

A herediter angioödémás roham kiváltó tényezőinek vizsgálata

Doktori tézisek
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 Mátyás,
egyetemi magántanár

Budapest
2017

1. BEVEZETÉS

1.1. A hereditár angioödéma

A hereditár angioödéma (C1-INH-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 C1-INH-HAE egy ritka betegség, becsült előfordulása a populációban 1:10.000 és 1:100.000 közé tehető. Magyarországon a prevalencia a hazai centrum adatai alapján 1,71. 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 betegség genotípusa tehát heterogén, de az egy családon belül előforduló mutációk esetében sem azonos a fenotípus. A genotípus és fenotípus közti különbség ismeretében felvetődik a kérdés így, hogy a genetikai meghatározottság mellett mi vagy mik azok a tényezők, amelyek még befolyásolhatják a betegség manifesztációját.

Klinikai tünetek

A klinikai tünetek az ödéma lokalizációjától függően két nagyobb csoportba oszthatók. A szubkután ödémák az arcon, végtagokon, törzsön, genitáliákon lépnek fel. 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.

A gyomor-bélrendszer ödémája az akut has tüneteit utánozhatja, görcsös hasi fájdalommal, hányással, a rohamot követő vizes hasmenéssel járhat.

A tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, de általában 6-8 éves korban lépnek fel először. 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.

1.2. Kiváltó tényezők vizsgálata herediter angioneurotikus ödémás rohamban

A rohamok kialakulásának időpontja általában kiszámíthatatlan, bár a klinikai és a betegek saját megfigyelései alapján bizonyos kiváltó tényezőknek szerepük lehet keletkezésükben. A kiváltó tényezők rohamban betöltött szerepének megismerésével közelebb juthatunk a rohamok keletkezésének megértéséhez. 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.

1.3. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

Mivel a trigger faktorokat feltérképező vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a pszichés stressz a leggyakoribb ödémát indukáló tényező, ezért részletes kutatást kezdeményeztünk ezen lehetséges trigger faktor vizsgálatára. A krónikus stressz állapot, mint általános betegségek kockázata számos betegség kialakulásának valószínűségét növelheti, továbbá a már kialakult betegség lefolyására is hatással lehet.

1.4. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata herediter angioödémás betegek körében

A különböző fertőzések szintén fontos szerepet játszhatnak az ödémás roham kialakulásában. Az egyik leggyakoribb fertőzések, a húgyúti fertőzések szerepét azonban még nem vizsgálták. 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.

1.5 A rövid távú profilaxis hatékonyságaherediter angioödémás rohamban.

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. 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.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. A Kiváltó tényezők szerepének általános vizsgálata

Célunk a herediter 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.

2.2. A stressz rohamot kiváltó szerepének vizsgálata

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.

A Glükokortikoid receptor (GR) a magi receptoresalád tagja. Számos tanulmány vetette fel a GR polimorfizmusok és különböző betegségek kapcsolatát. A polimorf allél jelenléte megváltozott glükokortikoid érzékenységhez vezethet, ezáltal befolyásolva a betegségek jelenlétét 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 BCII-t, a N363S-t és a 9B-t.

2.3. 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 szerettünk volna választ kapni arra a kérdésre, hogy húgyúti fertőzés jelenlétében gyakrabban fordulnak-e elő rohamok.

2.4. 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.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kiváltó tényezők vizsgálata herediter angioneurotikus ödémás rohamban

Vizsgálatunk első szakaszában 92 genetikailag és komplement vizsgálatokkal igazolt C1-INH hiányos herediter angioödémában szenvedő beteg hét évnyi betegnaplóját vizsgáltuk, melyet standardizált módon vezettek. A 7 év során betegeink 3176 rohamot jegyeztek fel, ennek a 3176 rohamnak vizsgáltuk a különböző megoszlását és statisztikai módszerekkel. Vizsgálatunk második szakaszában 27 C1-INH-HAE HANO-s beteg vett részt, akiket megkértünk, hogy betegnaplójukban a kiváltó tényezők rovatot minden nap vezessék, függetlenül attól, hogy volt-e rohamuk vagy sem. A 27 beteg a betegnaplóját 7 hónapon át vezette. A betegek összesen 652 potenciálisan rohamot okozó tényezőt tudtak megnevezni és 243 rohamot regisztráltak.

3.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

139 C1-INH-HANO-ban szenvedő beteget genotipizáltunk. 160 egészséges magyar alkotta a kontrollesoportot a glükokortikoid receptor génben előforduló SNP-k előfordulásának összehasonlítására. A teljes genomikus DNS-t perifériás vérből izoláltuk DNS izolációs kittel. A BclI és a N363S polimorfizmusok allélspecifikus polimeráz láncreakció révén kerültek detektálásra. Az A3669G polimorfizmus TaqMan SNP Assay segítségével real-time PCR által került elvégzésre. Megvizsgáltuk az egyes polimorfizmusok esetében, hogy van-e összefüggés a betegség súlyosságát jellemző paraméterek és a polimorfizmusok jelenléte között. A vizsgálatunkban a polimorfizmusokkal kapcsolatban egyéb metabolikus

tényezőket is megvizsgáltunk, melyek az irodalmi adatok alapján kapcsolatban lehetnek a hordozási státusszal.

A kortizol és komplement vizsgálatokhoz a mintákat vérvétel során gyűjtöttük a betegektől. Rendelkezésreáltak rohamos, illetve rohammentes időszak során gyűjtött minták. A plazma totál kortizol szintjei elektrokemolumineszcens immuno metrikus assay segítségével kerültek meghatározásra. A funkcionális C1-inhibitor szinteket immunoenzimatikus assay kit segítségével.

Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödemás betegek körében

A vizsgálatban 139 tünetes C1-INH-HAE beteg kórelőzményét és vizeletüledék paramétereit vizsgáltuk retrospektíven. Elemzés céljára összesen 1288 vizelet üledékvizsgálat eredménye állt rendelkezésre, melyek az éves kontroll vizitek során kerültek gyűjtésre. Az elérhető leleteket elemeztük különböző statisztikai módszerekkel

3.1. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödemában

137 C1-INH-HAE-s beteget vizsgáltunk. A nyomonkövetés időtartama fél és 30 év között változott, a medián követési időtartam 11 év volt.

Retrospektív elemzést végeztünk egy erre a célra készített kérdőív segítségével. A C1-INH-HAE 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.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kiváltó tényezők vizsgálata herediter angioneurotikus ödémás rohamban

4.1.1. A vizsgálat első fázisa

A 140 genetikailag és komplement tesztekkel bizonyítottan C1-INH-HAE -s betegünk közül 6 fő volt a munka megírásának időpontjáig tünetmentes, azaz 134 betegnek legalább egy rohama volt már élete során. 92 beteg 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 hátterében 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 az összrohamszámot tekintve

Az egyes rohamok elemzése során eredményeink alapján a betegek a 3176 roham 30%-ban tudtak kiváltó tényezőt említeni, 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%).

Kiváltó tényezők különböző lokalizációkban

Kíváncsiak voltunk a különböző lokalizációjú ödémás rohamok trigger faktorainak eloszlására is. 3 csoportra bontottuk az ödémákat, a szubmukózus ödémákon belül a 2 alcsoportot létrehozva: szubkután, hasi és felső légúti ödémákra. 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%) és az időjárás változás (15%). Felső légúti ödémában a sorrend a következő volt: infekció és menstruáció (26-26%) és stressz (22%). Az eloszlásban felfedezhető eltérés statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0.0001$).

4.1.2. A vizsgálat második fázisa

Vizsgálatunk második felében 27 beteg vett részt, akiket megkértünk arra, hogy a betegnaplójukban a kiváltó tényezők rovatot minden nap vezessék és

jegyezzék fel, hogy történt-e velük olyan esemény, amely a C1-INH-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 26%-ban volt a roham háttére biztosan tisztázatlan. 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%).

4.2. A pszichés stressz ödémás rohamban betöltött szerepe

4.2.2. Hormonvizsgálatok

A szérum totál kortizol szintek szignifikánsan különböztek ugyanazon betegek roham során és rohammentes időszakban vett vérmintáiban (páros Wilcoxon próba, $p=0,004$). Az átlagos szérum totál kortizolszint 9,679 (SD 4,68) volt rohammentes időszakban, míg 14,89 (SD 11,58) rohamok idején.

4.2.3. Genotipizálás

Nem találtunk különbséget a C1-INH-HAE -s betegek és a kontroll csoport polimorfizmusainak (N363S, BcII 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%).

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

Az A3669 polimorfizmust hordozó betegek esetén a szérumban a kortizol szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a polimorfizmust nem hordozókban ($p=0,0173$). Ezen felül a polimorfizmust hordozók roham alatt mért kortizolszintje is alacsonyabb volt, bár a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p=0,0653$).

A betegek által súlyosnak ítélt vagy a felső légutakat érintő rohamok kizárása esetén azonban roham alatt is statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb kortizol szintek jelentkeztek a polimorfizmust hordozókban ($p=0,0148$, $p=0,0204$). Mivel az ilyen típusú roham erős stresszor, ezért akár ez elfedheti a polimorfizmus hatását.

A metabolikus paramétereket vizsgálva (BMI, hipertenzió jelenléte, diabetes fennállása) azt találtuk, hogy a 9-béta hordozóknak a BMI-je magasabb volt, valamint a BcII polimorfizmust hordozó homozigóták körében szignifikánsan több beteg szenvedett magasvérnyomásban is.

4.1. Vizelet üledék paraméterek vizsgálata hereditár angioödémás betegek körében

4.3.1. 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 összefüggészt találtunk a bakteriuria és az éves rohamszám között ($p < 0,0001$).

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 fenti elemzéseket követően összehasonlítottuk az éves rohamszámokat az egyes betegek baktérium pozitív és baktérium negatív mintáiban. Hetvenhat olyan betegünk volt, akikkel volt mind baktérium pozitív és baktérium negatív mintája is. Az egyes betegeknek szignifikánsan több rohamuk volt abban az esetben, ha a vizeletükből baktériumot tudtunk kimutatni ($p < 0,0001$).

4.3. Orvosi beavatkozások előtt adott rövid távú profilaxis hereditár angioödémában

4.3.1. Műtéti és diagnosztikus beavatkozások a C1-INH-HAE diagnózis 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. 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, 100 esetben fogászati beavatkozást követően, míg a fennmaradó 39 esetben egyéb orvosi beavatkozás után. A rohamok szubkután (108/139), illetve felső légúti (31/139) lokalizációban jelentkeztek.

57 beteg 89 alkalommal esett át valamilyen nem fogászati jellegű orvosi beavatkozáson, melyek közül a leggyakoribbak a tonsillectomia, az adenotomia és appendectomia 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).

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

A 137 beteg közül 57 beteg (42%) részesült rövid távú profilaktikus kezelésben összesen 134 alkalommal.

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 követően 13 esetben alakult ki ödéma a profilaktikus kezelés ellenére. 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), tranexámsav profilaxis során az esetek 33%-ában (3/9), 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 ($p=0,0096$). 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.

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 ($p<0,0001$).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az általunk végzett vizsgálat volt az első a világon, ami szisztematikusan és átfogóan vizsgálta a különböző kiváltó tényezők szerepét hereditier angioödémás rohamban. A betegek 91 %-a tudott valamilyen kiváltó tényezőt megnevezni, ami a roham kialakulásában szerepet játszhatott. Leggyakoribb kiváltótényező a fizikai megterhelés (71%), a pszichés stress (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. A különböző megjelenésű rohamokban eltérőek voltak a fő kiváltó tényezők. A betegek leggyakrabban hasi rohamaik kapcsán tudták a kiváltó tényezőt megnevezni. 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%).

2. 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. A rohamban mért kortizolszint szignifikánsan magasabb volt a betegekben, mint rohammentes időszakban, mely vélhetően a stresszválasz következménye. A glükorkortikoid receptor különböző

polimorfizmusainak incidenciája a C1-INH-HAE-s betegek körében hasonló volt a normál populációhoz. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 9 β hordozó C1-INH-HAE-s betegekben a bazális kortizolszintek alacsonyabbak.

3. 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. A mikrohematuria kummulatív incidenciája C1-INH-HAE-ban szenvedő betegekben magasabb volt, mint a korábbi irodalmi adatok alapján az várható volt. Nem találtunk összefüggést a hematuria jelenléte és a danazol terápia között. Véleményünk alapján C1-INH-HAE-s betegekben szintén hasznos lehet az aszimptomatikus bakteriuria kezelése. Ennek végleges eldöntése érdekében további, prospektív vizsgálatok szükségesek.

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. 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.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Fust 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 elsőszereőség*)

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: 10,655

6.2. 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)

Kőhalmi 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, Kőhalmi 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, Kőhalmi 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=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)