	6
Abortusz	0	2	0	3
Összesen	5 gyermek és 18 felnőtt beteg		5 gyermek és 34 felnőtt eset	

5.4.2. Műtéti és diagnosztikus beavatkozások a C1-INH-HAE diagnózisa utáni nyomon követéses időszakban, rövid távú profilaxis alkalmazásával

A HAE-C1-INH diagnózist követően - 2 beteget kivéve - minden beteg rövid távú profilaxisban részesült a diagnosztikus, illetve műtéti beavatkozások előtt, melyek megoszlását a 13. táblázat szemlélteti. A fent említett két beteg compliance-e nem volt

megfelelő. Közülük 1 gyermek gondviselője nem tájékoztatta a fogászati beavatkozást végző orvost, hogy a beteg milyen kórképben szenved, míg a másik beteg, aki nővérként dolgozik 4 fogászati kezelés alkalmával állítása szerint elfelejtette beadatni magának a C1-INH koncentrátumot, így mind a négy alkalommal arcödéma alakult ki nála. Ezt követően még kétszer esett át fogászati kezelésen, amikor C1-INH koncentrátumot kapott STP-ként, ebben a két esetben nem alakult ki ödéma.

A 137 beteg közül 57 beteg (42%) részesült rövid távú profilaktikus kezelésben összesen 134 alkalommal. A rövid távú profilaxisban részesült betegek közül 39/57 fő (68%) csak egyszer kapott, míg 18/57 beteg (32%) több alkalommal kapott rövid távú profilaxist.

5.4.3. A rövid távú profilaxis hatékonysága

Az összes rövid távú profilaxis közül 38 esetben alkalmaztunk danazol profilaxist, 9 esetben tranexámsavat és 87 esetben C1-INH koncentrátumot. A 134 rövid távú profilaxisban végzett beavatkozást (fogászat, diagnosztikus, műtéti) követően 13 esetben (2 gyermek és 7 felnőtt betegben) alakult ki ödéma a profilaktikus kezelés ellenére (12. táblázat), a 13 esetből 10 esetben fogászati beavatkozást követően, 3 esetben műtéti beavatkozásokat követően alakult ki ödéma. Mind a 9 beteg kapott korábban profilaxist, melyet követően zavartalan volt a műtéti lefolyás, ödéma nem alakult ki. Danazol rövid távú profilaxis alkalmazásakor az esetek 13%-ában (5/38) (1 nőgyógyászati műtét, 4 fogászati kezelés), tranexámsav profilaxis során az esetek 33%-ában (3/9) (3 fogászati beavatkozást követően), míg C1-INH koncentrátumot adva az esetek 6%-ában (5/87) jelentkezett ödéma. Az rövid távú profilaxisra alkalmazott gyógyszerek hatékonyságát összehasonlítva azt találtuk, hogy a C1-INH koncentrátum adása szignifikánsan csökkentette a beavatkozást követően kialakuló rohamok számát, összehasonlítva a per os (tranexámsav, danazol) kezeléssel ($p=0,0096$). Egy nőbeteg mindkét szemműtété (szürkehályog eltávolítás) kapcsán arcödéma alakult ki a C1-INH profilaxis ellenére. Két betegben fogászati kezelést követően, míg egy másik betegnél az abortusz során jelentkezett arc, illetve felső légúti ödéma, az alkalmazott C1-INH profilaxis ellenére. Négy esetben az ödéma 12 órán belül lépett fel a beavatkozást követően, míg egy esetben 24 óra múlva alakult ki. Az akut kezelésként adott C1-INH koncentrátum minden esetben megállította az ödéma progresszióját, és 1 órán belül enyhítette a

tüneteket. A felső légúti ödéma 12 órán belül teljesen megszűnt, míg az arc ödéma 1-2 nap alatt regrediált.

Az 57 rövid távú profilaxist valaha kapó beteg közül 23 beteg esetében (56%) fordult elő ödéma valamilyen orvosi beavatkozást követően még a C1-INH-HAE diagnózisa előtt.

Mivel a fogászati beavatkozásokat illetően nem állt rendelkezésre pontos adat a diagnózis előtti időszakról, ezért a statisztikai elemzést csak a műtéti beavatkozások esetében végeztük el. Összehasonlítva a diagnózis előtti műtéti beavatkozások során fellépő ödémák számát (39/89 eset), illetve a diagnózis utáni műtéti beavatkozások során fellépő ödémák számát (3/55 eset, rövid távú profilaxist alkalmazva), szignifikáns különbséget találtunk a fellépő ödémák számában ($p < 0,0001$). Mivel megkérdőjelezhető, hogy a Fisher teszt alkalmazásával elemzett adatok függetlenek-e egymástól (mivel a betegek egy részének több rohama is volt), így elvégeztük az elemzést a betegek számára vonatkoztatva is. Ebben az esetben azt vettük figyelembe, hogy a beteg tapasztalt-e ödémát bármely műtéti vagy diagnosztikus beavatkozás kapcsán, vagy sem. Összehasonlítva a diagnózis előtti műtéti beavatkozások kapcsán ödémát elszenvedő betegek számát (23/126 fő), illetve a diagnózis utáni műtéti beavatkozások kapcsán ödémát elszenvedő betegek számát (3/126 eset, rövid távú profilaxist alkalmazva), szignifikáns különbséget találtunk a fellépő ödémák számában ($p < 0,0001$).

5.4.4. A rövid távú profilaxis biztonságossága

Egyik alkalmazott gyógyszer esetében sem tapasztaltak a betegek a kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatást, és egy esetben sem kellett a kezelést felfüggeszteni. A C1-INH kezeléssel összefüggésbe hozható vírus átvitel és C1-INH elleni antitest megjelenés, vagy titer emelkedés nem volt.

12. táblázat: rövid távú profilaxis alkalmazása diagnosztikus és műtéti beavatkozások előtt, a C1-INH-HAE diagnózisát követően. Egy betegnél több műtéti beavatkozás is történhetett, így ugyanaz a beteg különböző csoportokban is szerepelhet.

C1-INHcc: C1-inhibitor koncentrátum

Beavatkozás típusa	Betegszám (gyerek/felnőtt)	Esetszám (gyerek/felnőtt)	rövid távú profilaxis típusa	ödéma kialakulása (gyerek/felnőtt)
Foghúzás	13 (7/6)	21 (13/8)	C1-INH conc.	2 eset (1/1)
	15 (2/13)	18 (3/15)	Danazol	1 eset (0/1)
	4 (2/2)	4 (2/2)	TXA	0
Fogtömés	8 (3/5)	14 (8/6)	C1-INHcc	1 eset (0/1)
	8 (1/7)	10 (2/8)	Danazol	3 eset(0/3)
	2 (1/1)	3 (2/1)	Tranexámsav	3 eset (1/2)
Fog kivésése	4 (1/3)	6 (3/3)	C1-INHcc	0
	2 (0/2)	2 (0/2)	Danazol	0
	1 (1/0)	1 (1/0)	Tranexámsav	0
Gégészeti beavatkozások	2 (1/1)	2 (1/1)	C1-INHcc	0
	1 (0/1)	1 (0/1)	Danazol	0
Fej-nyak beavatkozás	7 (4/3)	7 (4/3)	C1-INHcc	0
endotrachealis intubációval járó műtétek	11 (4/7)	12 (4/8)	C1-INHcc	2 eset (0/2)
	1 (0/1)	3 (0/3)	Danazol	0
Endoszkópos diagnosztikai beavatkozások:				
Szülés	8 (2/6)	8 (2/6)	C1-INHcc	0
	11 (0/11)	11 (0/11)	C1-INHcc	0
	1 (0/1)	3 (0/3)	Danazol	0
Terhesség megszakítás	1 (0/1)	1 (0/1)	Tranexámsav	0
	4 (1/3)	6 (1/5)	C1-INHcc	0
	1 (0/1)	1 (0/1)	Danazol	1 eset (0/1)
Összesen	57 (20/37)	134 (46/88)		13 eset 9 betegben

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Kiváltó tényezők vizsgálata hereditær angioneurotikus ödémás rohamban

Az általunk végzett vizsgálat volt az első a világon, ami szisztematikusan és átfogóan vizsgálta a különböző kiváltó tényezők szerepét hereditær angioödémás rohamban. A genetikai és komplementtesztekkel igazolt C1-INH hiányos HAE-s betegek 95,7%-a volt tünetes. A tünetes betegek 93%-ában fordult elő szubkután, 80%-ban hasi, 60%-ban felső légúti ödéma életük során legalább egy alkalommal. Az egyes betegek által tapasztalt rohamok előfordulása a magyar populációban hasonló volt a korábban irodalomban leírt populációkkal. Az Agostoni és Cicardi által elemzett populációban [4] az egyes rohamok lokalizációjának megoszlása az alábbi volt: szubkután ödémáról 91%-ban, hasi rohamról 73%-ban, gégeödémáról pedig 48%-ban számoltak be. Később Bygum a dán betegcsoport körében is megismételte a vizsgálatot [26], mely eredményei szintén hasonlóak voltak: a betegek 95%-a észlelt szubkután ödémát, 96%-a hasi rohamot és 55%-a gégeödémát. A német kutatócsoport eredményei alapján a betegek 92,8%-a tapasztalt szubkután ödémát, 53,6%-a nyelvödémát, 50%-a hasi rohamot, gégeödéma a betegek 25,4%-ában fordult elő [15]. Agostoni és Cicardi cikkében beszámol a kiváltó tényezőkről is, melyek közül a pszichés stresszt a betegek 26%-a, a traumát 53%-a, a menstruációt 15%-a nevezte meg, mint provokáló faktort.

A szubmukózus panaszok előfordulása betegpopulációnkban alacsonyabb volt, mint a korábban leírt betegpopulációkban [20, 26, 102]. A mi vizsgálatunkban a multiplex lokációjú rohamok száma is kevesebb volt. A nemzetközi irodalom és a saját eredményeink között tapasztalt eltérés oka bizonytalan, vélhetően etnikai vagy életmódbeli különbségek okozzák a jelenséget. Egy korábbi magyar és német betegcsoportot érintő vizsgálatban amiben magyar és német betegek is voltak különbséget találtunk a hasi rohamokat illetően. A német betegek körében háromszor gyakoribb volt a hasi rohamok előfordulása [73].

A betegek 91 %-a tudott valamilyen kiváltó tényezőt megnevezni, ami a roham kialakulásában szerepet játszhatott. Leggyakoribb kiváltótényező a fizikai megterhelés (71%), a pszichés stressz (59%), és a mechanikai trauma (59%) voltak. A betegek az összes roham körülbelül egyharmadában, mintegy 1000 roham esetén tudtak valamilyen kiváltótényezőt megnevezni, leggyakrabban a pszichés stresszt. Új megfigyelés, hogy

azon rohamok egyhatodában, ahol kiváltó tényezőt meg tudtak nevezni a betegek nevezni, ott ez a kiváltó tényező az időjárásváltozás volt. A különböző megjelenésű rohamokban eltérőek voltak a fő kiváltó tényezők.

A betegek leggyakrabban hasi rohamaik kapcsán tudták a kiváltó tényezőt megnevezni. Ezt magyarázhatja részben az, hogy hasi roham kapcsán az általános közérzet rosszabb, így a betegek jobban összpontosítanak arra, hogy mi okozhatta a rohamukat. Hasi rohamok során a leggyakoribb kiváltó tényező a pszichés stressz volt, míg szubkután rohamok során a fizikai megterhelés. A felsőlégúti rohamok nagy többségéért fertőzés vagy a menstruáció volt felelős. A fertőzések legnagyobb része felső légúti fertőzés volt, mely lokálisan ödémát okozhat, de a menstruáció felső légúti ödémát indukáló szerepére egyelőre nem találtunk magyarázatot.

Azok a kiváltótényezők, melyekről a betegek elmondták, hogy ödémás rohamot okozhatnak, nem minden esetben vezetnek angioödémához. A kiváltótényezők közül a menstruáció volt az, ami leginkább hajlamosított ödéma kialakulására (68%). A vizsgált betegek egy részében megfigyelhető volt, hogy a menstruáció szinte minden esetben ödémás rohamhoz vezetett. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a hosszútávú profilaktikus terápiában részesülő betegek esetében egyes kiváltó tényezők nagyobb valószínűséggel váltanak ki rohamot, mint a nem kezelt betegek esetében. Ennek hátterében az állhat, hogy ezek a betegek nemcsak azért tartoznak a súlyosabb betegcsoportba, mert hosszútávú profilaxisra szorulnak, hanem azért is, mert a kiváltó tényezők is jobban érintik őket. Felvilágosításuk a lehetséges kiváltó tényezőkről ezért hangsúlyozottan fontos, hogy a rohamokra megfelelően felkészülhessenek.

A kiváltó tényezők szerepének feltárása alapján a betegeknek életmód változtatást és egyénre szabott kezelési protokollt lehet beállítani.

Az ödéma kialakulásának patomechanizmusát tekintve, az egyes kiváltó tényezők valószínűleg az angioödéma kialakulásának különböző lépéseivel lépnek be a folyamatba. Bizonyos kiváltó tényezők a plazma enzimkaszád rendszereire hathatnak, így például a bradikininre, de nem csak itt léphetnek be az ödéma kialakulásának patomechanizmusába, hanem az endotélsejtekre hatva, azok fogékonyságát is

módosíthatják például a bradikininre nézve. Az alábbiakban leírjuk az egyes kiváltó tényezők lehetséges patogenezisben betöltött szerepét.

Mechanikai trauma, fizikai megterhelés és orvosi beavatkozások

A mechanikai trauma, a fizikai megterhelés és az egészségügyi beavatkozások mind sejsérüléssel járnak. A károsodott sejtekből származó foszfolipid molekulák aktiválhatják a Hageman faktort, mely a kinin-kallikrein rendszer aktivációját okozhatja[152]. A keringő XII-es faktor által okozott direkt endotélsejt aktiváció magyarázhatja a trauma ödémás rohamot kiváltó hatását, mivel az endothelium akár nagy területen is szabaddá válhat sérülés során. Az aktivációt követően az endotélsejtek vazodilatátor anyagokat bocsátanak ki (nitrogénmonoxid, prosztaglandin E2, Hsp90, prolyl-carboxypeptidáz), melyek kallikrein és bradikinin képződéshez vezetnek[107].

A fibrinolitikus és koagulációs rendszer szintén érintett a rohamok kialakulásában. Az aktiváció során felszabaduló plazmin felerősíti a bradikinin képződését a nagy molekulású kininogénből, a felszabaduló thrombin pedig növeli a vaszkuláris permeabilitást [174]. A patomechanizmus vélhetően hasonló fizikális megterhelés során, mivel egyfelől a felgyorsult véráram befolyásolhatja az endotélfunkciót, másfelől mikroszkópos sérülések keletkezhetnek az izmokban is. Ehhez járulhat hozzá továbbá az aktivált vérlemezkék által kibocsátott polifoszfátok megjelenése is, melyek a XII. faktorhoz kötődve aktiválják azt, emellett növelik a vaszkuláris permeabilitást és így extravazációhoz vezethetnek [135]. Emellett a kaszkárendszer több enzime is képes reagálni a C1-INH-ral, így az aktiváció során az amúgy is alacsony C1-INH szintet tovább csökkentik. Bizonyos szempontból a menstruáció is ebbe a csoportba tartozik, hisz ez a folyamat is egyfajta traumának fogható fel.

Terápiás lehetőségek: A nemzetközi konszenzus alapján rövid távú prophylaxist kell alkalmazni orvosi vagy fogászati beavatkozásokat megelőzően[24, 40]. A különböző küzdősportok kerülése mindenképpen ajánlott, mert ezek nemcsak fizikai megerőltetéssel járnak, de egy esetleges mechanikai trauma, sérülés veszélyét is magukban hordozzák. Mindazonáltal a beteg rendszeres sporttól való tiltása nem javasolt.

Fogamzásgátló szedése, terhesség, szoptatás

A szexuálhormonok változása éppúgy, mint a magas ösztrogén szint (például terhesség során vagy fogamzásgátlók szedése közben) összefüggést mutat az emelkedett XII. faktor szintekkel [108]. Továbbá a terhesség alatt megfigyelt alacsony C1-inhibitor szint és a fogamzásgátló szedése a XII. faktor és a kallikrein gyengített, gátlásához vezet [37, 101]. Ezek a mechanizmusok együttesen okozzák a kinin rendszer aktivációját és a bradikinin képződést. Az ösztrogén csökkenti az ACE expresszióját, mely szintén a bradikinin szintek emelkedéséhez vezet [12, 165]. Egészséges, orális fogamzásgátló használó nőkben a fibrinolitikus fehérjék (plazmin, VII faktor, X faktor és IX faktor) szintje megemelkedett [137], és a kontaktrendszer szintén érintett. A XII. faktor, a prekallikrein, a kallikrein szintek is emelkedtek [90], ugyanakkor a C1-INH szint csökkent volt, mely fordított korrelációt mutatott a XII faktor szintek növekedésével [182]. Feltehetően ennek révén játszhat szerepet az orális fogamzásgátlók és a hormonpótló készítmények használata a HAE-s rohamok patomechanizmusában.

Terápiás lehetőségek: Kombinált hatóanyagú szájon át szedhető fogamzásgátlók szedése szintén nem javasolt C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek körében. Alternatívaként javasolt a barrieralapú eszközök vagy intrauterine eszközök használata, valamint csak progeszteron tartalmú fogamzásgátlók szedése. A pubertás és terhesség idején szoros követés javasolt [19], mert a hormonális változások miatt előfordulhat emelkedett rohamszám, mely esetlegesen hosszútávú profilaktikus kezelés indítását vagy annak módosítását teheti szükségessé. Érdekes megfigyelése volt vizsgálatunknak, hogy a nőbetegek körében egy-egy menstruációs ciklus 68%-os valószínűséggel jár roham kialakulására, mely rohamokban az életet veszélyeztető felső légúti ödéma előfordulása is magasabb. Ezért merül fel az esetleges profilaxis bevezetése menstruáció idején, mellyel csökkenteni lehetne a roham kialakulásának valószínűségét.

ACE-gátló terápia

Hereditár angioödémában szenvedő betegekben az ACE-gátló terápia az ödémás rohamok gyakoriságának fokozódását okozhatja [5]. A magasvérnyomás kezelésére

használt ACE-inhibitor gátolja a bradikinin lebomlását, így a bradikinin szint megemelkedik és angioödémát okozhat [8, 127].

Terápiás lehetőségek: ACE-gátlók szedése nem javasolt hereditár angioödémában.

Fertőzés

A fertőzések a komplement rendszer klasszikus útját, és a lektin utat is aktiválhatják. Mindkét út aktivációja a C1 inhibitor felhasználásával jár, mely ödéma kialakulásához vezethet. A bakteriális anyagok (pl. lipopoliszacharid) az endotélsejtekre hatva is fokozhatják a vaszkuláris permeabilitást.

Ahogy korábban leírásra került, a hasi rohamszámok szignifikánsan csökkentek a *Helicobacter pylori* kiirtását követően[62].

Dobó és munkacsoportja egy új, MASP-1 által történő bradikinin termelődési mechanizmus létezését mutatta be, mely a XII faktortól és kallikreintől független. A MASP-1 ödémás rohamot indukálhat hereditár angioödémában [57]. A MASP-1 nemcsak a bradikinin termelődését fokozza, hanem az endotélsejtekre direkt módon hatva, növelik azok permeabilitását.

Egy, a fertőzés által indukált ödémás roham Hsp90 felszabaduláshoz vezethet, mely aktiválhatja a bradikinin-képző kaszkádot[107].

Másfelől a baktérium önmagában negatívan töltött felszínként szolgálhat és emelheti a bradikinin receptor 1 expresszióját. A bakteriális proteázok szintén képesek aktiválni a XII-es faktort. Az IL-1 β által aktivált endotélsejtek a bradikinin receptor 1 és a gC1qR/p33 expresszióját okozhatják [17].

Terápiás lehetőségek: A különböző fertőzések korai felismerése és megfelelő kezelése is ajánlott, hogy a következőképp kialakuló rohamokat meg tudjuk előzni. Emellett az vakcináció szükségessége is hangsúlyozandó, mely jelentős mértékben tudja csökkenteni a fertőzések kialakulását.

Ételek, rovarmérgek, gyógyszerek

Néhány HAE-s beteg említi, hogy az ödémás roham kialakulása kapcsolatban állhat bizonyos élelmiszerek fogyasztásával, rovarmérgekkel és gyógyszerekkel. Ez felvetheti a hízósejtek és így a hisztamin szerepét a hereditár angioödéma patomechanizmusában valamint számos háttérben meghúzódó folyamattal lehet magyarázni.

A C3a és C5a fragmentumok, melyek a komplementrendszer kontrolálatlan aktivációja során keletkeznek hozzákötődhetnek a bőr szerozatípusú hízósejtjeinek C3a és C5a receptoraikhoz így aktiválva azokat [72].

A mastocitákból származó triptáz a PAR-2 útvonalon keresztül aktiválhatja az endotél sejteket és befolyásolhatják az endoteliális barrier funkciót[96]. A megfigyelések alapján a béta-triptáz nemcsak az alacsony[154], de a nagy molekulású kininogént is bontja [180]. Az utóbbi mechanizmus révén bradikinin keletkezik, ami ödémát generálhat.

Az IgE-antigén által aktivált hízósejtekből heparin szabadul fel, mely negatívan töltött felszínként hozzájárulhat a XII. faktor autoaktivációjához, így bradikinin felszabaduláshoz, majd roham kialakuláshoz vezethet [140].

Terápiás lehetőségek: Esetleges allergének szűrése, és ennek alapján a terápia kiegészítése antihisztaminokkal javasolt minden olyan esetben, amikor a bradikinin mediálta ödéma mellett allergiás reakció is hozzájárulhat a tünetek kialakulásához. Hízósejt stabilizátorok alkalmazása szintén megfontolandó.

Pszichés stressz

A molekuláris és élettani mechanizmusát a pszichés stressz által kiváltott ödémának nagyon kevésbé ismerjük. A stressz számos betegség előfordulását és lefolyását befolyásolhatja, mint például a gyomor és vékonybélfekélyét [89]. Vizsgálatunk eredményei arra mutatnak, hogy ez a tavaszi-őszi halmozódás a stressz indukálta rohamokban is megfigyelhető. Ez tovább erősítheti azt a feltételezést, hogy az időjárás befolyásolhatja a pszichoszomatikus betegségek lefolyását [151, 171].

Terápiás lehetőségek: A vizsgálatunkban az összrohamszámot tekintve a leggyakoribb kiváltó tényező a pszichés stressz volt. Emiatt a betegek mentális egészségének védelme és támogatása mindenképpen fontos, amennyiben a beteg mentális állapota szükségessé teszi, úgy szakember bevonásával, akár antidepresszáns terápia segítségével is.

6.2.A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

Vizsgálatunk alapján a megélt stressz nem különbözött szignifikánsan betegcsoportjainkban. A megküzdési, azaz coping képesség viszont eltért a különböző csoportokban, az egészséges csoportnak szignifikánsan jobb megküzdési képessége volt, mint az angioödémás és a C1-INH-HAE-s betegeknek. Az egész életen át tartó együttélés egy krónikus és potenciálisan életveszélyes betegséggel meglehetősen nagy mentális erőt igényel[162]. Ez a megfigyelés kiegészítésként szolgálhat a C1-INH-HAE-s betegek depresszióhajlamára. Ez utóbbit a munkacsoportunk is vizsgálta korábban, valamint egyetértésben van Fouche és munkatársai által közöltekkel is [68].

A kortizol szintekben észlelt eltérés vélhetően egy, akár életet is veszélyeztető roham okozta stresszválasz következménye lehet. Ez akár a korábban, munkacsoportunk által rohamok során megfigyelt leukocytosist is magyarázhatja, melyet korábban hemokoncentrációhoz kötöttek. A fehérvérsejtek medullárisan és extramedullárisan találhatóak. Medullárisan megkülönböztetünk osztódó-, érő- és tároló pool-t. Extramedullárisan keringő és lehorgonyzott pool található. A lehorgonyzott medencében azok a neutrofil sejtek vannak, amelyek a vaszkuláris endotéliumhoz és a szövetekhez kötődnek. Akut neutrofilia abban az esetben fordulhat elő, ha vagy a csontvelő raktáraiból vagy a lehorgonyzott medencéből jutnak a sejtek a keringésbe.

Fiziológiás neutrofilia okozhat a stressz, fizikai munka, katekolamin-injekció és a terhesség [10, 65, 84, 91, 163, 173]. Ez a fiziológiás neutrofilia percek alatt kialakulhat. Feltehetőleg ez a munkaterheléssel és a perctérfogat növekedésével hozható összefüggésbe, kevésbé a katekolaminok neutrofilekre kifejtett hatásával, ami csökkenti az adherenciát az endotél sejtekhez.

A glükokortikoid receptor különböző polimorfizmusainak incidenciája a C1-INH-HAE-s betegek körében hasonló volt a normál populációhoz. Kevés polimorfizmusnak van hatása a glükokortikoid érzékenységre, ebben a tanulmányban három polimorfizmus

klinikai jelentőségét vizsgáltuk, melyek névszerint a BclI, a N363S és a 9 β polimorfizmusok voltak, melyek befolyásolhatják a receptorérzékenységet. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben a 9 β polimorfizmus hordozó státusz összefüggésben a kortizolszintekkel. A 9 β polimorfizmus növeli a stabilitását a GR β hasadási variánsnak [55]. A GR β izoformának hibás ligandkötő képessége van és a GR α domináns negatív inhibitoraként működik, gyakran figyelhető meg over-expressziója különböző autoimmun megbetegedésekben[168].

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 9 β hordozó C1-INH-HAE-s betegekben a bazális kortizolszintek alacsonyabbak. Korábban azt találták a Longitudinal Ageing Study Amsterdam (LASA) vizsgálatban, hogy a polimorfizmust hordozó nők hasonlóan alacsonyabb kortizolszintekkel rendelkeztek a vad típusú homozigótákhoz hasonlítva. Ezzel szemben a BclI homozigóta nőknek emelkedett kortizolszintjeik voltak [176]. A jelenség hátterére, hogy a különböző polimorfizmusok hogyan befolyásolják a bazális kortizol szinteket, még nem találtak a kutatók választ. A glükokortikoid érzékenység változásai hatással lehetnek a hypothalamus-hypophyisis-mellékvese tengelyre, bár az eddigi eredmények ellentmondásosak és a polimorfizmusok jelenlétének hatása összetettnek tűnik [22, 54, 113]. Alacsony dózisu dexamethason szuppressziós tesztet követően a N363S és BclI hordozók kortizol szintjei alacsonyabbak voltak, amit a hypothalamus-hypophyisis-mellékvese tengelymodulációja magyarázhat [94]. Férfiakban a 9 β hordozók magasabb ACTH és nyál kortizol szinteket mutattak dexamethason adását követően, mely a hypothalamus-hypophyisis-mellékvese tengely relatív rezisztenciáját mutatja [113]. Vizsgálatunkban a rohamok során (kihagyva a felső légúti ödémákat) a 9 β polimorfizmus hordozónak szignifikánsan alacsonyabb kortizol szintjük volt, mint vad típusú betegtársaiknak. Nemek közti különbséget azonban nem fedeztünk fel a vizsgálatunkba.

A metabolikus paramétereket vizsgálva azt találtuk, hogy a 9 β carrierek BMI-je szignifikánsan magasabb, mint a polimorfizmust nem hordozó egyéneké. Az eltérés mértéke klinikai szempontból is releváns lehet, hiszen a hordozók így átlagosan a túlsúlyos csoportba kerültek, mely túlsúly további kockázat lehet egyéb, metabolikus betegségek kialakulására is. A BclI homozigóta hordozók körében szignifikánsan

magasabb volt a hypertonia előfordulása, de a tendencia észlelhető a heterozigóta csoportban is.

6.3.Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödémás betegek körében

A vizeletüledék paramétereket elemezve kapcsolatot találtunk a bakteriuria jelenléte és a hereditár angioödéma klinikai tünetei között. Azon betegeknek, akiknek baktérium volt felfedezhető a vizeletében, a minta leadását megelőző egy évben szignifikánsan több rohamuk volt. Az aszimptomatikus bakteriuria diagnózisa szigorúan vizelettenyésztéshez kötött, mely a vizsgálatunkhoz nem állt rendelkezésre, de eredményeink alapján a bakteriuria rohamot kiváltó szerepe felmerül.

Bár az aszimptomatikus bakteriuria egy lokális, szervspecifikus jelenség, friss kutatások mégis generalizált immunválaszt tudtak kimutatni jelenlétében [183]. A helyi antimikrobiális folyamatok is szerepet játszhatnak az ödéma képzésben. Bizonyos Gram-pozitív és Gram negatív baktériumok sejtfal komponensei aktiválni képesek az endogen koagulációs kaskádát [53, 106]. Ezen felül egyes bakteriális proteázok nemcsak az endogen koagulációs kaskádát, hanem a kinin rendszert is aktiválni képesek [122, 132]. A nagy molekulású kininogénés a kontaktrendszer egyéb szereplői hozzákötődnek és felhalmozódnak a bakteriális felszínen, és így játszanak szerepet, hogy a proinflammációs folyamatokat beindítsák, és magát a gyulladást tüneteket létrehozzák (fájdalom, láz, ödéma, hipotenzio). Aszimptomatikus bakteriuriában ennek a folyamatnak nincs észlelhető hatása, elhanyagolható a betegség nevében benne van, hogy tünetmentes- de C1-INH hiányos HAE-ban például szerepet játszhat az ödémás rohamok kialakulásában.

A mikrohematuria kumulatív incidenciája C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben magasabb volt, mint a korábbi irodalmi adatok alapján az várható volt[71]. Nem találtunk összefüggést a hematuria jelenléte és a danazol terápia között. Fontos kiemelni azonban, hogy Magyarországon a központunkban a danazol dózisa lényegesen alacsonyabb volt, mint a korábban megfigyelt betegpopulációban[6].

Az aktuális irányelvek alapján, az aszimptomatikus bakteriuriát csak bizonyos jól meghatározott esetekben kell kezelni. Ezek az alábbiak: katéterezést követően a katéter eltávolítás után 48 órával vett vizeletmintából kimutatott bakteriuria, terhesség,

valamint urológiai beavatkozások előtt. Véleményünk alapján C1-INH-HAE-s betegekben szintén hasznos lehet az aszimptomatikus bakteriuria kezelése. Ennek végleges eldöntése érdekében további, prospektív vizsgálatok szükségesek.

6.4. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában

Vizsgálatunk a rövid távú prophylaxis hatékonyságát és biztonságosságát célozta meg különböző típusú műtéti és diagnosztikus beavatkozások kapcsán. 126 C1-INH-HAE beteg klinikai adatait elemezve azt találtuk, hogy a C1-INH-HAE diagnózisának felállítása előtti periódusban - amikor megelőző kezelésre nem kerülhetett sor - a betegek 18,2%-a számolt be az orvosi intervenciót követően ödémás rohamról. Ezen eredményeink összhangban vannak a Bork et al. eredményeivel, melyeket rövid távú profilaxis nélkül elvégzett fogászati beavatkozások során talált [16].

Ezek a rohamok általában 48 órán belül alakultak ki, és a fogászati beavatkozásokat kivéve az orvosi beavatkozások 43,8%-ában fordultak elő. A C1-INH-HAE diagnózisának felállítását követően, rövid távú profilaxis alkalmazásával a betegek 7,1 %-ában alakult ki ödémás roham, az összes beavatkozásra vonatkoztatva 9,7 %-ban. Leggyakrabban a fej-nyak területén végzett műtéti beavatkozást követően, elsősorban fogászati beavatkozás után jelent meg az angioödéma. Bork és munkatársai hasonló megfigyelést tettek fogászati beavatkozások kapcsán C1-INH koncentrátumot alkalmazva. A kialakult ödéma elsősorban az arcra, nyakra és a felső légutakra lokalizálódott, hasi ödémás epizód nem fordult elő. Ennek az oka valószínűleg az lehet, hogy ezek a műtétek a fej-nyak területén történtek, illetve endotrachealis intubáció alkalmazásával és így a helyi szöveti trauma következményeként az adott régióban alakult ki ödéma. Gyermekekben ritkábban észleltünk orvosi beavatkozást követően kialakuló ödémás rohamot, mint felnőttekben. A rövid távú profilaxis alkalmazása csökkentette az orvosi beavatkozásokat követően fellépő ödémás rohamok számát. Összehasonlítva az általunk alkalmazott három gyógyszer hatását, C1-INH koncentrátum profilaktikus alkalmazása mellett szignifikánsan kevesebb ödémás epizód lépett fel (az esetek csupán 6%-ában), mint danazol (az esetek 13%-ában), illetve tranexámsavat (az esetek 33%-ában) alkalmazva.

A rövid távú profilaxis mellett kialakuló ödémás rohamok C1-INH koncentrátum adására minden esetben teljesen visszavonultak, az ödémás roham nem újult ki. A

régebbi ajánlások alapján 500 NE C1-INH adása volt javasolt profilaxis esetében a testsúlyt figyelmen kívül hagyva. Centrumunk ezen ajánlás alapján végezte a kezeléseket. Az elmúlt évek során végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a nagyobb dózis 20NE/tksg vs. 10NE/tksg C1-INH koncentrátum akut kezelésre hatékonyabbnak bizonyult, és profilaktikus kezelésben 1000 NE C1-INH koncentrátum alkalmazása szignifikánsan csökkentette a rohamok számát [42, 186].

Az orvosi beavatkozások előtt adott C1-INH koncentrátummal nyílt vizsgálatnál is történt. Egyszeri 1000 NE adása esetén a beavatkozások 98%-ban nem alakult ki ödémás roham a beavatkozást követő 72 órában. A beavatkozások 56%-a fogászati beavatkozás volt, 44%-a műtéti, illetve diagnosztikus beavatkozás volt [16, 83].

Mindezen eredményeket figyelembe véve az 1000 NE megfelelőbb dózis lehet rövid távú profilaxisra, mint az 500 NE. A dózis kiválasztásával kapcsolatban további kérdések merülnek fel. Például a C1-INH koncentrátum rohamban való alkalmazása során a testsúly figyelembe vételével ajánlott a kezelést végezni, ugyanakkor a rövid távú profilaxisban alkalmazott C1-INH koncentrátum mindkét vizsgálatban fix dózissal történik a testsúlytól függetlenül.

Megjegyzendő, hogy a hosszútávú profilaxisra adott C1-INH koncentrátum is testsúlytól független dózissal történik. Továbbá az sem tisztázott, hogy miért alakul ki ödéma 1000 NE C1-INH profilaktikus alkalmazása mellett olyan betegekben, akiknél számos alkalommal történt orvosi beavatkozás 500 NE C1-INH koncentrátum adásával és egyetlen egy esetben sem alakult ki ödéma ezen dózissal [186].

Az orvosi beavatkozások során bekövetkező patofiziológiai változások hátterében a szöveti károsodás áll, melynek során a sérült sejtekből felszabadult foszfolipid molekulák aktiválhatják a Hageman faktort. Továbbra sem feltárt, hogy mi az oka annak, hogy nem minden esetben alakul ki ödéma ezen beavatkozások után, és milyen egyéb tényezők jelenléte szükséges ahhoz, hogy kialakuljon az ödéma.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

A kiváltó tényezők pontos szerepe még tisztázásra vár, hiszen nem minden esetben okoznak rohamot. Fontos viszont ismeretük, hogy a betegek gondozása a leghatékonyabb lehessen és személyre szabott tanácsokkal az életminőséget javítani tudjuk. A rövid távú profilaxis bevezetése menstruáció esetében hatékony lehet, de további, nagyobb elemszámú, nemzetközi vizsgálatok szükségesek a menstruáció kiváltó szerepének bizonyítására. Ezen vizsgálatok során megerősítésre kerülhetnek az általunk leírt eredmények, illetve az adatok birtokában meghatározásra kerülhet az is, hogy a menstruációs ciklus során melyik az ideális időpont a rövid távú profilaxisra törzskönyvezett gyógyszerek elrendelésére. Céljaink között szerepel a jövőben a női betegek menstruációs ciklusának még pontosabb megfigyelése.

A stressz kiemelkedő szerepe miatt felvetődik a betegek pszichés vezetésének kérdése is, illetve a stresszkezelés oktatása, mellyel szintén csökkenteni lehetne a rohamok előfordulását.

A glükokortikoid receptorok polimorfizmusait vizsgáló tanulmányunk alapján a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben a 9 β polimorfizmus hordozó státusz összefüggésben van a kortizolszintekkel. A 9 β hordozó státusz betegeinkben a bazális kortizolszintek csökkenésével jártak. Vizsgálatunkban a rohamok során is szignifikánsan alacsonyabb kortizol szinteket mértünk, amennyiben az erős stresszornak tekinthető felső légúti ödémákat nem vettük figyelembe. Az eltérés klinikai jelentősége tisztázatlan, mivel nem egyebekben nem találtunk összefüggést a hordozó státusz és a klinikai paraméterek között, mint a rohamok súlyossága, gyakorisága, vagy az életmentő gyógyszer adása.

A metabolikus paramétereket vizsgálva, melyek szorosan nem kapcsolódnak a C1-INH-HAE betegséghez, azonban előremutató eredményeket találtunk. A 9 β carrieriek BMI-je szignifikánsan magasabb volt, mint a polimorfizmust nem hordozó egyéneké. Az eltérés mértéke klinikai szempontból is releváns lehet, hiszen a hordozók így átlagosan a túlsúlyos csoportba kerültek, mely túlsúly további kockázat lehet egyéb, metabolikus betegségek kialakulására is. A BclII homozigóta hordozók körében szignifikánsan magasabb volt a hipertonia előfordulása. Az érintett betegeink figyelmét

felhívtuk a tapasztalt eltérésekre, melyek alapján életvezetési tanácsokkal láttuk el őket és rendszeres szűrővizsgálatokon való részvételüket szorgalmaztuk.

Az eredményeink birtokában úgy látjuk, hogy további hormonális vizsgálatok szükségesek, hogy a glükokortikoid receptor polimorfizmusok hatásait vizsgálni tudjuk.

A vizeletüledék paramétereit elemezve kapcsolatot találtunk a bakteriuria jelenléte és a hereditár angioödéma klinikai tünetei között. Azon betegeknek, akiknek baktérium volt felfedezhető a vizeletében, a minta leadását megelőző egy évben szignifikánsan több rohamuk volt. Véleményünk alapján C1-INH-HAE-s betegekben a bakteriuriát még akkor is kezelni kell, ha az tünetmentes. Ez azért fontos megállapítás, mert a jelenleg érvénybenlévő irányelvek alapján a tünetmentes bakteriuriát csak bizonyos, jól körülhatárolt esetekben kell kezelni. szintén hasznos lehet az aszimptomatikus bakteriuria kezelése. Ennek végleges eldöntése érdekében további, prospektív vizsgálatok szükségesek. Jelenleg is zajlanak prospektív vizsgálataink a kezelés hatásosságának felmérésére.

Összhangban más szerzők megfigyeléseivel a rövid távú profilaxisra vonatkozó eredményeink is alátámasztják, hogy az orvosi beavatkozások növelik az ödémás epizód kialakulásának esélyét. A beavatkozások közül a fogászati beavatkozások rendelkeztek a legnagyobb rohamkiváltó potenciállal. Jelenleg nincs egyetlen olyan terápiás mód sem amellyel 100%-os biztonsággal megelőzhető lenne az ödémás roham kialakulása, mégis ezen terápiás lehetőségeknek létjogosultsága van a kezelésben, mivel csökkentik az ödémás roham kialakulásának esélyét. A C1-INH koncentráttal végzett rövid távú profilaxis szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a danazol és a tranexámsav. A C1-INH dózisát illetően az 500 NE az esetek többségében hatékonynak bizonyult. Más szerzők megfigyelése alapján 1000 U adása tovább csökkentheti az ödémás rohamok kialakulásának esélyét, ezért a továbbiakban nagyobb dózis adását meg kell fontolunk.

A hereditár angioödémás rohamokat provokáló tényezők ismeretlenek, a betegek megfigyelései átfogóan nem kerültek még vizsgálatra. Ha többet tudunk meg a kiváltó tényezőkről, akkor felvehetjük a harcot ellenük életmódbeli tanácsokkal vagy rövid távú profilaxist alkalmazva.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az első tudományos közlemény a herediter angioödémáról 1888-ban jelent meg. Az elmúlt 128 évben nagyon sok új kutatási eredmény született a betegséggel kapcsolatban, de az ödéma kialakulásának pontos patomechanizmusa máig nem ismert. Elég csak arra gondolnunk, hogy a herediter angioödéma egy genetikailag kódolt betegség, tehát a betegeknek születésüktől fogva megvan a betegségük, mégsem alakul ki rögtön a roham a születést követően, csak évekkel később, sőt számos genetikailag C1-INH-hiányos beteg élete végéig tünetmentes. A további életkorokban is kiszámíthatatlan a rohamok megjelenése. Az általunk végzett vizsgálatok legfontosabb eredményei az alábbiak voltak:

1. A betegek 91 %-a tudott valamilyen kiváltó tényezőt megnevezni, ami a roham kialakulásában szerepet játszhatott. A betegek az összes roham körülbelül egyharmadában, mintegy 1000 roham esetén tudtak valamilyen kiváltótényezőt megnevezni, leggyakrabban a pszichés stresszt. A különböző megjelenésű rohamokban eltérőek voltak a fő kiváltó tényezők. Azok a kiváltótényezők, melyekről a betegek elmondták, hogy ödémás rohamot okozhatnak, nem minden esetben vezetnek angioödémához. A kiváltótényezők közül a menstruáció volt az, ami leginkább hajlamosított ödéma kialakulására.
 2. A rohamban mért kortizolszint szignifikánsan magasabb volt a betegekben, mint rohammentes időszakban, mely vélhetően a stresszválasz következménye. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 9 β hordozó C1-INH-HAE-s betegekben a bazális kortizolszintek alacsonyabbak.
 3. Azon betegeknek, akiknek baktérium volt felfedezhető a vizeletében, a minta leadását megelőző egy évben szignifikánsan több rohamuk volt.
 4. Az orvosi beavatkozások növelik az ödémás epizód kialakulásának esélyét. A beavatkozások közül a fogászati beavatkozások rendelkeztek a legnagyobb rohamkiváltó potenciállal. A C1-INH koncentráttal végzett rövid távú profilaxis szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a danazol és a tranexámsav.
- Bízunk benne, hogy eredményeinkkel hozzájárultunk a betegség pontosabb megértéséhez és a levont terápiai konzekvenciák révén a betegek életminőségének javításához.

9. SUMMARY

The first scientific paper on hereditary angioedema was published in 1888. Many new research findings on the disease have surfaced during the past 128 years; however, the exact pathomechanism of edema formation in hereditary angioedema is still unknown. Just consider that although it is a hereditary disease, which exists as early as at the time of birth, it does not manifest itself right then, only years later. Moreover, many patients with genetic deficiency of the C1-inhibitor remain symptom-free throughout their lives.

The most important results of our studies are as follows:

1. Ninety-one per cent of the patients could identify some circumstance, which might have had a role in the occurrence of the attack. The patients recognized these factors in approximately third of all episodes. Attacks of different location had diverse triggering factors, which the patients most commonly identified after they had experienced an abdominal episode. The possible triggering factors blamed by the patients not necessarily cause an edematous attack in all instances – menstruation was the most potent predisposing factor.

2. Plasma cortisol levels were significantly higher in the patients during episodes than during attack-free periods – this is possibly a consequence of the stress response. Our study revealed that basal cortisol levels are lower in 9b carrier C1-INH-HAE patients.

3. The analysis of urinary sediment showed correlation between the presence of bacteriuria and the clinical manifestations of hereditary angioedema. Patients with bacteria in their urine experienced significantly more attacks during the year after urinary sampling.

4. In accord with the observations of other authors, our findings confirm that certain medical interventions increase the probability of the occurrence of edematous episodes. Dental procedures have the greatest potential to trigger an attack. Short-term prophylaxis with the C1-INH concentrate was significantly more effective than danazol and tranexamic acid.

It is to be hoped that our results have contributed to a more accurate understanding of the disease, and that their therapeutic consequences might improve the quality of life of the patients.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. (2002) Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet*.359(9323):2088-9.
2. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. (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.
3. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. (1980) Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy*.44(5):299-301.
4. Agostoni A, Cicardi M. (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*.71(4):206-15.
5. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. (1999) Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*.44(1-2):21-5.
6. Andriole GL, Brickman C, Lack EE, Sesterhenn IA, Javadpour N, Linehan WM, et al. (1986) Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol*.135(1):44-6.
7. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA, Jr. (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*.100(4):327-32.
8. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. (2007) Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*.62(8):842-56.
9. Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Reshef A, Aberer W, Maurer M, et al. (2013) Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*.68(11):1452-9.

10. Bergmann M, Sautner T. (2002) Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines. *Wien Klin Wochenschr.*114(17-18):752-61.
11. Bertalan R, Patocs A, Nagy B, Derzsy Z, Gullai N, Szappanos A, et al. (2009) Overrepresentation of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.*405(1-2):148-52.
12. Binkley KE. (2010) Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.*6(1):16.
13. Bloom AS, Schranz C. (2015) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema of the Small Bowel-A Surgical Abdomen Mimic. *J Emerg Med.*48(6):e127-9.
14. Bonnaud I, Rouaud V, Guyot M, Debiais S, Saudeau D, de Toffol B, et al. (2012) Exceptional stroke-like episodes in a patient with type I autosomal angioedema. *Neurology.*78(8):598-9.
15. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. (2007) Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.*120(11):987-92.
16. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. (2011) Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*112(1):58-64.
17. 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.
18. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. (2003) Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med.*115(5):420-1.
19. Bouillet L. (2010) Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.*6(1):17.
20. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, et al. (2013) Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.*111(4):290-4.

21. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. (2008) Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.*199(5):484 e1-4.
22. Bouma EM, Riese H, Nolte IM, Oosterom E, Verhulst FC, Ormel J, et al. (2011) No associations between single nucleotide polymorphisms in corticoid receptor genes and heart rate and cortisol responses to a standardized social stress test in adolescents: the TRAILS study. *Behav Genet.*41(2):253-61.
23. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. (2004) Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.*114(3):629-37.
24. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. (2010) 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.*6(1):24.
25. Boyle B, Koranyi K, Patocs A, Liko I, Szappanos A, Bertalan R, et al. (2008) Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.*92(1):131-4.
26. Bygum A. (2009) Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.*161(5):1153-8.
27. Bygum A, Aygoren-Pursun E, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. (2015) Burden of Illness in Hereditary Angioedema: A Conceptual Model. *Acta Derm Venereol.*95(6):706-10.
28. Calzavara-Pinton P, Sala R, Venturini M, Rossi MT, Tosoni C, Rizzini FL, et al. (2010) Local angioedema following sun exposures: a report of five cases. *Int Arch Allergy Immunol.*153(3):315-20.
29. Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fothergill JE. (1991) Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem.*197(2):301-8.
30. Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. (2007) Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica.*92(5):716-8.

31. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*.69(5):602-16.
32. Cicardi M, Agostoni A. (1996) Hereditary angioedema. *N Engl J Med*.334(25):1666-7.
33. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffre D, Cugno M, Agostoni A. (1996) Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. *Clin Exp Immunol*.106(3):475-80.
34. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Champion M, et al. (2010) Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*.363(6):523-31.
35. Cicardi M, Zanichelli A. (2010) The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. *Curr Mol Med*.10(4):354-60.
36. Cilia La Corte AL, Carter AM, Rice GI, Duan QL, Rouleau GA, Adam A, et al. (2011) A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat*.32(11):1326-31.
37. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. (1992) C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*.90(3 Pt 1):412-3.
38. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. (2007) Psychological stress and disease. *JAMA*.298(14):1685-7.
39. Courtier J, Ali K. (2009) Case 151: hereditary angioedema in the duodenum. *Radiology*.253(2):564-9.
40. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. (2012) WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*.5(12):182-99.
41. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. (2011) C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*.66(12):1604-11.
42. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. (2009) Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*.124(4):801-8.

43. Crowder JR, Crowder TR. (1917) Five generations of angioneurotic edema. . Arch Int Med.20:20:840.
44. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. (1994) Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. J Allergy Clin Immunol.93(5):870-6.
45. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. (1997) Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. Blood.89(9):3213-8.
46. 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):361-4.
47. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. (2003) Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. Int Immunopharmacol.3(3):311-7.
48. Cunningham DS, Jensen JT. (1991) Hereditary angioneurotic edema in the puerperium. A case report. J Reprod Med.36(4):312-3.
49. D'Incan M, Tridon A, Ponard D, Dumestre-Perard C, Ferrier-Le Bouedec M, Betail G, et al. (1999) Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: is the distinction between type I and type II still relevant? Dermatology.199(3):227-30.
50. Davis AE, 3rd. (2005) The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol.114(1):3-9.
51. Dean DE, Schultz DL, Powers RH. (2001) Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. J Forensic Sci.46(5):1239-43.
52. Declodt E, Freercks R, Maartens G. (2009) Cerebral angioedema associated with enalapril. Br J Clin Pharmacol.68(2):271-3.
53. DeLa Cadena RA, Laskin KJ, Pixley RA, Sartor RB, Schwab JH, Back N, et al. (1991) Role of kallikrein-kinin system in pathogenesis of bacterial cell wall-induced inflammation. Am J Physiol.260(2 Pt 1):G213-9.
54. Derijk RH. (2009) Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. Neuroimmunomodulation.16(5):340-52.
55. Derijk RH, Schaaf MJ, Turner G, Datson NA, Vreugdenhil E, Cidlowski J, et al. (2001) A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the

glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*28(11):2383-8.

56. Di Blasio AM, van Rossum EF, Maestrini S, Berselli ME, Tagliaferri M, Podesta F, et al. (2003) The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).*59(1):68-74.

57. Dobo J, Major B, Kekesi KA, Szabo I, Megyeri M, Hajela K, et al. (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.

58. Donaldson VH, Evans RR. (1963) A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. *Am J Med.*35:37-44.

59. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.*5(4):703-8.

60. Elnicki DM. (1992) Hereditary angioedema. *South Med J.*85(11):1084-90.

61. Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D, et al. (1998) Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension.*31(6):1299-304.

62. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. (2001) Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet.*358(9294):1695-6.

63. Farkas H, Harmat G, Fay A, Fekete B, Karadi I, Visy B, et al. (2001) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol.*81(5):376-7.

64. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karadi I, Fekete B, Fust G, et al. (2001) Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*13(10):1225-30.

65. Feldman BF, Ruehl WW. (1984) Interpreting absolute WBC counts. *Mod Vet Pract.*65(6):446-9.

66. Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. (1983) Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol.*72(1):54-60.
67. Fleury I, Primeau M, Doreau A, Costea I, Moghrabi A, Sinnett D, et al. (2004) Polymorphisms in genes involved in the corticosteroid response and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pharmacogenomics.*4(5):331-41.
68. Fouche AS, Saunders EF, Craig T. (2014) Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.*112(4):371-5.
69. Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.*113 Suppl 1A:5S-13S.
70. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. (1976) Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.*84(5):580-93.
71. Froom P, Ribak J, Benbassat J. (1984) Significance of microhaematuria in young adults. *Br Med J (Clin Res Ed).*288(6410):20-2.
72. Fureder W, Agis H, Willheim M, Bankl HC, Maier U, Kishi K, et al. (1995) Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *J Immunol.*155(6):3152-60.
73. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. (2011) Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.*41(3):256-62.
74. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC, et al. (1980) Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med.*302(10):542-6.
75. Geelen CC, van Greevenbroek MM, van Rossum EF, Schaper NC, Nijpels G, t Hart LM, et al. (2013) BclII glucocorticoid receptor polymorphism is associated with greater body fatness: the Hoorn and CODAM studies. *J Clin Endocrinol Metab.*98(3):E595-9.
76. 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):1444-8.

77. Gergics P, Patocs A, Majnik J, Balogh K, Szappanos A, Toth M, et al. (2006) Detection of the Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene by single-tube allele-specific polymerase chain reaction. *J Steroid Biochem Mol Biol.*100(4-5):161-6.
78. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG. (1999) Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol.*48(6):861-5.
79. Giordano R, Marzotti S, Berardelli R, Karamouzis I, Brozzetti A, D'Angelo V, et al. (2012) BCII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased obesity, impaired glucose metabolism and dyslipidaemia in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).*77(6):863-70.
80. Gompels MM, Lock RJ. (2005) C1 inhibitor deficiency: management. *Clin Exp Dermatol.*30(6):737-40.
81. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. (2015) EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology, ed Arnhem, The Netherlands, Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
82. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snively DB, et al. (1995) A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension.*25(6):1345-50.
83. Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, et al. (2012) Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.*33(4):348-53.
84. Griffin JF, Beck I. (1983) A longitudinal study of leucocyte numbers and mitogenesis during the last ten weeks of human pregnancy. *J Reprod Immunol.*5(4):239-47.
85. Hagy GW, Danhof I. (1958) Genetic and physiological aspects of a family with chronic hereditary lymphedema (Nonne-Milroy-Meige's disease) and hereditary angioneurotic edema. *Am J Hum Genet.*10(2):141-53.
86. 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):1057-63.

87. Hauptmann G, Lang JM, North ML, Oberling F, Mayer G, Lachmann P. (1976) Acquired C1-inhibitor deficiencies in lymphoproliferative diseases with serum immunoglobulin abnormalities. A study of three cases. *Blut*.32(3):195-206.
88. Hauptmann G, Petitjean F, Lang JM, Oberling F. (1979) Acquired C1 inhibitor deficiency in a case of lymphosarcoma of the spleen. Reversal of complement abnormalities after splenectomy. *Clin Exp Immunol*.37(3):523-31.
89. Herszenyi L, Juhasz M, Mihaly E, Tulassay Z. (2015) [Peptic ulcer disease and stress]. *Orv Hetil*.156(35):1426-9.
90. Hoem NO, Johannesen S, Hauge G, Rud AC, Sandem S, Briseid K. (1991) Contact activation factors in plasma from women using oral contraceptives--increased levels of factor XII, kinin-free high molecular weight kininogen and acetone-activated kallikrein. *Thromb Res*.64(4):427-34.
91. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. (1994) Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today*.15(8):382-7.
92. Holdstock DJ, Mathias AP, Schachter M. (1957) A comparative study of kinin, kallidin, and bradykinin. *Br J Pharmacol Chemother*.12(2):149-58.
93. HoxHa M, Meta D, Kalo T. (2013) Hereditary angioedema as a potential cause of cerebral edema. *Otorhinolaryngologia Head Neck Surg* 51:31-4.
94. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al. (1998) A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*.83(1):144-51.
95. Ishigami K, Averill SL, Pollard JH, McDonald JM, Sato Y. (2014) Radiologic manifestations of angioedema. *Insights Imaging*.5(3):365-74.
96. Itoh Y, Sendo T, Oishi R. (2005) Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): role of tryptase/PAR-2 in vascular endothelial barrier function. *J Pharmacol Sci*.97(1):14-9.
97. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. (1986) An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature*.323(6090):722-4.
98. 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):386-93.

99. Janson M, Larsson C, Werelius B, Jones C, Glaser T, Nakamura Y, et al. (1991) Detailed physical map of human chromosomal region 11q12-13 shows high meiotic recombination rate around the MEN1 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.*88(23):10609-13.
100. Jauregui Presa I, Varona Peinador M, Perez Bea M, Ruiz-Ogarrío MC, Gamboa Setien PM, García Lirio E, et al. (2013) Acute abdomen in a patient with homozygous type I hereditary angioedema: rapid improvement in computed tomography scans after C1 inhibitor replacement. *J Investig Allergol Clin Immunol.*23(7):504-6.
101. Jespersen J, Kluft C. (1985) Increased euglobulin fibrinolytic potential in women on oral contraceptives low in oestrogen--levels of extrinsic and intrinsic plasminogen activators, prekallikrein, factor XII, and C1-inactivator. *Thromb Haemost.*54(2):454-9.
102. Jolles S, Williams P, Carne E, Mian H, Huissoon A, Wong G, et al. (2014) A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol.*175(1):59-67.
103. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. (2002) Heat shock protein 90 catalyzes activation of the prekallikrein-kininogen complex in the absence of factor XII. *Proc Natl Acad Sci U S A.*99(2):896-900.
104. Kalathoor I. (2015) Snoring-Induced Vibratory Angioedema. *Am J Case Rep.*16:700-2.
105. 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.
106. Kalter ES, Jaspers FC, van Dijk WC, Nijkamp FP, de Jong W, Verhoef J. (1985) Induction of the early hypotensive phase by *Escherichia coli*: role of bacterial surface structures and inflammatory mediators. *J Infect Dis.*152(3):493-9.
107. Kaplan AP, Ghebrehiwet B. (2010) The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol.*47(13):2161-9.
108. 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):43-9.

109. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.*165(14):1637-42.
110. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. (2004) Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.*17(2):103-11.
111. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. (2015) Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol.*136(2):245-51.
112. Krause K, Degener F, Altrichter S, Ardelean E, Kalogeromitros D, Magerl M, et al. (2010) [Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy]. *Hautarzt.*61(9):743-9.
113. Kumsta R, Entringer S, Koper JW, van Rossum EF, Hellhammer DH, Wust S. (2007) Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry.*62(8):863-9.
114. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. (1962) Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy.*33:330-41.
115. Levi M, Hack CE, van Oers MH. (2006) Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Am J Med.*119(8):e3-5.
116. Levy LR, Lepow IH. (1959) Assay and properties of serum inhibitor of C¹-esterase. *Proc Soc Exp Biol Med.*101:608-11.
117. Lin RC, Wang WY, Morris BJ. (1999) High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ.*319(7221):1337-8.
118. Lindsay K. (2015) A national audit of HAE and acquired AE in New Zealand. 9th C1-Inhibitor Deficiency Workshop, Budapest, Hungary.P-41.
119. Longhurst H, Cicardi M. (2012) Hereditary angio-oedema. *Lancet.*379(9814):474-81.
120. Luczay A, Torok D, Ferenczi A, Majnik J, Solyom J, Fekete G. (2006) Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.*154(6):859-64.

121. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. (2011) Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.*107(6):529-37.
122. Maeda H, Akaike T, Sakata Y, Maruo K. (1993) Role of bradykinin in microbial infection: enhancement of septicemia by microbial proteases and kinin. *Agents Actions Suppl.*42:159-65.
123. Majnik J, Patocs A, Balogh K, Toth M, Gergics P, Szappanos A, et al. (2006) Overrepresentation of the N363S variant of the glucocorticoid receptor gene in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.*91(7):2796-9.
124. Malbran A, Riedl M, Ritchie B, Smith WB, Yang W, Banerji A, et al. (2014) Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol.*177(2):544-53.
125. Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF. (2009) Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci.*1179:179-98.
126. Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. (1998) The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev.*50(3):357-86.
127. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. (2011) New topics in bradykinin research. *Allergy.*66(11):1397-406.
128. Mawdsley JE, Rampton DS. (2006) The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation.*13(5-6):327-36.
129. Messerli FH, Nussberger J. (2000) Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet.*356(9230):608-9.
130. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.*51(6):1624-30.
131. Moldovan D, Mihaly E, Bara NA, Nadasan V. (2013) The Romanian Hereditary Angioedema Registry. 8th C1-Inhibitor Deficiency Workshop, Budapest, Hungary P-23.

132. Molla A, Yamamoto T, Akaike T, Miyoshi S, Maeda H. (1989) Activation of hageman factor and prekallikrein and generation of kinin by various microbial proteinases. *J Biol Chem.*264(18):10589-94.
133. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY, et al. (2008) Stressful life events and pemphigus. *Dermatology.*216(2):104-8.
134. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, et al. (2004) An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.*10(4):499-509.
135. Muller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Esterl L, Spronk HM, et al. (2009) Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell.*139(6):1143-56.
136. Nordenfeldt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Linfors A, Wahlgren CF. (2015) Hereditary angioedema in Swedish adults: report from national cohort. 9th C1-Inhibitor Deficiency Workshop, Budapest, Hungary p-43.
137. Norris LA, Bonnar J. (1996) The effect of oestrogen dose and progestogen type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol.*103(3):261-7.
138. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. (1998) Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.*351(9117):1693-7.
139. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. (1999) Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.*104(6):1321-2.
140. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Bjorkqvist J, Tradler T, et al. (2011) Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. *Immunity.*34(2):258-68.
141. Osler W. (2010) Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. *Am J Med Sci.*339(2):175-8.
142. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. (2008) Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol.*45(13):3536-44.

143. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. (2000) Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.*106(6):1147-54.
144. Peralta-Ramirez MI, Jimenez-Alonso J, Godoy-Garcia JF, Perez-Garcia M. (2004) The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med.*66(5):788-94.
145. Quincke H. (1882) Über akutes unschreibenes Hautodem. *Monatsh prakt Dermat.*1:129-31.
146. Rahe RH, Tolles RL. (2002) The Brief Stress and Coping Inventory: A Useful Stress Management Instrument. *International Journal of Stress Management.*01/2002; 9(2).
147. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. (2014) Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.*112(2):163-9 e1.
148. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. (2005) Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.*94(4):498-503.
149. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. (1965) Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. *Science.*148(3672):957-8.
150. Sabroe RA, Black AK. (1997) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol.*136(2):153-8.
151. Sarkar K, Weinberg CR, Oddis CV, Medsger TA, Jr., Plotz PH, Reveille JD, et al. (2005) Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum.*52(8):2433-8.
152. Schousboe I. (1988) In vitro activation of the contact activation system (Hageman factor system) in plasma by acidic phospholipids and the inhibitory effect of beta 2-glycoprotein I on this activation. *Int J Biochem.*20(3):309-15.
153. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, et al. (1976) Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood.*48(4):567-80.

154. Schwartz LB, Maier M, Spragg J. (1986) Interaction of human low molecular weight kininogen with human mast cell tryptase. *Adv Exp Med Biol.*198 Pt A:105-11.
155. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. (1972) Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.*287(9):452-4.
156. Sheffer AL, Champion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. (2011) Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol.*128(1):153-9 e4.
157. Shibayama Y, Brunnee T, Kaplan AP, Reddigari S. (1994) Activation of human Hageman factor (factor XII) in the presence of zinc and phosphate ions. *Braz J Med Biol Res.*27(8):1817-28.
158. Shibuya M, Takahashi N, Yabe M, Iwamoto K, Hide M. (2014) Hereditary angioedema as the cause of death from asphyxia: postmortem computed tomography study. *Allergol Int.*63(3):493-4.
159. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WH, et al. (1988) Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA.*260(7):967-70.
160. Spijker AT, van Rossum EF. (2012) Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology.*95(3):179-86.
161. Spijker AT, van Rossum EF, Hoencamp E, DeRijk RH, Haffmans J, Blom M, et al. (2009) Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*11(1):95-101.
162. Sprangers MA, Schwartz CE. (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med.*48(11):1507-15.
163. Starkie RL, Hargreaves M, Rolland J, Febbraio MA. (2005) Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. *Brain Behav Immun.*19(5):404-12.
164. Stauber T, Confino-Cohen R, Goldberg A. (2014) Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: characteristics and risk factors. *Am J Rhinol Allergy.*28(1):54-8.
165. 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):802-8.

166. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. (2000) Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.*20(6):477-85.
167. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. (1982) Neurological manifestations of angioedema. Report of two cases and review of the literature. *JAMA.*247(14):2005-7.
168. Szappanos A, Nagy Z, Kovacs B, Poor G, Toth M, Racz K, et al. (2014) Tissue-Specific Glucocorticoid Signaling May Determine The Resistance Against Glucocorticoids In Autoimmune Diseases. *Curr Med Chem.*
169. Szappanos A, Patocs A, Toke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, et al. (2009) BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf).*71(5):636-43.
170. Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmitrzak-Weglarz M, Wilkosc M, et al. (2011) Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord.*134(1-3):138-44.
171. Talley NJ, Boyce P, Owen BK. (1995) Psychological distress and seasonal symptom changes in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.*90(12):2115-9.
172. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. (2012) Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.*172(20):1582-9.
173. Tonnesen E, Christensen NJ, Brinklov MM. (1987) Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest.*17(6):497-503.
174. 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):472-8.
175. van Oosten MJ, Dolhain RJ, Koper JW, van Rossum EF, Emons M, Han KH, et al. (2010) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*12(4):R159.

176. van Schoor NM, Dennison E, Lips P, Uitterlinden AG, Cooper C. (2007) Serum fasting cortisol in relation to bone, and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)*.67(6):871-8.
177. Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, et al. (2007) *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*.12(3):251-7.
178. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. (1998) ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*.18(3):171-88.
179. Vogler EA, Siedlecki CA. (2009) Contact activation of blood-plasma coagulation. *Biomaterials*.30(10):1857-69.
180. Walls AF, Bennett AR, Sueiras-Diaz J, Olsson H. (1992) The kininogenase activity of human mast cell tryptase. *Biochem Soc Trans*.20(3):260S.
181. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. (2000) Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*.34(4):526-8.
182. Wessler S. (1992) Estrogen-associated thromboembolism. *Ann Epidemiol*.2(4):439-43.
183. Yu Y, Zielinski MD, Rolfe MA, Kuntz MM, Nelson H, Nelson KE, et al. (2015) Similar Neutrophil-Driven Inflammatory and Antibacterial Responses in Elderly Patients with Symptomatic and Asymptomatic Bacteriuria. *Infect Immun*.83(10):4142-53.
184. Zhao Y, Qiu Q, Mahdi F, Shariat-Madar Z, Rojkjaer R, Schmaier AH. (2001) Assembly and activation of HK-PK complex on endothelial cells results in bradykinin liberation and NO formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.280(4):H1821-9.
185. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. (2010) Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*.126(4):821-7 e14.
186. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. (2010) Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*.363(6):513-22.

187. Zuraw BL, Kalfus I. (2012) Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.*125(9):938 e1-7.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Zotter Z., Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Füst G, Varga L, Farkas H.

The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Mar 28;9(1):44. (IF=3,358)

Zotter Z., Nagy Z, Patócs A, Csuka D, Veszeli N, Kőhalmi KV, Farkas H.

Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 10;12(1):5. (IF=3,29*)

Zotter Z., Veszeli N, Kőhalmi KV, Varga L, Imreh É, Kovács G, Nallbani M, Farkas H.

Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy.* 2016 Dec;71(12):1791-1793.. (IF=6,335*)

Farkas H, **Zotter Z.**, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I. (*Megosztott elsőszerzőség*)

Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor-- a long-term survey.

Allergy. 2012 Dec (IF=5,883)

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

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 18,866

A disszertációtól független publikációk

Zotter Z., Csuka D, Varga L, Füst G, Farkas H.

WBC elevation and the resulting neutrophilia Characterize Hereditary Angioedema Attacks. *Angioedema* 2010 Nov Vol. 1, No. 3: 10-16. (IF nélkül, a folyóirat megszűnt)

Zotter Z., Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H.

Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema.

Orphanet J Rare Dis. 2014 Dec 5;9(1):205. (IF=3,358)

Czaller I, Csuka D, **Zotter Z**, Veszeli N, Takács E, Imreh É, Varga L, Farkas H.
Thyroid hormones and complement parameters in hereditary angioedema with C1-
inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Aug;117(2):175-9 (IF=3,475)

Kóhalmi KV, Veszeli N, **Zotter Z**, Csuka D, Benedek S, Imreh É, Varga L, Farkas H.
The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary
angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Feb 25;11(1):18. (IF= 3,29)

Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, **Zotter Z**, Várnai K, Varga L.
Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-
derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Mar;37(2):164-70.(IF= 2,709)

Veszeli N, Csuka D, **Zotter Z**, Imreh É, Józsi M, Benedek S, Varga L, Farkas H.
Neutrophil activation during attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-
inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Dec 10;10(1):156. (IF=3,29)

Csuka D, Veszeli N, Imreh É, **Zotter Z**, Skopál J, Prohászka Z, Varga L, Farkas H.
Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks
of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Oct
9;10:132. (IF=3,29)

Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, **Zotter Z**, Varga L.
Successful prophylaxis with recombinant human C1 inhibitor in a patient with
hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Jan;114(1):64-5. doi:
10.1016/j.anai.2014.10.002. (IF=3,475)

Csuka D, Munthe-Fog L, Hein E, **Zotter Z**, Prohászka Z, Farkas H, Varga L, Garred P.
Activation of the ficolin-lectin pathway during attacks of hereditary angioedema. *J
Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul 16. pii: S0091-6749(14)00744-1. (IF=11,476)

Farkas H, Csuka D, Veszeli N, **Zotter Z**, Szabó E, Varga L.

Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2014 May-Jun;35(3):255-9. (IF=3,061)

Farkas H, Kóhalmi KV, **Zotter Z**, Csuka D, Molnár K, Benedek S, Varga L.
Short-term prophylaxis in a patient with acquired C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr 23. pii: S0091-6749(14)00429-1. (IF=11,476)

Csuka D, Munthe-Fog L, Skjoedt MO, Kocsis A, **Zotter Z**, Gál P, Varga L, Farkas H, Füst G, Garred P.
The role of ficolins and MASPs in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Mol Immunol.* 2013 Jul (IF=3,003)

Farkas H, Csuka D, **Zotter Z**, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G.
Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar (IF=11,248)

Farkas H, Csuka D, **Zotter Z**, Varga L, Füst G.
Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb (IF=11,248)

Farkas H, Csuka D, **Zotter Z**, Varga L, Böröcz Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Karádi I.
Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar (IF=12,047)

Farkas H, Csuka D, Gács J, Czaller I, **Zotter Z**, Füst G, Varga L, Gergely P.
Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):58-66. (IF=4,046)
A disszertáció témájától független publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 90,915

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Prof. Dr. Farkas Henriettének, aki a kezdeti lépéseimet igazgatta, mint TDK-hallgató, majd később, mint PhD hallgató a III. számú Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában. Ő volt az, aki bevezetett nemcsak az immunológia, hanem az orvosi hivatás szépségeibe is. Szakmailag és emberileg számíthattam a tanácsaira és minden körülmények között magam mögött éreztem a támogatását. Ő biztatott, hogy a a PhD fokozatot megszerezsem. Tudása és tudományos kíváncsisága mindig lenyűgözött, kifogyhatatlan energiájából és ötleteiből mindig meríthettem. A betegekhez való viszonya példaképpé tette.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Papp Györgynek, aki munkahelyi főnökömként lehetővé tette, hogy mindig maradjon időm a tudományos munkára és mindig támogatta szakmai fejlődésem.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak, hogy lehetőséget biztosított számomra a III. Belklinika Kutatólaboratóriumában a tudományos munka elvégzéséhez. Neki és a már elhunyt Prof. Dr. Füst Györgynek külön köszönettel tartozom, hogy a kutatáshoz esszenciális alapokat megtanították nekem és a statisztika útvesztőiben megfogták a kezem. Egyúttal köszönöm a kutatólaboratórium összes munkatársának az évek során nyújtott sok segítséget.

Hálával tartozom Dr. Varga Liliannak, aki szigorú rendszeretével és rendszerességével mutatott példát, és tanított az alaposág, a logikus gondolkodás művészetére.

Külön ki kell emelnem Csuka Dorottyát, Veszeli Nórát és Dr. Kőhalmi Kingát akiknek nagyon sokat köszönhetek. Támogattak a mindennapi feladataimban, és segítettek a kudarcon való túljutásban. Biztatásuk és meleg barátságuk nélkül valószínűleg nem birkóztam volna meg ezzel a feladattal.

Köszönöm szüleimnek a szeretetteljes támogatást, mellyel gyermekkoromtól kísérték. A sok tudást, a széles látókört, mellyel felruháztak, és mellyel az életbe elindítottak. Szeretetteli támogatásukat a mai napig érzem és élvezem, és enélkül semmilyen tudományos teljesítményre nem lettem volna képes.