

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2389.

VISY BEÁTA

Vaszkuláris patofiziológia/atherosclerosis
című program

Programvezető: Dr. Prohászka Zoltán, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Farkas Henriette, egyetemi tanár

Herediter angioödémás roham kialakulását befolyásoló tényezők vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Visy Beáta

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Gálffy Gabriella, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Holló Péter, DSc., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kempler Péter, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. István Gábor, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

1	Rövidítések jegyzéke.....	6
2	Bevezetés.....	8
2.1	Történeti háttér	8
2.2	Hereditær angioödéma.....	8
2.3	Hereditær angioödéma típusai.....	8
2.3.1	C1-inhibitor hiányos hereditær angioödémák	9
2.3.1.1	C1-INH hiányos HAE típusai	10
2.3.1.1.1	I-es típusú C1-INH hiányos hereditær angioödéma	10
2.3.1.1.2	II-es típusú C1-INH hiányos hereditær angioödéma	11
2.3.1.2	C1-inhibitor hiányos hereditær angioödéma tünetei.....	11
2.3.1.2.1	Hereditær angioödémás tünetek megjelenése típusos esetekben... 11	
2.3.1.2.1.1	Szubkután lokalizáció	11
2.3.1.2.1.2	Szubmukózus lokalizáció	13
2.3.1.2.1.3	Erythema marginatum.....	14
2.3.1.2.2	Hereditær angioödémás rohamok ritka lokalizációban	14
2.3.1.2.2.1	Perikardiális folyadékgyülem	15
2.3.1.2.2.2	Fejfájás.....	15
2.3.1.2.2.3	Izomfájdalom	15
2.3.1.2.2.4	Húgyúti angioödéma.....	15
2.3.1.2.2.5	Ízületi fájdalom	15
2.3.1.2.2.6	Mellkasi fájdalom	15
2.3.1.2.2.7	Vesetájéki fájdalom	16
2.3.1.2.2.8	Nyelőcső fájdalom	16
2.3.1.3	Hereditær angioödémás tüneteket kiváltó tényezők	16
2.3.1.4	Hereditær angioödémás roham kezelése.....	17

2.3.1.4.1	Akut ellátás	18
2.3.1.4.1.1	Kezelés C1-INH koncentráttal.....	18
2.3.1.4.1.2	Kezelés kallikrein inhibitorral	19
2.3.1.4.1.3	Kezelés bradikinin 2 receptor antagonistával	19
2.3.1.4.2	Rövid távú profilaxis	19
2.3.1.4.3	Hosszú távú profilaxis	20
2.3.1.4.3.1	Plazmából tisztított C1-inhibitor alkalmazása hosszú távú profilaxisra	20
2.3.1.4.3.1.1	Intravénásan adagolt pdC1-INH hosszú távú profilaxisra	20
2.3.1.4.3.1.2	Szubkután adagolt pdC1-INH hosszú távú profilaxisra .	21
2.3.1.4.3.1.3	Lanadelumab alkalmazása hosszú távú profilaxisra	21
2.3.1.4.3.1.4	Androgének alkalmazása hosszú távú profilaxisra.....	21
2.3.1.4.3.1.5	Antifibrinolitikumok alkalmazása hosszú távú profilaxisban	22
2.3.1.5	Gondozás.....	22
2.3.2	Hereditár angioödémák normális C1-INH-val	22
2.3.2.1	XII. faktor génjének mutációja következtében kialakuló hereditár angioödéma.....	22
2.3.2.2	Hereditár angioödéma a plazminogén gén mutációjának következtében	23
2.3.2.3	Angiopietin1 gén mutációja által kiváltott hereditár angioödéma ..	25
2.3.2.4	Kininogén1 gén mutációja következtében kialakuló hereditár angioödéma.....	26
2.3.2.5	Ismeretlen eredetű hereditár angioödéma	26
2.4	Hereditár angioödémák diagnosztikája	27
2.5	A dolgozat kutatásait megalapozó irodalmi háttér	28

2.5.1	Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	29
2.5.2	<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata.....	29
2.5.3	D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	30
3	Célkitűzések	32
3.1	Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	32
3.2	<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata 32	
3.3	D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	32
4	Módszerek	33
4.1	Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	33
4.2	<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata 34	
4.3	D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	37
5	Eredmények.....	39
5.1	Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	39
5.1.1	A nőbetegek esetében történt kérdőíves vizsgálat eredménye	39
5.1.2	Hormonszintek	39
5.1.3	HAE-rohamok gyakoriságának nemek szerinti különbsége.....	40
5.1.4	A nemi hormonok szérumszintje és a HAE-s rohamok gyakorisága, lokalizációja közti összefüggés a hormonszint meghatározást követő egy éven belül 42	
5.1.5	Magas progeszteron és alacsony SHBG szint által előre jelezhető szubkután és összes rohamszám a mintavételt követő egy évben.....	44
5.2	<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata 48	
5.2.1	<i>H. pylori</i> fertőzöttség vizsgálata a nemzetközi betegcsoportban	48

5.2.2	A korábbi magyarországi vizsgálatban eradikált betegek nyomon követése 49	
5.2.3	Esetismertetés	50
5.3	D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	51
5.3.1	C1-INH-HAE betegek D3-vitamin-szintje.....	51
5.3.2	A téli-tavaszi és nyári-őszi időszakok közti különbség.....	52
5.3.3	A D3-vitamin-szint összefüggése a klinikai és a laboratóriumi paraméterekkel	54
5.3.4	D3-vitamin pótlási szokások	56
6	Megbeszélés	57
6.1	Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	57
6.2	<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata 60	
6.3	D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata	61
7	Következtetések	63
8	Összefoglalás.....	65
9	Summary	66
10	Irodalomjegyzék	67
11	Saját publikációk jegyzéke	84
11.1	Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke	84
11.2	Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke.....	84
12	Köszönetnyilvánítás	88

1 Rövidítések jegyzéke

ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ACE-I	angiotenzin konvertáló enzimgátló
AE	angioödéma
ANGPT1	angiopoietin 1
ANGPT1-HAE	angiopoietin 1 gén defektusa miatt kialakuló hereditér angioödéma
BK	bradikinin
BK2-R	bradikinin 2 receptor
C1-INH	C1-inhibitor
C1-INH-HAE	C1-inhibitor hiányon alapuló hereditér angioödéma
C1q	komplement 1 fehérje q alegység
C1rs	komplement 1 fehérje rs alegység
C2	komplement 2 fehérje
C3	komplement 3 fehérje
C4	komplement 4 fehérje
CagA	cytotoxin asszociált gén A
CRP	C reaktív protein
E2	ösztadiol
EKG	elektrokardiográfia
EM	erythema marginatum
<i>F12</i>	XII-es alvadási faktor génje
FAI	szabad androgén index
FFP	friss fagyasztott plazma
FSH	follikulus stimuláló hormon
FXII	XII-es alvadási faktor
FXII-HAE	XII-es alvadási faktor gén mutációja miatt kialakuló hereditér angioödéma
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HAE	hereditér angioödéma
HMWK	nagy molekulatömegű kininogén
IgA	immunglobulin A

IgE	immunglobulin E
IgG	immunglobulin G
ITP	idiopátiás thrombocytopeniás purpura
IU	nemzetközi egység (international unit)
KIN1	kininogén 1
KNG1-HAE	kininogén 1 gén mutációja miatt kialakuló hereditér angioödéma
LH	luteinizáló hormon
LMWK	kis molakulatömegű kininogén
LTP	hosszú távú profilaxis
Lys	lizin
Met	metionin
NS	nem szignifikáns
PLG	plazminogén
PLG-HAE	plazminogén gén defektusa miatt kialakuló hereditér angioödéma
PRL	prolaktin
sc	szubkután
SDP	solvens detergens plazma
SERPIN	szerin proteáz inhibitor
SHBG	szexuálhormon kötő fehérje
SLE	szisztémás lupus erythematosus
sm	szubmukózus
STP	rövid távú profilaxis
TIE2	tunica interna endotheliális sejt kináz 2
UH	ultrahang
U-HAE	ismeretlen eredetű hereditér angioödéma
We	vörösvértest süllyedés (Westergreen)

2 Bevezetés

2.1 Történeti háttér

A hirtelen fellépő, körülírt, visszatérő angioödémával (AE) járó kórképet, amely egy család több generációján át követhető volt, a 19. században írták le először. (Osler 1888). Osler egy család öt generációján keresztül, 28 páciens esetén mutatta be a betegség megjelenését, lefolyását, a rohamok potenciálisan letális kimenetelét. A hereditár angioödémás (HAE) tünetek megjelenési formájáról, a betegség örökletes voltáról már akkor meglehetősen pontos képet festett.

2.2 Hereditár angioödéma

A családi halmozódást mutató, visszatérően, előre meg nem határozható időben, rohamokban jelentkező angioödémás epizódokkal járó kórképet hereditár angioödémának nevezük. Az angioödémás epizódok a kontakt kinin rendszer aktivációjának következtében jönnek létre. A folyamat során vazóaktív mediátorok szabadulnak fel, melyek az érfal permeabilitásának fokozásával az intravaszkuláris térből az extracelluláris térbe történő plazma kiáramlást, ezáltal angioödéma kialakulását idézik elő. A HAE-k kialakulásában a végső közös út a bradikinin (BK) fokozott felszabadulása, amely az endothelsejteken a bradikinin 2 receptorokra (BK2-R) hatva az érfal permeabilitásának fokozódását idézi elő. A HAE-s roham általában 1-5 napig áll fenn, a tünetek súlyossága és megjelenésének gyakorisága egyénenként változó és az egyén egyes életszakaszain belül is jelentősen különbözhet. A HAE-s rohamok a szokásos tonogén, antihisztamin, szteroid terápiára nem reagálnak.

2.3 Hereditár angioödéma típusai

A kórkép leírásakor Osler még nem tudta, hogy mi okozza a betegség klinikai tüneteit, mostanra világossá vált, hogy a tünetek megjelenésének háttérében a fokozott bradikinin képződés és a következményesen megnövekedett érfal permeabilitás áll (Davis 2006, Kaplan 2014, Kaplan és mtsa 2017).

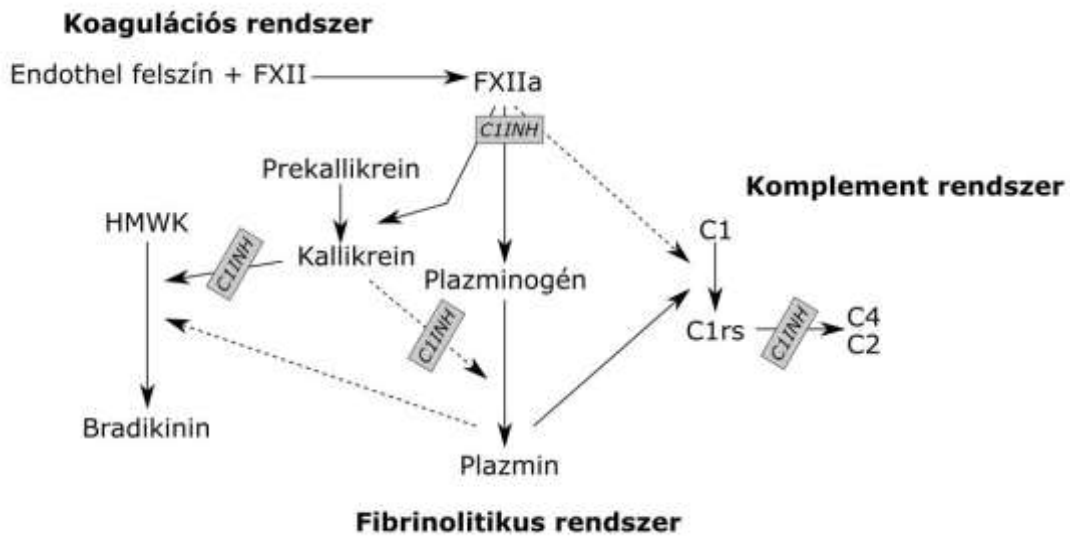
A bradikinin termelődés lépéseiben fennálló zavar okának megfelelően az örökletes angioödémákat két fő- és hét alcsoportra oszthatjuk.

1. táblázat A hereditár angioödémák csoportosítása [C1-inhibitor (C1-INH)]

főcsoportok	alcsoportok	rövidítve
C1-inhibitor hiányos HAE	I-es típusú C1-INH hiányos HAE	C1-INH-HAE I.
	II-es típusú C1-INH hiányos HAE	C1-INH-HAE II.
normál C1-inhibitorral járó HAE	XII. faktor génjének mutációja következtében kialakuló hereditár angioödéma	FXII-HAE
	plazminogén gén defektusa miatt kialakuló hereditár angioödéma	PLG-HAE
	angiopoietin 1 gén defektusa miatt kialakuló hereditár angioödéma	ANGPT1-HAE
	kininogén 1 gén mutációja miatt kialakuló hereditár angioödéma	KNG1-HAE
	ismeretlen eredetű normál C1-INH-val járó HAE	U-HAE

2.3.1 C1-inhibitor hiányos hereditár angioödémák

A szerin proteáz inhibitorok (SERPIN) közé tartozó C1-INH hiányában a komplement rendszer és a kontakt rendszerek proteázainak (plazma kallikrein és XII-es alvadási faktor) spontán aktivációja következik be a hiányzó regulátor mechanizmus következtében (Donaldson és mtsa 1964, Kaplan és mtsa 2016). A gátló szabályozás nélkül maradó rendszerben konzumpciós módon csökken a C4 szint, aminek komplement diagnosztikai jelentősége van, illetőleg fokozott mennyiségben képződik bradikinin a nagy molekulatömegű kininogénből (HMWK). Normális körülmények között a keletkezett bradikinin az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) hatására gyorsan eliminálódik (Davis 2006, Kaplan és mtsai 2002) (1. ábra).



1. ábra Bradikinin képződés útjai (Davis 2006) [nagy molekulatömegű kininogén (HMWK), XII-es alvadási faktor (FXII), aktivált XII-es alvadási faktor (FXIIa), komplement 1 fehérje (C1), komplement 1 fehérje rs alegység (C1rs), komplement 2 fehérje (C2), komplement 4 fehérje (C4), C1-inhibitor (C1-INH)]

A C1-INH-t kódoló *SERPING1* gén a 11-es kromoszóma hosszú karján található. A gén több, mint 450 féle mutációját írták le, melyeknek eredményeképpen a C1-INH hatás elmarad. Az esetek 20-25%-ában de novo mutációról van szó, vagyis a beteg felmenői között nincsenek HAE-s betegek (Germenis és mtsa 2016).

A C1-INH hiány autoszomális domináns módon öröklődik, előfordulási gyakorisága 1:50 000 före tehető (Bygum 2009, Zanichelli és mtsai 2015).

2.3.1.1 C1-INH hiányos HAE típusai

2.3.1.1.1 I-es típusú C1-INH hiányos hereditær angioödéma

1963-ban Donaldson közölte, hogy a hereditær angioödéma tüneteinek kialakulásáért a C1-inhibitor hiánya tehető felelőssé (Donaldson és mtsa 1963). Közleményében három család négy, illetőleg öt generációján át vizsgálta a családtagok C1-inhibitor szérumszintjét. Kivétel nélkül minden HAE-s tüneteket mutató beteg C1-INH koncentrációját alacsonynak találta. A kontroll csoportként vizsgált 500 egészséges, hereditær angioödémás tüneteket nem mutató személy egyikénél sem talált C1-INH hiányt.

2.3.1.1.2 II-es típusú C1-INH hiányos hereditár angioödéma

Rosen és munkatársai már 1965-ben beszámoltak arról, hogy a HAE-s betegek egy részének C1-INH koncentrációja megfelelő mennyiségű, azonban funkcionális aktivitása alacsony (Rosen és mtsai 1965).

1971-ben ugyanez a munkacsoport 50 család 118 hereditár angioödémás tagjának komplement laboratóriumi vizsgálati eredményei alapján arra a következtetésre jutott, hogy a betegek mindössze 80%-ára igaz a már korábban leírt C1-INH koncentráció alacsony volta. A HAE-s betegek mintegy 20%-ában a C1-INH koncentráció normálisnak, vagy akár emelkedettnek mutatkozott. Jóllehet, ebben a csoportban a C1-INH szint normális vagy akár emelkedett is lehet, azonban a fehérje funkcióképtelen. Antigén tulajdonságait illetően a funkcióképes és a funkcióképtelen fehérje egymással teljesen megegyező. A funkcióképtelen fehérje genetikai heterogenitása azonban széleskörű (Rosen és mtsai 1971).

2.3.1.2 *C1-inhibitor hiányos hereditár angioödéma tünetei*

HAE-s tünetek kialakulhatnak a szubkután (sc) és/vagy a szubmukózus (sm) szövetekben.

C1-INH hiányos HAE-ban a klinikai tünetek gyermekkorban vagy a serdülőkorban jelentkeznek először.

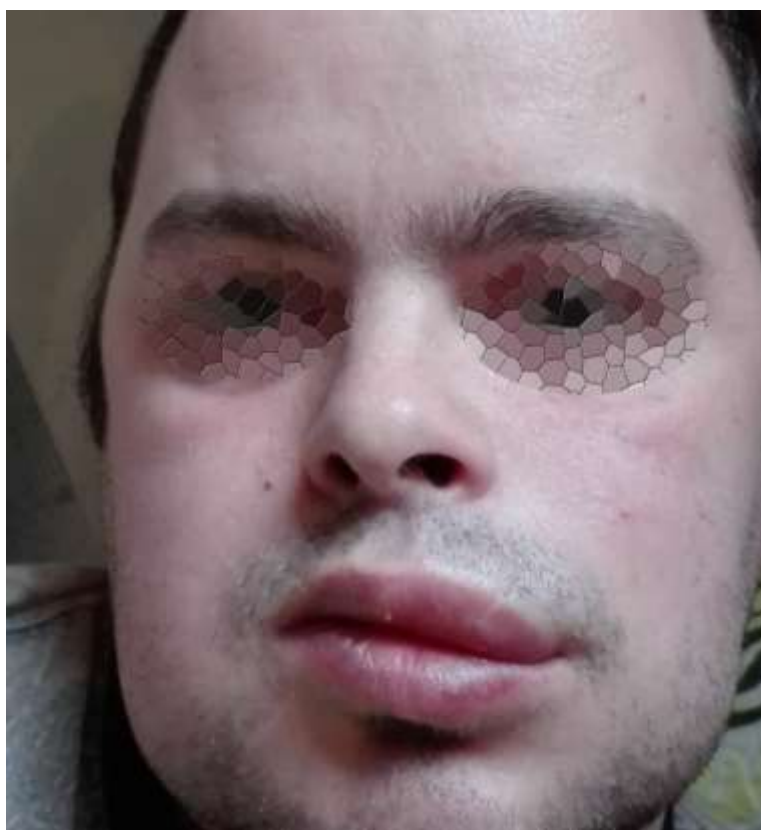
2.3.1.2.1 Hereditár angioödémás tünetek megjelenése típusos esetekben

2.3.1.2.1.1 *Szubkután lokalizáció*

A szubkután szöveteket érintő angioödéma lokalizálódhat a végtagokra, arcra, nyakra, törzsre, illetőleg a külső nemi szervekre (2-3. ábra). Megjelenésüket illetően nem viszketnek, bőrpír nem kíséri. A klinikai kép alapján összetéveszthető hisztamin mediálta, allergiás kórképekkel, illetőleg traumás eredetű duzzanatokkal.



2. ábra Szubkután angioödéma a bal kézen hereditár angioödémában (Az Országos Angioödéma Referencia Központ anyagából)

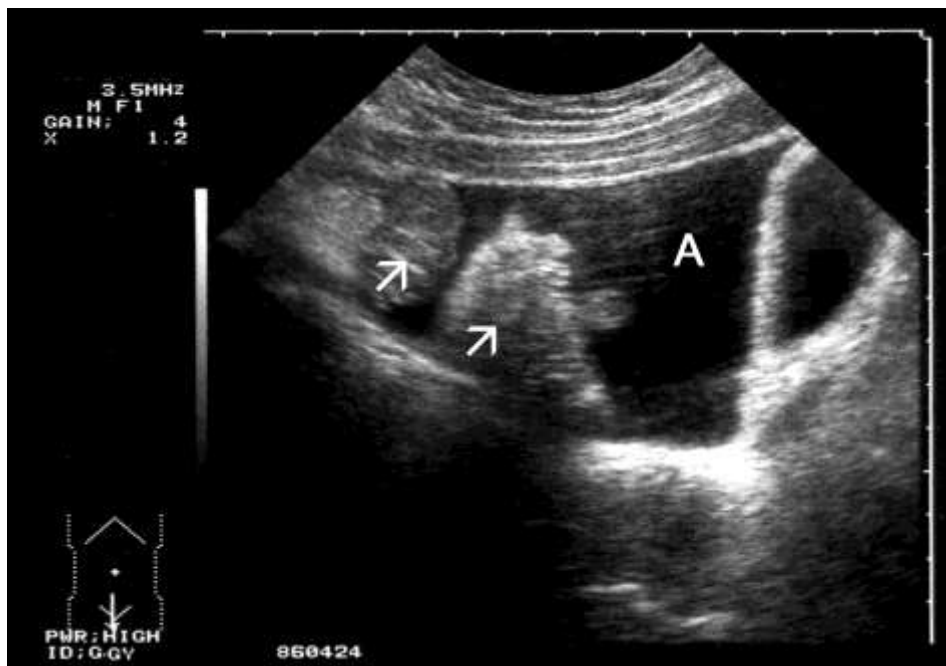


3. ábra Szubkután angioödéma az arcon hereditár angioödémában (Az Országos Angioödéma Referencia Központ anyagából)

2.3.1.2.1.2 Szubmukózus lokalizáció

A szubmukózus szöveteket érintő angioödéma típusosan manifesztálódhat a száj-, garat- és gége nyálkahártyáján, illetőleg a bélfalakon. A gégeödéma a légutak elzárásával fulladáshoz vezethet.

A bélfalödéma képében megjelenő hasi roham akut hasi katasztrófa képét utánozhatja, görcsös hasi fájdalommal, hányingerrel, hányással, a rohamot követő vizes hasmenéssel. Angioödémás hasi roham kapcsán szükségtelen hasi műtétekre is sor kerülhet.



4. ábra Hasi angioödémás roham során észlelt bélfalödéma és ascites (Az Országos Angioödéma Referencia Központ anyagából) [ödémás bélfal (→), ascites (A)]

Leggyakrabban vakbélgyulladás gyanújával kerülnek műtéti explorációra a HAE-s betegek hasi ödémás roham alkalmával. Ilyenkor a békés környezetben lévő féregnyúlvány mellett ödémás bélfalakat, szabad hasi folyadékot észlelnek az operáció során (Valerieva és mtsai 2018).

Francia szerzők 15 éves leány colocolicus bélbetüremkedéséről számoltak be HAE-s roham kapcsán (Sanchez és mtsai 2008).

A hasi ultrahang (UH) vizsgálattal a HAE hasi roham alatt kimutatott ascites és ödémás bélkacsok segítik a diagnózis megállapítását (4. ábra). Bár az UH-os kép nagyon szenzitív, de nem specifikus a HAE-ra.

Ritkán hasi ultrahang vizsgálat során akut májgyulladásra jellemző UH képet lehet észlelni. A hasi UH kép a máj érintettsége mellett is szólhat. C1-INH kezelés hatására a HAE-s tünetek megszűnnek, és az ultrahangos vizsgálattal észlelt eltérés is normalizálódik. Amennyiben az elváltozást laboratóriumi eltérések nem kísérik és a HAE-s roham adekvát kezelésére gyors regressziót mutat, úgy a májat érintő UH eltérés a HAE-s roham részjelenségének tartható (Farkas és mtsai 2002¹).

2.3.1.2.1.3 *Erythema marginatum*

Az angioödémás tüneteket esetenként hálózatos megjelenésű, bőrből elő nem emelkedő maculosus erythema marginatum (EM) előzheti meg, illetőleg EM önálló tünetként is manifesztálódhat (5. ábra). Több esetet is közöltek, amikor extrém fiatal életkorban, még újszülöttként megjelentek az EM-ra jellemző típusos bőrelváltozások (Farkas és mtsai Acta Derm Venereol 2001²; Köhalmi és mtsai 2017; Martinez-Saguer és Farkas 2016, Rasmussen és mtsai 2016).



**5. ábra Erythema marginatum a mellkason
(Az Országos Angioödéma Referencia Központ anyagából)**

2.3.1.2.2 Hereditár angioödémás rohamok ritka lokalizációban

A szokásos lokalizációkon túl ritkább, kevésbé ismert lokalizációban is megjelenhet az angioödéma.

2.3.1.2.2.1 *Perikardiális folyadékgyülem*

Egy eset kapcsán hasi ödémás roham mellett észlelt perikardiális folyadékgyülem kialakulásáról számoltunk be. A hemodinamikailag nem jelentős, keskeny folyadékgyülem fizikális vizsgálattal észlelhető halkabb szívhangokat és elektrokardiográfiás (EKG) eltérést okozott. A C1-INH kezelést követően a perikardiális folyadék mennyisége is megkevesbedett, majd megszűnt és az EKG eltérések is mérséklődtek (Altorjai és mtsai 2008).

2.3.1.2.2.2 *Fejfájás*

Egyéb szervi AE nélkül kifejezett fejfájás, változatos kísérő tünetekkel, migrén-jellegű klinikummal szintén felvetheti HAE roham lehetőségét (Bork és mtsai 2006; Neri és mtsai 2000, Sunder és mtsai 1982).

2.3.1.2.2.3 *Izomfájdalom*

Két-három napig tartó körülírt, fájdalmas izomduzzanat a bőr és egyéb szervek ödémája nélkül szintén jele lehet HAE-s rohamnak (Bork és mtsai 2006).

2.3.1.2.2.4 *Húgyúti angioödéma*

Hasi HAE-s roham tüneteit nem mutató beteg 1-3 napig fennálló húgyhólyag és húgycső környéki fájdalma, vizelési nehezítettsége szintén felvetheti HAE-s roham lehetőségét is. Vizeletvizsgálat rendre negatív eredményt ad. Egy beteg esetében húgyhólyag-tükrözés során ödémás hólyagfalat találtak. C1-INH kezelés hatására a tünetek egy óra alatt lényegesen mérséklődtek (Bork és mtsai 2006).

2.3.1.2.2.5 *Ízületi fájdalom*

Féloldali, terhelésre fokozódó váll- és csípőízületi fájdalom esetén is kísérletet tettek a C1-INH kezelésre. Az ízületi panaszok általában 1-2 napig álltak fenn. C1-INH kezelés hatására egy órán belül javulás következett be a tünetekben, a teljes panaszmentesség három óra alatt volt elérhető (Bork és mtsai 2006).

2.3.1.2.2.6 *Mellkasi fájdalom*

Egyértelműen klasszikus AE-s tünetek jelenléte nélkül EKG és mellkasröntgen eltérést nem mutató nehézlégzéssel járó mellkasi fájdalom, nyomásérzés tünetei miatt két beteg összesen 55 rohama kapcsán alkalmaztak C1-INH kezelést, melynek hatására a tünetek mintegy 30-60 percen belül regrediáltak. A tapasztalatok szerint a kezelés nélküli esetek

HAE-s rohamra típusosan 1-2 napig álltak fenn. Négy beteg közül három esetében a bevezetett danazol profilaxis megelőzte a mellkasi rohamok kialakulását (Bork és mtsai 2006).

2.3.1.2.2.7 Vesetájéki fájdalom

Vesetájéki fájdalom vesekövesség és gyulladáisos eltérések nélkül, szintén HAE roham gyanúját vetették fel, melyekre a C1-INH kezelés jó hatásának bizonyult (Bork és mtsai 2006).

2.3.1.2.2.8 Nyelőcső fájdalom

Étkezési képtelenségig fokozódó nyelőcső tájéki fájdalomról is beszámoltak, ami szintén a HAE-s rohamokra jellemző 1-2 napig áll fenn kezeletlen esetben. C1-INH adására a tünetek 1-2 óra múlva javulnak, és mintegy 8-10 óra alatt teljesen megszűnnek (Bork és mtsai 2006).

Japán szerzők nyelőcső ödéma, mellűri folyadékgyülem computer tomographiás képe alapján és az anamnézisben szereplő korábbi gégeödémák alapján jutottak végül a HAE klinikai diagnózisához, melyet a komplement vizsgálat is megerősített (Morita és mtsai 2009).

2.3.1.3 Herediter angioödémás tüneteket kiváltó tényezők

Jóllehet a rohamok kialakulásának oka nem mindig ismert, azonban a tapasztalatok arra utalnak, hogy a kiváltásában gyakran pszichés tényezők, mechanikai traumák, hormonális hatások, aktuálisan zajló infekciók, egyéb társult betegségek, ösztrogéntartalmú, illetve angiotenzin konvertáló enzimgátló gyógyszer szedése, műtéti beavatkozások játszanak szerepet (Zotter és mtsai 2014).

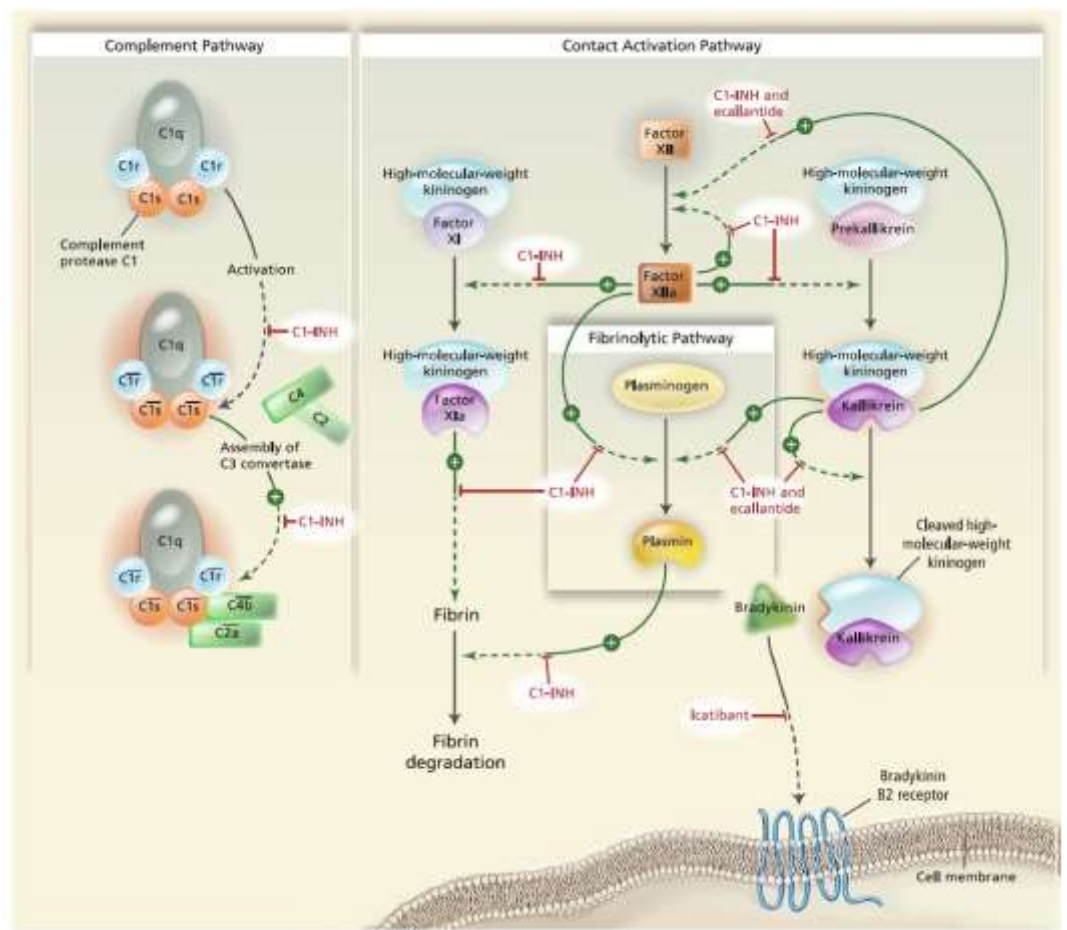
Az angioödéma súlyossága, az angioödémás epizódok időtartama, gyakorisága egyénenként változó és életszakaszonként is jelentősen eltérhet. Klinikai megfigyelés, hogy az HAE-s rohamok a pubertás kor környékén gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek. Ismert továbbá, hogy ösztrogén tartalmú fogamzásgátlók szedése, az exogen ösztrogén bevitel, valamint a terhesség és menstruáció is kedvezőtlen irányba befolyásolhatja a HAE-s rohamok megjelenését (Czaller és mtsai 2010, Bork és mtsai 2003², Borradori és mtsai 1990, Bouillet és mtsai 2003, Bouillet 2010).

A szerteágazó kutatások, és a HAE patomechanizmusában szerepet játszó folyamatok egyre pontosabb megismerésének ellenére sem tudjuk előre megjósolni, hogy melyik betegnek, melyik régióban, milyen típusú ödémája alakul ki és mikor.

A betegek életminőségét a rohamok által kiváltott fájdalom és munkaképtelenségen túl a nagyfokú bizonytalanság is rontja, mivel életük minden pillanatában számítaniuk kell egy esetleges HAE-s roham kialakulására. (Bygam és mtsai 2017, Kuman Tunçel és mtsai 2019, Maurer és mtsai 2018).

2.3.1.4 Hereditár angioödémás roham kezelése

A patomechanizmus ismeretében a C1-INH hiányos HAE-s beteg angioödémás epizódjának kezelése történhet oki terápiával, illetőleg a kallikrein út, valamint a bradikinin szintézisének gátlásával, esetleg a bradikinin bradikinin 2 receptorhoz való kötődésének megakadályozásával, ezáltal a vaszkuláris permeabilitás fokozódásának megelőzésével (6. ábra).



6. ábra A hereditár angioödémás roham kezelési lehetőségei (Zuraw 2008)

A kezelés szempontjából megkülönböztetjük az HAE-s rohamok akut ellátását és a rohamprofilaxist.

2.3.1.4.1 Akut ellátás

HAE-s roham esetén mindig törekednünk kell a mielőbbi ellátásra, mert a korán megkezdett kezelés mindig jobb eredményt tesz lehetővé, gyorsabb rohamoldódás várható (Banta és mtsai 2011, Craig és mtsai 2013, Hernández Fernandez de Rojas és mtsai 2015, Maurer és mtsai 2013).

Rohamok oldására választható a C1-INH koncentrátum humán plazmából tisztított és rekombináns változata, a kallikrein gátló ecallantide és a bradikinin 2 receptor antagonistá icatibant. Amennyiben az előbbi készítmények nem állnak rendelkezésre, úgy sürgős esetben friss fagyasztott plazma (FFP) vagy vírusmentesített solvens detergens plazma (SDP) adásával is próbálkozhatunk.

Hazánkban a gondozott C1-INH-HAE betegek angioödémás rohamainak az akut kezelésére humán plazmából előállított C1-INH koncentrátum, transzgenikus nyulak tejéből kivont rekombináns humán C1-INH készítmény, illetőleg a BK2-R antagonistá icatibant érhetőek el a betegek számára, 100 %-os Eü. támogatással. Mindhárom gyógyszerkészítmény önadagolható.

2.3.1.4.1.1 *Kezelés C1-INH koncentrátummal*

Az inhibitor beadását követően a C1-INH koncentrációja emelkedik a plazmában, ami segít a kaskádrendszerek szabályozásában, ezáltal a bradikinin termelésének normalizálásában. Egy nemzetközi egység (IU) C1-INH koncentrátum egy ml friss, normál plazmában jelen lévő C1-INH mennyiségnek felel meg (Craig és mtsai 2009, Craig és mtsai 2010, Kunschak és mtsai 1998, Schulz 1974, Waytes és mtsai 1996).

A plazmából kivont C1-INH (pdC1-INH) készítményeket vérédek plazmájából állítják elő, tisztítás, pasztörizálás és vírusmentesítés után kerül a betegellátásba. Felezési ideje több, mint 30 óra, az allergiás reakció lehetősége elhanyagolható (Maurer és mtsai 2018). A modern pdC1-INH készítményekkel hepatitis B, hepatitis C és humán immundeficiencia vírus átvitelére már nem kell számítani (De Serres és mtsai 2003, Groner és mtsai 2012, Terpstra és mtsai 2007).

A transzgenikus nyulak tejéből három lépésben tisztított rekombináns humán C1-INH készítmény (rhC1-INH), a conestat alfa (Ruconest) eliminációs felezési ideje megközelítőleg két óra (Farrell és mtsai 2013, van Doorn és mtsai 2005, van Veen és mtsai 2012). RhC1-INH készítmény adása kontraindikált, amennyiben nyúl-allergia feltételezhető (EMA 2018, FDA 2014). Ruconest adásával humán vírusok átvitelétől nem kell tartani, előállításuk nem függ a donorok számától, a véradási hajlandóságtól (Moldovan és mtsai 2012, Moldovan és mtsai 2015, Riedl 2015).

2.3.1.4.1.2 Kezelés kallikrein inhibitorral

A rekombináns kallikrein inhibitor hatásmechanizmusú ecallantide egyelőre csak az Amerikai Egyesült Államokban érhető el a betegek számára. Plazma felezési ideje mindössze két óra, és az akár anafilaxiáig fokozódó potenciális túlérzékenységi reakció veszélye miatt csak egészségügyben járatos személy felügyelete mellett kerülhet beadásra (Cicardi és mtsai 2010², Craig és mtsai 2015, Levy és mtsai 2010, Sheffer és mtsai 2011, Shire 2015).

2.3.1.4.1.3 Kezelés bradikinin 2 receptor antagonistával

A BK a BK2-R aktiválásával fejt ki hatását, hoz létre vazodilatációt és az érfalak permeabilitásfokozódását. Az icatibant a BK szerkezetéhez hasonló peptidmolekula, mely a bradikinin kompetitív antagonistája az endothel sejtek felszínén lévő BK2-R-nak a receptorhoz való kötődésben. Plazma felezési ideje 1-2 óra, jól tolerálható készítmény. Szubkután adagolhatóságának köszönhetően önadagolásra kiváló. Mellékhatásként helyi reakciókat ismerünk, túlérzékenységi reakciót még nem észleltek (Bork és mtsai 2007, Cicardi és mtsai 2010¹, Farkas 2016).

2.3.1.4.2 Rövid távú profilaxis

Sebészeti, fogászati beavatkozások előtt, valamint olyan vizsgálatokat megelőzően, amelyek a légutak közelében mechanikai traumát képesek okozni (pl. gasztroduodenoszkópia, bronchoszkópia) megelőző kezelést alkalmazhatunk közvetlenül a tervezett beavatkozás előtt.

Tapasztalatok szerint a beavatkozásokat követően kialakuló angioödéma mintegy fele még a beavatkozás utáni tíz órás időintervallumon belül kialakul, és 48 óra múlva már általában nem kell kialakulására számítanunk (Aygören-Pürsün és mtsai 2013, Bork és

mtsa 2003¹, Bork és mtsai 2011, Farkas és mtsai 2012, Forrest és mtsai 2017, Frank 2012, Jurado-Palomo és mtsai 2013, Nanda és mtsai 2014).

A rövid távú profilaxis (STP) alkalmazása közvetlenül a beavatkozás előtt esedékes. A pdC1-INH készítményből 1000 IU vagy testtömeg kilogrammonként 20 IU az alkalmazandó mennyiség (Maurer és mtsai 2018).

Attenuált anabolikus androgének is alkalmazhatóak STP-ra, azonban kevésbé hatékonyak, mint a pdC1-INH, továbbá szedésüket öt nappal a beavatkozás tervezett időpontja előtt kell megkezdeni és további két-három napig még folytatni kell a beavatkozás után is (Farkas és mtsai 1999, Maurer és mtsai 2018).

Jóllehet, ezek a beavatkozások legtöbbször jelentéktelen traumát idéznek elő, mégis a helyesen alkalmazott STP ellenére is kialakulhat AE-s roham. Éppen ezért elengedhetetlen, hogy a megelőzésre szánt gyógyszeren túl az esetlegesen kialakuló roham kezeléséhez szükséges gyógyszer is rendelkezésre álljon (Aygören-Pürsün és mtsai 2013, Bork és mtsa 2003¹, Farkas és mtsai 2012).

Rövid távú profilaxisra pdC1-INH készítményt alkalmaznak betegeink.

2.3.1.4.3 Hosszú távú profilaxis

Rendszeres gyógyszereléssel a C1-INH hiányos HAE angioödémás epizódjai megelőzhetőek, gyakoriságuk csökkenthető. A sikeres megelőzéshez a beteg együttműködésére nagymértékben szükség van.

2.3.1.4.3.1 *Plazmából tisztított C1-inhibitor alkalmazása hosszú távú profilaxisra*

2.3.1.4.3.1.1 *Intravénásan adagolt pdC1-INH hosszú távú profilaxisra*

Az AE-s rohamok kezelésére szokásosan alkalmazott pdC1-INH készítmény hosszú távú profilaxisra is alkalmas. Általában 3-4 naponta 1000 IU adag mellett a betegség súlyossági pontszáma szignifikánsan mérséklődik. Hátrányának tekintendő a rendszeres intravénás injekció adásának szükségessége, amely az egészségügyi ellátó rendszerrel való szoros kapcsolatot feltételez, vagy a betegnek, esetleg közeli családtagjának az aktív részvételét igényli önadagolás esetén (Garcia és mtsai 2018, Zuraw és mtsai 2010).

2.3.1.4.3.1.2 Szubkután adagolt pdC1-INH hosszú távú profilaxisra

A legfrissebb kutatások iránymutatása szerint heti két alkalommal testtömeg kilogrammonként 40-60 IU pdC1-INH szubkután alkalmazása jó hatásfokkal csökkenti a HAE-s rohamok gyakoriságát (Longhurst és mtsai 2017). A pdC1-INH készítmény szubkután adagolásával egyenletesebb plazma C1-INH szint érhető el (Maurer és mtsai 2018), mint intravénás adagolás esetén. A szubkután gyógyszerbeadási mód lényegesen egyszerűbbé teszi az önadagolás lehetőségét, azonban épp a szubkután adagolhatóság elérése érdekében szükséges volt a technológiai fejlődésre ahhoz, hogy pdC1-INH készítmények szubkután módon is adagolható csökkentett volumenben álljanak rendelkezésre. Hazánkban szubkután adandó kisserelésben nem érhető el pdC1-INH készítmény.

Tekintettel arra, hogy vérkészítmény rendszeres használatáról beszélünk, így a betegek hepatitis A és B elleni vakcinációja elengedhetetlen (Craig és mtsai 2017, Lumry és mtsai 2014, Riedl és mtsai 2017, Zuraw és mtsai 2010, Zuraw és mtsai 2012).

2.3.1.4.3.1.3 Lanadelumab alkalmazása hosszú távú profilaxisra

A plazma kallikrein ellenes humán monoklonális antitest, a lanadelumab - forgalomba hozatali nevén Takhzyro - profilaktikus célból történő szubkután alkalmazásával alacsonyabb rohamszám érhető el. A szöveti kallikreinhez való kötődésével a HMWK hasátását gátolja, ezáltal kevesebb BK szabadul fel (Busse és mtsai 2019).

2.3.1.4.3.1.4 Androgének alkalmazása hosszú távú profilaxisra

Attenuált anabolikus szteroidokat régóta használunk a HAE-s rohamok hosszú távú megelőzésére. A sokáig alkalmazott androgén készítmények által kiváltott mellékhatások nagyon ritkán kerülhetnek el, azonban a kialakulásuk dóziszfüggő, így kiemelt jelentőséggel bír, hogy mindig a legkisebb hatékony dózist alkalmazzuk (Bork és mtsai 2008, Zuraw és mtsai 2016).

A magzati virilizációs hatás miatt terhesség alatt kontraindikáltak (Brunskill 1992, Wentz 1982).

A kezelés időtartama alatt félévente laboratóriumi ellenőrző vizsgálat, évente legalább egy alkalommal pedig hasi UH elvégzése feltétlenül szükséges. Az alkalmazott dózis

beállítása a klinikai tüneteken és nem a komplement paraméterek változásán alapul (Maurer és mtsai 2018).

Alkalmazásuk abban az esetben javasolt, ha a korszerű, célzott terápiák nem érhetőek el, vagy kontraindikáltak.

2.3.1.4.3.1.5 Antifibrinolitikumok alkalmazása hosszú távú profilaxisban

Tekintettel az egyértelmű pozitív hatások hiányára, ma már nem ajánlott, bár egyes betegek a készítmény jótékony hatásáról számolnak be. Alkalmazásuk abban az esetben javasolt, ha a korszerű, célzott terápiák nem érhetőek el, vagy kontraindikáltak (Caballero és mtsai 2012, Cicardi és mtsai 2010¹, Blohmé 1972, Bowen és mtsai 2004, Farkas és mtsai 2002², Sheffer és mtsai 1972).

2.3.1.5 Gondozás

Az aktuális nemzetközi HAE vezérfonal a gondozási feladat részeként személyre szabott akcióterv kialakítását javasolja, hogy akut HAE-s epizód esetén a beteg pontosan tudja mikor, hova kell fordulnia. Kiemelendő fontosságú a betegek „tájékoztató kártyával” történő ellátása, mivel ezen minden fontos adatot és tennivalót fel tudunk tüntetni HAE-s roham esetére.

A kórkép ritka előfordulási gyakoriságára való tekintettel a betegek gondozását, ellenőrzését centralizáltan, központban érdemes végezni.

Lehetőség szerint az erre vállalkozó betegeket az HAE rohamok önkezelésére is meg kell tanítani, növelve ezzel biztonságérzetüket (Maurer és mtsai 2018).

Minden beteg számára ajánlott az ismert rohamokat provokáló tényezőket kerülni. Hormonális fogamzásgátlásra kizárólag progeszteron tartalmú készítmény adható (Bouillet és mtsai 2008, Caballero és mtsai 2012, Saule és mtsai 2013). Hipertónia kezelésekor az angiotenzin konvertáló enzimgátló (ACE-I) kezelés mellőzendő a BK csökkent eltávolítása miatt (Maurer és mtsai 2018).

2.3.2 Herediter angioödémák normális C1-INH-val

2.3.2.1 XII. faktor génjének mutációja következtében kialakuló hereditár angioödéma

2000-ben a Lancet hasábjain közölték az első eseteket olyan hereditár angioödémás betegekről, akiknek C1-INH szintje és aktivitása, valamint C4-szintje is a normál tartományban volt (Bork és mtsai 2000).

A tüneteket kizárólag női betegeken írták le, emiatt kezdetben X kromoszómához kötött domináns öröklésmentet feltételeztek, ahol a hímnemű magzatok abortálódnak. Az első tünetek fellépésének ideje a serdülőkorra tehető. Az orális fogamzásgátlók alkalmazásával a klinikai tünetek minden esetben romlanak, esetleg az első tünetek jelentkezése épp a fogamzásgátló kezelés bevezetésének idejére tehető. A kórkép elnevezésére a III-as típusú hereditár angioödémát javasolták.

A további kutatások, genetikai vizsgálatok igazolták, hogy a tünetek kialakulásáért a XII-es alvadási faktor génjének (*F12*) mutációja tehető felelőssé (Cichon és mtsai 2006).

Világossá vált, hogy a *F12* gén mutációjának következtében kialakuló hereditár angioödéma is autoszomális domináns módon öröklődik, azonban változó penetranciával. A férfi-nő arány FXII-HAE-ban 1:68. Feltételezések szerint a *F12* gén mutációja negatív befolyással bír a hímnemű embriókra. Előfordulási gyakorisága 1:400 000-re tehető (Bork és mtsai 2015).

Mostanáig hat mutációt azonosítottak az *F12* génen. Jelenlegi ismereteink szerint négy missense, egy óriásdeleció és egy duplikációs mechanizmusú mutáció tehető felelőssé az FXII fehérje módosulásáért (Bork és mtsai 2014, Björkqvist és mtsai 2015, de Maat és mtsai 2016, Gelincik és mtsai 2015, Kiss és mtsai 2013).

Szubkután angioödémák közül leggyakrabban arcödéma megjelenésével kell számolnunk. A hasi ödémás rohamok szignifikánsan gyakoribbak, míg a nyelvödéma szignifikánsan ritkább FXII-HAE-ban, mint egyéb normál C1-INH szintű HAE-ban (Bork és mtsai 2015).

A genetikai eltérés kimutatásán túl egyéb laboratóriumi paraméterrel az FXII-HAE nem igazolható (Bork és mtsai 2015).

2.3.2.2 *Hereditár angioödéma a plazminogén gén mutációjának következtében*

2017-ben az Allergy hasábjain jelent meg német szerzők tollából egy közlemény, melyben a normál C1-INH-ral járó hereditár angioödéma hátterében a plazminogén (PLG) gén mutációjáról számoltak be. A szervezetben inaktív állapotban jelen lévő plazminogénből plazmin keletkezik, ami a fibrinolízis fő enzime, és szerepet játszik a C1-INH-HAE és a FXII-HAE patomechanizmusában is. Korábbról ismert, hogy a fibrinolízis fokozása, a szöveti plazminogén aktivátorok alkalmazása nyelvödémát idézhet elő (Bozkurt és mtsai 2015, Hill és mtsai 2000).

A tranexámsav kompetitív inhibitora a plazminogént hasító enzim kötési helyének, ezáltal a plazminnak. Erre vezethető vissza hatékonysága a HAE rohamok megelőzésében.

A plazminogén gén mutációjának következtében a molekula strukturális változása miatt funkcióbeli változás is bekövetkezik, mely által nagyobb affinitással kötődik a felszínhez, és így elérhetőbb az aktivátorok számára.

A hét vizsgált családból négyben sikerült igazolni az új mutáció jelenlétét. Mind a négy család tünetes tagjai között igazolható volt a *PLG* gén mutációja. A családok vizsgált tünetmentes tagjainál a mutáció nem volt kimutatható.

Az FXII-HAE-ban szenvedő betegekhez képest a PLG-HAE-s betegek körében szignifikánsan több nyelvödémát, szignifikánsan kevesebb arc- és végtagödémát, valamint hasi rohamot írtak le. A betegek 78,3%-a arc- vagy ajaködémáról és nyelvödémáról számolt be. A nyelvödémás epizódok 8,7%-a nehézlégzéssel, a beszédhang megváltozásával és fenyegető fulladással járt. Két nőbeteg esetében nyelvödéma miatti fulladásról számoltak be.

A kórkép első tünetei bármely életkorban jelentkezhetnek. A nőbetegek 14%-ában az első tünetek az ösztrogén tartalmú fogamzásgátló szedésének bevezetésekor jelentkeztek. A 31 beteg 73 várandóssága során a tünetek rosszabbodása nem volt jellemző. Mindezek arra utalnak, hogy az ösztrogén kevésbé játszik szerepet a PLG-HAE angioödémás rohamainak kialakulásában, mint a FXII-HAE esetében.

Hasi- és szubkután HAE-s rohamok miatt egy beteg esetében szubkután icatibant kezelést alkalmaztak jó eredménnyel, a HAE-s epizódok gyorsabban regrediáltak. Egy másik páciens nyelvödémák miatt kapott BK2-R antagonistát, melynek hatására a tünetek mintegy tíz perc múlva javulni kezdtek és a lefolyás is fele ideig tartott átlagosan a kezeletlen esetekhez képest. C1-INH kezeléssel nem értek el javulást.

Hosszú távú profilaxist tranexámsavval két beteg (12 éves fiú és 4 éves leány) esetében vezettek be, mindkét páciens tünet- és panaszmentes volt a LTP ideje alatt.

A mutáció autoszomális domináns módon öröklődik. A penetrancia egyelőre még nem meghatározott, mivel minden *PLG* gén mutációt hordozó család genetikai feltérképezése nem fejeződött be, ezáltal a tünetmentes hordozókról nincs pontos adatunk. Azonban a PLG-HAE betegek körében háromszor több a nő, mint a férfi.

Gyakoriságát tekintve átlagosan minden egymillió lakosra számíthatunk egy PLG-HAE beteget (Recke és mtsai 2019).

Egyelőre rutin laboratóriumi teszt nem áll rendelkezésre a PLG-HAE diagnosztizálására, kizárólag a gén mutációjának igazolásával juthatunk diagnózishoz. Ami azért is különösen fontos, mert a nyelvödéma magas rizikója okán a kórkép potenciálisan fulladáshoz vezethet, és a HAE-ban elsőként alkalmazott C1-INH kezeléstől sem feltétlenül várhatunk eredményt az eddigi tapasztalatok alapján (Bork és mtsai 2018).

2.3.2.3 *Angiopietin1 gén mutációja által kiváltott hereditár angioödéma*

Az olasz munkacsoport 2018-ban jelentette meg közleményét, melyben az angiopoietin-1 (*ANGPT1*) gén mutációját jelölték meg a normál C1-INH-ral járó HAE kóroki tényezőjeként (Bafunno és mtsai 2018).

A missense típusú mutációt a normál C1-INH-ral járó index HAE család minden tünetes tagjánál sikerült igazolni, míg a tünetmentes családtagokban, húsz ismeretlen eredetű HAE, 22 sporadikus, normál C1-INH-jú HAE-s beteg valamint 200 egészséges kontroll esetében nem volt kimutatható a keresett mutáció. A vizsgálatba tíz családból 25 familiáris HAE-s beteget és kontrollként 22 U-HAE (egymásnak nem rokonai) pácienszt vettek be. Minden bevont beteg negatív eredményű volt C1-INH deficienciára és az *F12* gén mutációját tekintve.

A plazmafehérjék vizsgálata során megállapították, hogy az *ANGPT1* gén mutációját hordozó egyének csökkent mennyiségű multimerrel rendelkeznek és a fehérje természetes receptorát, a „tunica interna endotheliális sejt kináz 2” (TIE2) receptort is kisebb affinitással ismerik fel.

A klinikai tünetek megjelenése a második életévtizedre tehető. Mechanikai traumák rohamot provokáló szerepe a tünetek kis hányadára jellemző. A betegek általánosságban évi két rohamról számoltak be, melyek 24-48 órán keresztül állnak fenn.

Az *ANGPT1* és *ANGPT2* plazmaszintjében nem találtak szignifikáns különbséget az *ANGPT1*-HAE betegek és a nem beteg rokonok között.

A kórkép szintén autoszomális domináns öröklődést mutat.

Állatkísérletes adatok szerint az *ANGPT1*-TIE2 tengely stabilizálja a vaszkuláris endotheliumot és szabályozza a barrier funkciókat (Gamble és mtsai 2000, Gavard és

mtsai 2008, Ghosh és mtsai 2012, Jeansson és mtsai 2011, Jho és mtsai 2005, Jiang és mtsai 2014, Thurston és mtsai 1999, Witzembichler és mtsai 2005).

2.3.2.4 *Kininogén1 gén mutációja következtében kialakuló hereditár angioödéma*

A német kutatócsoport 2019. évi friss közleményében a *kininogén1 (KINI)* gén mutációjáról számol be, melyet hat visszatérő HAE-s tüneteket mutató beteg mintáinak teljes genom szekvenálása során találtak, és a tüneteket nem mutató rokonokban a mutáció jelenléte nem volt igazolható. A mutáció következtében a *KINI* gén 379. pozíciójában a metionin (Met) lizinre (Lys) cserélődik, ami aztán a nagy molekulatömegű és a kis molekulatömegű kininogén (LMWK) szerkezetében is megjelenik. A genetikai variáns domináns öröklésmentet mutat.

Ellenőrző vizsgálatként 38 normál C1-INH-val járó *F12*, *PLG* vagy *ANGPT1* mutációs páciens mintáit is megvizsgálták, ahol egyetlen esetben sem volt jelen a *KINI* gén mutációja.

Feltételezések szerint a mutáció következtében funkcionálisan aktív, aberráns Lys-bradikinin szabadul fel, melynek plazma felezési ideje hosszabb, mint a normál bradikininé. Másik lehetőség, hogy a mutáns HMWK könnyebben aktiválódik.

Az újonnan leírt mutáció következtében kialakuló HAE még további vizsgálatokat igényel, hiszen mindössze hat betegen írták le eddig, ami a klinikum szempontjából még nem szolgáltat elegendő információt (Bork és mtsai 2019).

2.3.2.5 *Ismeretlen eredetű hereditár angioödéma*

A betegek ellátási feltételének javulásával, központokba szervezéssel a tapasztalatok folyamatosan gyarapodtak a C1-INH-HAE ellátását illetően, azonban szaporodni kezdtek azok az esetek is, amelyekben normál C1-INH szint és aktivitás mellett voltak észlelhetőek a már Osler által a 19. században is leírt tünetek, családi halmozódással.

Az egyre újabb és újabb normál C1-INH-ral járó, különböző pathomechanizmuson alapuló mutációk felismerésének ellenére, még napjainkban is létjogosultsága van az ismeretlen eredetű hereditár angioödéma definíciójának. Manapság mintegy 150000 lakosra számíthatunk egy U-HAE beteget.

A tudomány jelen állása szerint ismeretlen eredetű hereditár angioödémának tartjuk a kórképet, amennyiben egy család legalább két generációjában, minimum két beteg szenved visszatérő angioödémás epizódoktól, melyek a tonogén, kortikoszteroid, hosszú

hatású antihisztamin adására nem reagálnak, ismételt teljes körű komplement vizsgálattal is normál C1-INH aktivitás észlelhető, és az eddig ismert nem C1-INH hiányos hereditár angioödémákat okozó genetikai mutációk nem mutathatóak ki (Maurer és mtsai 2018).

A jövőben genetikai és patofiziológiai kutatások eredményeinek folyamán várhatóan az ismeretlen eredetű normál C1-INH-ral járó hereditár angioödéma aránya még kisebb mértékűre csökken.

2.4 Hereditár angioödémák diagnosztikája

A hereditár angioödéma diagnosztikája a komplement vizsgálattal kezdődik. Elsőként a C1-INH koncentráció és aktivitás, valamint a C4-koncentráció meghatározása elengedhetetlen. A C4-szint jóllehet rendszerint csökkent C1-INH hiányos HAE-ban, azonban önmagában nem elég szenzitív és specifikus a diagnózis kimondásához (Aabom és mtsai 2017, Karim és mtsai 2004, Pedrosa és mtsai 2016, Tarzi és mtsai 2007, Varga és mtsai 2017, Zuraw és mtsai 2009). Komplement vizsgálat során alapesetben az I. és II. típusú C1-INH-HAE egyértelműen igazolható. Ritkán előfordulhat, hogy a komplement tesztek eredménye nem egyértelmű, ilyen esetekben sor kerülhet a *SERPING1* gén molekuláris genetikai vizsgálatára.

Genetikai vizsgálat szükségessége merülhet fel még, amennyiben ismert C1-INH-HAE-s betegnek születik gyermeke. Fiatal csecsemőkorban végzett komplement vizsgálat ugyanis – akár köldökzsinór, vagy perifériás vérből – esetlegesen téves diagnózishoz vezethet a komplement rendszer csecsemőkori éretlensége folytán. A családban ismert genetikai mutáció jelenlétének kimutatása azonban segítségünkre lehet.

Prenatalis diagnosztika igénye esetén is felmerül a genetikai vizsgálat lehetősége abban az esetben, ha a családot érintő mutáció ismert. Tekintettel arra, hogy a genetikai diagnózis ismerete nem utal a születendő hereditár angioödémás beteg klinikai tüneteire, azok súlyosságára, így a prenatalis diagnosztika rutinszerűen semmiképpen sem javasolható (Maurer és mtsai 2018) (2. táblázat).

2. táblázat A hereditár angioödéma diagnosztikája

Diagnózis	Komplement vizsgálati eredmények					Mutációval érintett gén
	C1-INH koncentráció	C1-INH aktivitás	C4	C1q	anti-C1-INH anti-test	
C1-INH-HAE I-es típus	alacsony	csökkent	alacsony	normális	nincs	<i>SERPING1</i>
C1-INH-HAE II-es típus	normális vagy emelkedett	csökkent	alacsony	normális	nincs	<i>SERPING1</i>
FXII-HAE	normális	normális	normális	normális	nincs	<i>F12</i>
PLG-HAE	normális	normális	normális	normális	nincs	<i>plazminogén 1</i>
ANGPT1-HAE	normális	normális	normális	normális	nincs	<i>angiopoietin 1</i>
KNG1-HAE	normális	normális	normális	normális	nincs	<i>kininogén 1</i>
U-HAE	normális	normális	normális	normális	nincs	ismeretlen

Amennyiben a hereditár angioödémától szenvedő beteg komplement vizsgálati eredményei normál eredményeket adnak, úgy genetikai vizsgálat válik szükségessé a normál C1-INH-ral járó hereditár angioödémás kórkép alcsoportjának megállapításához (Maurer és mtsai 2018).

Ha a visszatérő HAE-s rohamok háttérében C1-INH hiány vagy funkciózavar igazolódik, úgy mindenképpen családvizsgálat javasolt, annak megítélésére, hogy a családban tünetmentes hordozók, vagy esetleg enyhe tünetekkel orvoshoz nem forduló betegeket találunk-e. Mindez azért is nagyon fontos, hiszen a HAE akár egy potenciálisan életveszélyes gégeödéma képében is jelentkezhet már első alkalommal is (Maurer és mtsai 2018).

2.5 A dolgozat kutatásait megalapozó irodalmi háttér

A dolgozat alapjául szolgáló kutatásokban C1-INH-HAE betegek vesznek részt tekintettel arra, hogy a HAE-s betegek nagy része ebbe a csoportba tartozik, ismereteink ezt a csoportot tekintve a legszélesebb körűek, klinikai vizsgálatok, gyógyszerkutatások, engedélyezett gyógyszerek erre a típusra vannak.

Az értekezés korábbi részeiből is megismert, a C1-INH hiányos HAE-ről szóló ismertek birtokában terveztük meg klinikai vizsgálatainkat, melyekkel a HAE-s rohamokat kiváltó, prognosztizáló tényezők jobb megismerését céloztuk meg.

2.5.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Tekintettel arra a megfigyelésre, hogy a HAE-s rohamok kialakulására a hormonális változások hatást gyakorolnak, több közlemény foglalkozott a nemi hormonok egyensúlyának változása (pubertás, menstruáció, terhesség, fogamzásgátló tabletták, menopauza) és a HAE-s rohamok gyakoriságának összefüggéseivel (Agostoni és mtsai 1992, Blohmé és mtsai 1972, Bockers és mtsai 1987, Bork és mtsai 2000, Donaldson és mtsai 1966, Frank és mtsai 1976, Frank 1979, McGlinchey és mtsai 2000, Yip és mtsai 1992).

A nemzetközi irodalomból ismert korábbi vizsgálatok a klinikai tünetek megfigyelésén és a kórelőzményen alapultak. Nemi hormonok szintjének meghatározása csak az anabolikus szteroid kezeléssel kapcsolatban történtek (Frank 1979, Schwarz és mtsai 1981).

2.5.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) okozta fertőzés, valamint a gyomorfekély és a krónikus gastritis közötti kapcsolat kimutatását követően (Wagner és mtsai 1992, Warren 2000) egyre több munka számolt be a Gram-negatív baktérium befolyásoló szerepéről egyéb betegségekben.

Sorra jelentek meg a tanulmányok az infekció és kardiovaszkuláris, idegrendszeri, bőrgyógyászati betegségek kapcsolatáról (Dauden és mtsai 2000, Federman és mtsai 2003, Gasbarrini és mtsai 1998, Mendall és mtsai 1994, Wedi és mtsai 1998, Wedi és mtsai 2002).

1999-ben Rais és munkatársai HAE-s beteg gyakori angioödémás hasi rohamainak hátterében igazoltak *H. pylori* fertőzést (Rais és mtsai 1999).

Munkacsoportunk 1999-ben *H. pylori* infekcióhoz társuló szerzett angioödémás esetet közölt (Farkas és mtsai 1999²). 2001-ben 65 magyar beteget vizsgálva megállapítottuk, hogy a *H. pylori* fertőzött betegek anamnézisében szignifikánsan gyakrabban szerepel angioödémás hasi roham. Sikeres eradikációt követően az angioödémás rohamok száma szignifikánsan csökkent (Farkas és mtsai 2001¹).

2.5.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

D3-vitamin hiányában autoimmun betegségek és infekciók gyakoribb előfordulására lehet számítani, illetőleg a már fennálló, különböző patomechanizmusú betegségek súlyosabb formában manifesztálódnak. D3-vitamin szubsztitúcióval jó eredmények érhetők el autoimmun betegek kezelésében, a betegség aktivitására jellemző paraméterek javulnak a kezelést követően (Aranow 2011, Attar és mtsai 2013, Prietl és mtsai 2010, Prietl és mtsai 2013, Yap és mtsai 2015).

A C1-INH-HAE betegségre jellemző laboratóriumi paraméter, a C4-szint és a D3-vitamin-szint között Attar és munkatársai szisztémás lupus erythematosusos (SLE) betegek vizsgálata során pozitív korrelációt találtak. Az SLE aktivitással összefüggő anti-dsDNS szint és a D3-vitamin szintje között viszont negatív korreláció mutatkozott (Attar és mtsai 2013).

A HAE-s roham kialakulásában szerepet játszó endothel diszfunkció tekintetében figyelemre méltó megfigyelés, mely szerint a D3-vitamin hiányában a kialakuló endothel diszfunkció tehető felelőssé az alacsony D3-vitamin-szint és a kardiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolat kialakulásáért (Dalan és mtsai 2014).

HAE-s rohamok provokálásában jelentős tényezőként szerepelnek az aktuálisan zajló infekciók (Steiner és mtsai 2016, Visy és mtsai 2007, Zotter és mtsai 2014). A magasabb, az ajánlott tartomány felső hányadába eső D3-vitamin-szint esetén kevesebb infekcióval számolhatunk (Aranow 2011).

Ismert a C1-INH-HAE és az autoimmun kórképek előfordulásának összefüggése (Brickman és mtsai 1986, Muhlemann és mtsai 1987, Vanderpump és mtsai 1995). Az autoimmun betegségek során fokozott a komplement aktiváció, elsősorban a klasszikus aktivációs út, amely a korai komplement komponensek, így a C4 további csökkenéséhez vezet, ami hozzájárulhat a HAE rohamok kialakulásához, ezért az autoimmun kórképek mielőbbi felismerése, aktivitásának minél alacsonyabb szinten tartása alapvető fontosságú a C1-INH-HAE betegek számára (Triggianese és mtsai 2014). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy SLE-s populációban, D3-vitamin-pótlást követően a betegség aktivitásának mérséklődése mellett javuló, magasabb C4-szintek észlelhetők (Abou-Raya és mtsai 2013, Yap és mtsai 2015). A C4-szint és a D3-vitamin szintje között további korreláció mutatható ki a hatvan év feletti svájci populáció vizsgálata során (Sakem és mtsai 2013).

Az ajánlásoknak megfelelő egészséges és változatos étrenddel éghajlatunkon nem lehet megelőzni a D3-vitamin hiányállapot kialakulását, vagyis a rendszeres vitaminpótlás legalább a téli évszakban elengedhetetlen (Holick 2007, Takács és mtsai 2012).

Mіндеzen ismeretek alapján felmerült a kérdés, vajon C1-INH-HAE betegeink tüneteinek alakulását, komplement paramétereit befolyásolja-e a D3-vitamin szintje.

3 Célkitűzések

3.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Klinikai vizsgálatunkban a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. A hormonális változással járó élethelyzetek hogyan befolyásolták a nőbetegek rohamgyakoriságát?
2. Az egyes nemi hormonok szintje hogy viszonyul a laboratóriumi normálértékekhez?
3. A rohamok számában találunk-e nemi különbséget?
4. Van-e összefüggés a HAE ödémás rohamainak gyakorisága és a nemi hormonok szérumszintje között?
5. A különböző hormonszintek prediktív értékűek-e?

3.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

1. A fenti eredmények birtokában kezdtünk nemzetközi vizsgálatot annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, vajon állításunk nagyobb számú és különböző nemzetiségű betegpopuláción is igazolható-e.
2. A korábbi magyar vizsgálat betegeinek további folyamatos követésével kíváncsiak voltunk arra, hogy a *H. pylori* eradikációjával elért változások hosszú távon is fennmaradnak-e.
3. A rendszeres gondozás során egyik *H. pylori* eradikáción átesett betegünk HAE-s tüneteinek gyakoribbá válását észleltük, ezért megvizsgáltuk, hogy a betegség súlyosbodásában esetlegesen *H.pylori* reinfekció szerepet játszhat-e.

3.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Az elemzések során arra kerestünk választ, hogy a nyári-őszi és a téli-tavaszi időszakok között találunk-e különbséget betegeink D3-vitamin-szintjében, az elszenvedett HAE-s rohamok számában, a HAE-s rohamok kezelésére felhasznált pdC1-INH mennyiségében, illetőleg a D3-vitamin szintje és az egyéb laboratóriumi vagy klinikai paraméterek között találunk-e összefüggést.

4 Módszerek

4.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

1999 és 2001 között folytatott vizsgálatunkba az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott 78 C1-INH-HAE beteget vontuk be (34 férfi és 44 nő). A betegek életkora 4-70 év, átlagéletkoruk: 30,3 év volt. Betegeink HAE-típus szerinti megoszlása az irodalmi adatokkal megegyezett: 70 fő C1-INH-HAE I. típus és 8 fő C1-INH-HAE II. típus. A vizsgálat ideje alatt a betegek közül 17 volt gyermekkorú (9 fiú, 8 lány; életkor: 4-15 év), 25 férfi (átlagéletkor: $35,76 \pm 13,37$ S.D.), 31 fogamzóképes korban lévő (átlagéletkor: $32,29 \pm 11,07$ S.D.), és 5 posztmenopauzális (átlagéletkor: $59 \pm 7,84$ S.D.) nő. A vizsgálat idején 38 betegünk (4 gyermek, 17 férfi és 17 nő) részesült attenuált anabolikus szteroid készítmény, danazol kezelésben. A danazol vizsgálat idején alkalmazott dózisát, és a nők menstruációs ciklus szerinti megoszlását a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat HAE-s betegek megoszlása az alkalmazott danazol dózisának függvényében

		Danazolt szed (napi dózis)				Danazolt nem szed	Összesen
		33 mg	50 mg	100 mg	200 mg		
Gyermek		0	1	3	0	13	17
Felnőtt férfi		2	3	9	3	8	25
Felnőtt nő	follikuláris fázis	0	0	3	2	8	13
	lutealis fázis	0	5	3	1	9	18
	menopausa	0	0	1	2	2	5
Összesen		2	9	19	8	40	78

A betegek rendszeres gondozása során felvett adatokat (utolsó vizsgálat óta elszenvedett HAE-s rohamok száma, alkalmazott gyógyszerelés, menstruációs ciklussal összefüggő adatok) az ambuláns lapon rögzítettük.

Betegeink vérszérumából luteinizáló hormon (LH), folliculus stimuláló hormon (FSH), progeszteron (P), ösztadiol (E2), tesztoszteron (T), prolaktin (PRL) és szexuál hormont köző fehérje (SHBG) szérumszintet határoztunk meg. A hormonszintek meghatározásához az Izotóp Intézet (Budapest, Hungary) tesztoszteron és progeszteron ^{125}I radioimmunoassay (RIA) és hFSH, hLH, hPRL, SHBG ^{125}I immunoradiometric assay

(IRMA), valamint a CIS Bio International (Gif-Sur-Yvette Cedex, France) ESTR-CTRIA (ösztadiol) készletét használtuk.

A szérum LH, FSH, progeszteron, ösztadiol, tesztoszteron és PRL szinteket negyedévente, összesen három alkalommal határoztuk meg. SHBG-szint meghatározására egy alkalommal került sor.

A C1-INH koncentrációját radiális immunodiffúziós módszerrel határoztuk meg C1-INH ellenes antiszérum (DiaSorin; Stillwater, MN, USA) felhasználásával. Az eredményeket a normál minták átlagértékeinek százalékában adtuk meg. A C1-INH funkcionális aktivitásának meghatározásához Quidel C1-inhibitor enzyme immunoassay kitet (Quidel, San Diego, CA, USA) használtunk.

A felnőtt nőbetegek esetében kérdőív segítségével rögzítettük a következő anamnesztikus adatokat:

1. A pubertáskor befolyásolta-e a tünetek gyakoriságát?
2. A menstruációs ciklus befolyásolta-e a tünetek gyakoriságát?
3. A terhessége hogyan befolyásolta a tünetek alakulását? (Ha több terhessége volt, minden terhesség alatt egyformán változtak-e a tünetei?)
4. Fogamzásgátló tabletta szedése hogyan befolyásolta a tüneteit?

Betegeink hormonszintjeit összehasonlítottuk a klinikai tünetekkel, vagyis a vérvételt követő egy év alatt elszenvedett rohamok számával. Statisztikai elemzésre SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programot használtunk.

Vizsgálatunkat az ETT 211/00, FKFP0106/2000, OTKA T025449, OTKA T029044 pályázatok támogatásával végeztük.

Munkánk során a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el.

4.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

A vizsgálatot két populáción folytattuk és egy esetismertetésre is sor került a munkában. Egy Európai Unió pályázat, a PREHAEAT (Novel Methods for Predicting Preventing and Treating Attacks in Patients with Hereditary Angioedema QLG1-CT-2002-01359) keretén belül hét európai ország vett részt vizsgálatunkban 2004 és 2005 között. Beválasztási kritériumként a következők szerepeltek: C1-INH HAE diagnózis, az utolsó egy évben elszenvedett HAE rohamok számára (sc, GI, gége) vonatkozó klinikai adatok ismerete és *H. pylori* fertőzés vizsgálatának rendelkezésre álló eredménye.

A nemzetközi populáció vizsgálatából kizártuk azokat a magyar betegeket, akik a 2001-ben publikált közlemény résztvevői voltak. Ezen betegek nyomon követési adatait a munkában külön dolgoztuk fel. A magyarországi HAE-Központban a korábbi vizsgálat lezárulta után gondozásba vett betegek adatait a nemzetközi regiszterben rögzítettük, eredményeiket a nemzetközi adatokkal együtt elemeztük.

A nemzetközi vizsgálatban részt vevő 152 beteg demográfiai adatait a 4. táblázatban részletezzük.

4. táblázat A nemzetközi vizsgálatban részt vevő 152 beteg demográfiai adatai

Ország	Betegek száma	Férfi	Nő	Átlagéletkor (év)
Dánia	45	20	25	38,07 (2-69)
Franciaország	3	0	3	28,33 (20-40)
Németország	33	13	20	39 (8-77)
Magyarország	48	21	27	28,02 (1-72)
Olaszország	1	1	0	30
Svájc	4	2	2	47 (28-53)
Egyesült Királyság	18	7	11	32,33 (4-73)
Σ	152	64 (42,1%)	88 (57,9%)	34,41 (1-77)

2001-ben megjelent cikkünkben kiemeltünk a 65 HAE-s beteg közül 9-et, akiknek az alkalmazott és korábban jó effektivitású LTP kezelés ellenére gyakori ödémás hasi panaszai és emellett diszpepsiás tünetei is voltak. Mindegyikük *H. pylori* fertőzött volt. A 9 beteg egy év alatt összesítetten elszenvedett 28 hasi rohama a sikeres eradikációt követően 1-re csökkent, az összrohamszám pedig 100-ról 19-re változott (Farkas és mtsai 2001¹).

Ezen betegeinket a vizsgálat lezárulta után tovább követtük, dolgozatunkban négy év tapasztalatairól számolunk be. Tekintettel arra, hogy egy beteg a követési idő alatt elhalálozott, így a követési adatok nyolc beteg esetében állnak rendelkezésünkre.

A négyéves követés végén a betegek átlagéletkora: 51 év (41-69 év). Nemi megoszlásukat tekintve 4 férfi és 5 nő volt. Az elhalálozott beteg a legidősebb nő volt, aki a követés végén lett volna 69 éves.

Az esetismertetésben részt vevő beteg, H.J. a *H. pylori* reinfekció idején 54 éves férfibeteg.

Az egyes központokban gondozott betegek részletes anamnéziséét az adott centrum vezetője vette fel, majd a klinikai és laboratóriumi adatokkal együtt a jelszóval védett, nemzetközi HAE regiszterben rögzítette webes felületen keresztül (www.haeregister.org). Statisztikai elemzésünkhöz a 4-es workpackage-be (*H. pylori* susceptibility to abdominal attacks) bevont betegek regiszterből exportált epidemiológiai adatait, valamint a vizsgálatához tartozó klinikai adatait használtuk fel.

A különböző országokban gondozott betegek ellenőrző vizsgálata során anti- *H. pylori* immunglobulin G (IgG) antitest pozitivitás esetén végzett C14-urea kilégzési teszttel vagy önmagában C14-urea kilégzési teszttel állapítottuk meg a beteg aktuális fertőzöttségét.

A *H. pylori* fertőzött betegeket a nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve, az érvényben lévő helyi protokollok szerint részesítettük eradikációs kezelésben. Az alábbi kombinációkat használtuk: egy protonpumpa inhibitor (esomeprazol: 5 beteg; lansoprazol: 5 beteg; omeprazol: 16 beteg; pantoprazol: 1 beteg; és pantozol: 1 beteg) két különböző antibakteriális szerrel (amoxicillin+clarithromycin: 15 beteg; amoxicillin+metronidazol: 4 beteg; clarithromycin+metronidazol: 9 beteg). Egy esetben az eradikációt a háziorvos rendelte el, ebben az esetben az alkalmazott kombináció ismeretlen.

A következő kontroll időpontjában, legalább hat héttel az eradikációs terápia befejezését követően kontroll kilégzési teszt történt. Amennyiben az eradikáció sikeres volt (a kilégzési teszt negatívvá vált) rögzítettük az eradikációt megelőző egy évben elszenvedett angioödémás rohamok számát (szubkután, gége, hasi) valamint a profilaxisra alkalmazott gyógyszerelést. Az eradikációt követő tizenkét hónap elteltével ugyanezeket az adatokat ismét feljegyeztük.

A rögzített adatokat SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programban elemeztük.

Vizsgálatunkat a PREHAEAT QLG1-CT-2002-01359, ETT 194/2003, OTKA T046496, SBF 02.0347 pályázatok támogatásával végeztük.

Munkánk során a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el.

4.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

2013-2014-ben az Országos Angioödéma Referencia Központban összesen gondozott 175 C1-INH-HAE beteg közül 118 beteget [(69 nő, 49 férfi; átlagéletkor 38,44 év (2,1-83,25 év)] vontunk be a vizsgálatba.

Az ambuláns lapon, valamint az éves betegnaplóban feljegyzett HAE rohamszám alapján rögzítettük az adott időszakban elszenvedett rohamszámot, rohamtípust, valamint az alkalmazott gyógyszerelést.

A HAE rohamokat lokalizációjuk alapján három csoportba soroltuk. Az első csoportba a szubkután lokalizációjú tünetek tartoztak. A második csoport a szubmukózus megjelenésű ajak-gége ödémákat foglalta magába. A harmadik csoportba a szubmukózus megjelenésű, gasztrointesztinális lokalizációjú ödémák kerültek. Amennyiben egyidőben több lokalizációban is jelentkezett angioödéma, úgy az adott tünetet a klinikailag súlyosabb formához regisztráltuk (pl. szubkután és szubmukózus tünet esetén a szubmukózus csoportba, míg gasztrointesztinális és ajak-gégeödéma esetén az ajak-gégeödémához). Feljegyeztük az erythema marginatum előfordulását is.

Tekintettel a D3-vitamin-szint korábbról ismert szezonális ingadozására, betegeink frissen levett vérmintájából két alkalommal, két különböző szezonban határoztuk meg a D3-vitamin szintjét direkt kompetitív kemiluminescens assay (LIAISON 25OH Vitamin D total assay; DiaSorin, Stillwater MN, USA) módszerrel.

A naptári évet a hormonszint fiziológias ingadozása alapján két hathónapos periódusra osztottuk. A téli-tavaszi időszakot december 1-től május 31-ig, míg a nyári-őszi időszakot június 1. és november 30. között jelöltük ki. A két mintavétel közül az egyik minden beteg esetében egybeesett az évi egyszeri kontrollvizsgálat időpontjával, amikor a komplement paraméterek vizsgálata és vérkép, máj- és vesefunkciós valamint gyulladási paraméterek (CRP, esetenként We) meghatározása is történt. Komplement analízis során C1q (komplement 1 fehérje q alegység), C3, C4, C1-INH koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, valamint C1-INH ellenes antitestek meghatározása történt.

111 beteg esetében a téli-tavaszi, 105 esetében pedig a nyári-őszi időszakból állt rendelkezésünkre a D3-vitamin szintje és az adott időperiódus klinikai adatai. 98 beteg esetében mind a két időszakra rendelkezünk adatokkal. Mivel komplement vizsgálatokra csak az évi egyszeri kontroll vizit alkalmával került sor, ezért a 118

bevont beteg közül komplement laboratóriumi eredményekkel 57 esetben téli-tavaszi és 61 esetben nyári-őszi időszakból rendelkezünk.

Adatainkat GraphPad Prism 7.00 statisztikai program segítségével elemeztük. Az egymástól független minták/csoportok összehasonlításakor Mann-Whitney, míg az egymással összefüggő csoportok esetében Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. Összefüggéseket Spearman korrelációval kerestünk.

A vizsgálat elvégzéséhez a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével rendelkezünk (65/2008).

5 Eredmények

5.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

5.1.1 A nőbetegek esetében történt kérdőíves vizsgálat eredménye

A kérdőívet a betegek a kezelőorvos rendelőjében töltötték ki, mind a 36 serdülőkoron túl lévő nőbetegtől (életkor: 14-69 év) értékelhető kérdőívet kaptunk. Huszonegy beteg a menarchét megelőzően tünetmentes volt. 13/21 beteg esetében az első tünetek a serdülőkor idején jelentek meg, a további nyolc betegnek a pubertás ideje alatt sem volt angioödémás tünete. A menstruáció körüli időszakban a betegek 42,4 %-ában a HAE-s tünetek gyakoribbá válnak. 25 betegünk anamnézisében szerepelt terhesség, mely alatt a betegek 36%-ában a rohamok gyakoribbá váltak, 56%-ában ritkábban jelentkeztek és 8%-ban a terhesség nem befolyásolta a tünetek megjelenését. Amennyiben a betegnek több terhessége volt a tünetek változatos módon jelentkeztek, a betegek 50%-ában minden terhesség alatt egyformán alakultak a tünetek, vagyis a rohamok száma vagy csökkent, vagy nőtt, míg az esetek másik 50% -ában az egyes terhességek különböztek egymástól. Szülés ideje alatt egy betegnek volt genitális angioödémája, amely C1-INH koncentrátum adására regrediált és a szülés per vias naturales zajlott. Tizenegy beteg szedett korábban fogamzásgátló tablettát, közülük hét esetében a HAE-s tünetek gyakoribbá és súlyosabbá váltak a hormonális fogamzásgátlás előtti időszakhoz viszonyítva.

5.1.2 Hormonszintek

A három különböző időpontban vett vérminták nemi hormon szintjei szoros összefüggést mutattak egymással a Spearman's korrelációs teszt során (többnyire $R > 0,5$ és $p < 0,0001$). Ezen kívül az első vizsgálat alkalmával alacsony vagy magas hormonszinttel rendelkező betegek a második és harmadik vizsgálat során szintén az alacsony, illetve a magas hormonszintű csoportba tartoztak. Például a PRL szintek esetében a medián és az interkvartilis tartomány az első illetőleg a harmadik mérés során 314 (194–453) mU/l és 312 (187–472) mU/l volt. Hasonlóképpen az ösztradiol esetében az első mérés alkalmával 112 (29,4–211,6) pmol/l adódott, míg a harmadik mérés során 117,8 (27,6–266,8) pmol/l értékeket találtunk. Emiatt a további statisztikai elemzésekhez már csak az első hormonszint meghatározás eredményeit használtuk. A nemi hormonok szintjének normál értéktől való eltérését az 5. táblázatban összesítettük.

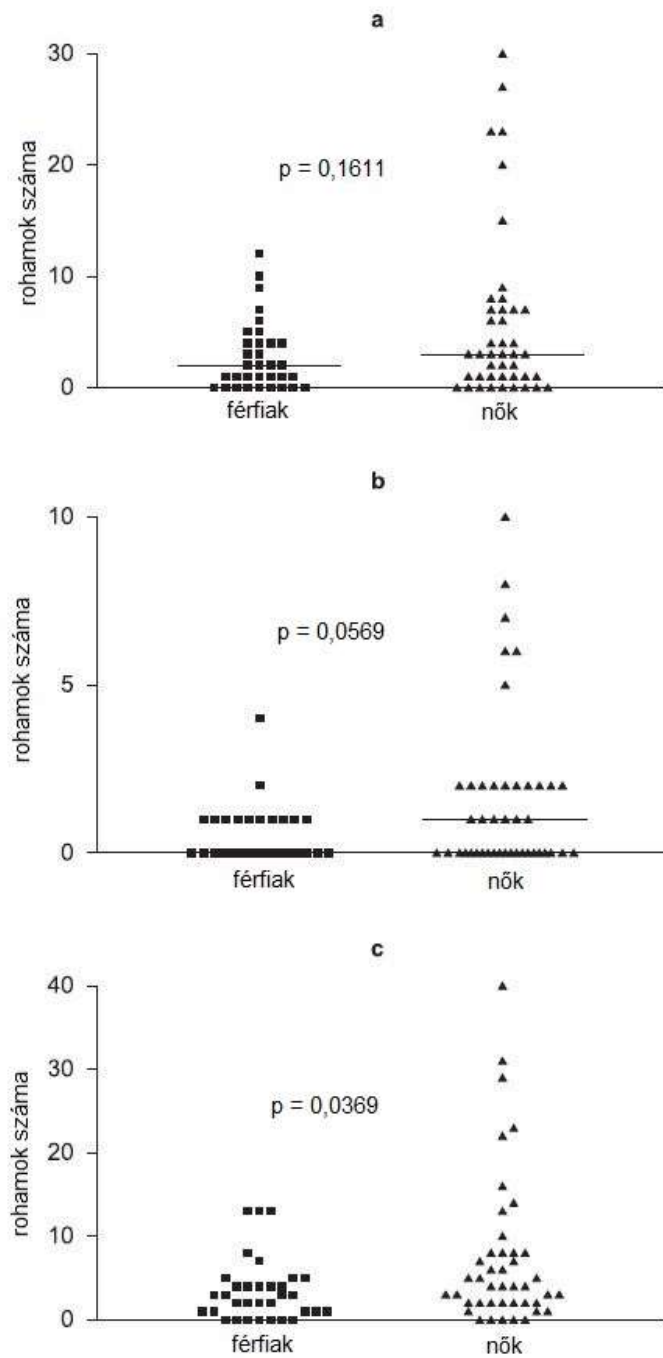
5. táblázat A betegek csoportosítása a mért hormonszintek normálértékhez való viszonya alapján

	PRL	T	E2	FSH	P	LH
alacsony érték	10	23	23	18	1	23
normál érték	52	54	46	46	36	51
emelkedett érték	15	1	9	14	41	4

Minden értéket a beteg neméhez, életkorához, és a menstruációs ciklus fázisához illesztettünk. A nemi hormonok nagy része az élettani normálértéken belüli tartományban volt, azonban a progeszteron szintek több, mint fele a normális felső határérték felett volt.

5.1.3 HAE-rohamok gyakoriságának nemek szerinti különbsége

A nőbetegeknek szignifikánsan több rohama zajlott a mintavételt követő egy éven belül, mint a férfiaknak. Ez a különbség a hasi ödémás rohamok esetében kifejezettebb volt, mint a szubkután ödémák esetében (7. ábra).



7. ábra Az egyes rohamtípusok (a = sc; b = hasi; c = összes roham) előfordulási gyakorisága férfiak és nők körében (Mann-Whitney teszt)

5.1.4 A nemi hormonok szérumszintje és a HAE-s rohamok gyakorisága, lokalizációja közti összefüggés a hormonszint meghatározást követő egy éven belül

A nemi hormonok szérumszintje és a mintavételt követő egy éven belül zajlott rohamok száma közti lehetséges összefüggést Spearman korrelációval vizsgáltuk. Figyelembe vettük a két nem rohamszámaiban észlelhető különbséget, ezért a férfi és női betegek adatait külön elemeztük (6. táblázat).

6. táblázat A nemi hormonok szérumszintje és a vizsgálatot követő egy évben jelentkező HAE-s rohamok száma közti összefüggés (Spearman korrelációs együttható és p érték)

	férfiak			nők		
	szubkután	hasi	összesen	szubkután	hasi	összesen
PRL	0,25 (0,161)	0,071 (0,693)	0,208 (0,246)	0,078 (0,62)	0,443 (0,003)	0,204 (0,189)
ösztradiol	0,119 (0,508)	0,003 (0,986)	0,109 (0,544)	0,308 (0,044)	0,105 (0,501)	0,332 (0,029)
progeszteron	0,252 (0,158)	0,020 (0,911)	0,215 (0,229)	0,507 (0,001)	-0,020 (0,9)	0,408 (0,007)
SHBG	-0,001 (0,996)	-0,065 (0,726)	-0,076 (0,679)	-0,509 (0,001)	-0,29 (0,065)	-0,581 (<0,0001)
tesztoszteron	-0,089 (0,621)	-0,221 (0,231)	0,010 (0,956)	0,147 (0,358)	0,059 (0,708)	0,214 (0,167)
FSH	-0,076 (0,799)	0,030 (0,868)	0,091 (0,613)	-0,015 (0,923)	0,180 (0,248)	0,077 (0,622)
LH	-0,037 (0,837)	0,083 (0,647)	0,048 (0,790)	0,089 (0,572)	0,033 (0,836)	0,091 (0,560)
FAI	-0,169 (0,381)	0,144 (0,457)	-0,194 (0,314)	0,373 (0,016)	0,192 (0,230)	0,446 (0,003)

A nőbetegek körében végzett vizsgálattal szignifikáns korrelációt találtunk egyes hormonszintek és az elszenvedett rohamok száma között. Pozitív korrelációt találtunk a szubkután rohamok száma, és az ösztradiol, valamint a progeszteron szérumszintje között, míg az SHBG-szintekkel szemben szignifikáns negatív korreláció mutatkozott. Ezzel szemben a PRL szintek csak a hasi rohamok gyakoriságával mutattak összefüggést.

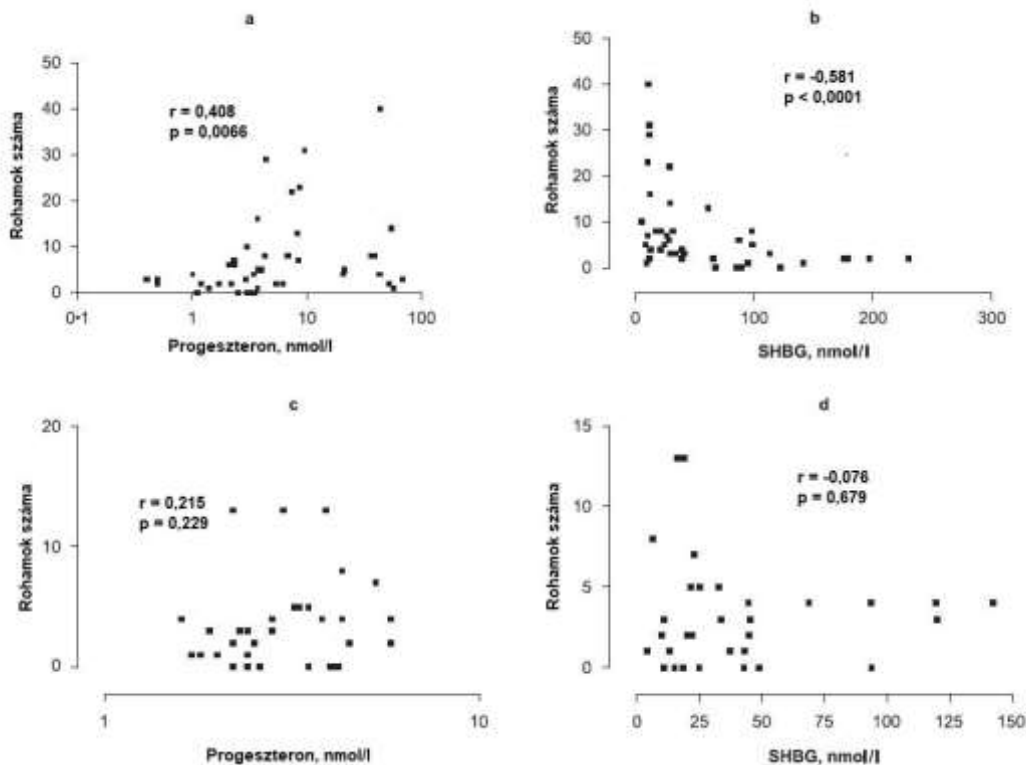
Az összes roham (sc + hasi) figyelembe vételekor a rohamsűrűség pozitív korrelációt mutatott az ösztradiol és a progeszteron szérumszintjével, míg az SHBG-vel szignifikáns negatív korreláció volt észlelhető.

Mivel a szabad androgén indexet (FAI) az SHBG szintből számítjuk, így nőbetegek körében erősen negatív korrelációt találtunk a FAI és az SHBG koncentráció között ($r=-0,822$, $p<0,001$) és pozitív korreláció mutatkozott a FAI értéke és a HAE-s rohamok száma között is (6. táblázat).

Nem találtunk összefüggést a progeszteron és a C1-INH koncentráció (OR 0,52; $p=0,754$), valamint a C1-INH aktivitás (OR 0,165; $p=0,317$) között. Ösztradiol és PRL esetében is hasonló eredményt kaptunk.

Többszörös lineáris regressziós vizsgálat során az életkorhoz és az alkalmazott danazol dózisához illesztettük az adatokat, melynek során a nőbetegek PRL szintje és a hasi rohamok száma közti kapcsolat már nem volt kimutatható ($p=0,194$), valamint az ösztradiol és a szubkután rohamok száma közti kapcsolat is eltűnt ($p=0,685$). A szubkután tünetek és a progeszteron szint közti pozitív korreláció az életkorra és az alkalmazott danazol dózisára illesztett többszörös lineáris regressziós vizsgálat során is kimutatható volt ($p=0,025$), csakúgy, mint az SHBG szinttel való negatív korreláció ($p=0,007$).

Ezt követően az utóbbi két érték (progeszteron és SHBG) és az elszenvedett összes rohamszám kapcsolatát ábráztuk nő és férfi betegek szerinti csoportokban (8. ábra).



8. ábra A progeszteron (a,c) és az SHBG (b,d) szint korrelációja a rohamszámmal női (a,b) és férfi betegek (c,d) körében (Spearman korrelációs együttható és p érték)

A progeszteron szint csak a nőbetegek esetében korrelált a rohamszámmal (8. ábra a,c). Az SHBG szint és a rohamok száma közti szignifikáns negatív korrelációhoz is csak a

nőbetegek körében jutottunk (8. ábra b,d). Férfibetegek esetében az SHBG szint és a rohamszámok közti összefüggés részletes vizsgálata során a magas SHBG szint alacsony rohamszámmal társult (8. ábra d).

5.1.5 Magas progeszteron és alacsony SHBG szint által előre jelezhető szubkután és összes rohamszám a mintavételt követő egy évben

A betegeket hormonszintjük alapján két csoportra osztottuk: alacsony és magas hormonszint. A különböző hormonok esetében az alábbi határokat választottuk: PRL 450 mU/l (normálérték felső határa); ösztadiol 147 pmol/l (menopauzában a normális érték felső határa); progeszteron 4 nmol/l (normálérték felső határa menopauzában); SHBG 40 nmol/l (összes minta átlaga 5% trimmelés után). A betegeket az egy év alatt elszenvedett rohamszám alapján további csoportokra osztottuk (<5 és ≥ 5). Az adatokat többszörös logisztikus regressziós módszerrel elemeztük, ahol a (vérminta levételének idejében) a betegek életkorát, az alkalmazott danazol dózisát, és nőbetegek esetében a menstruációs ciklust (kivéve SHBG esetében) vettük figyelembe.

A magas progeszteron szint ($\geq 4,0$ nmol/l) 13-szorosnál is gyakoribb szubkután rohamszámmal járt együtt (OR 13; $p=0,0047$), mint az alacsony szint. Ezzel szemben sem a magas PRL, sem a magas ösztadiol szint nem jelzett előre magas szubkután rohamszámot (7. táblázat).

7. táblázat Nőbetegek szám szerinti megoszlása a szubkután rohamok száma (<5/≥5) és az egyes hormonszintek (alacsony/magas) alapján (többszörös logisztikus regresszió – illetve a betegek életkorára, az alkalmazott danazol dózisára és a menstruációs ciklusra)

Hormon		Progeszteron <4.0/≥4.0 nmol/L	Ösztradiol <147/≥147 pmol/L	Prolaktin <450/≥450 mU/L
Alacsony hormonszintű betegek	< 5 roham	19 fő	18 fő	18 fő
	≥5 roham	9 fő	10 fő	10 fő
Magas hormonszintű betegek	< 5 roham	3 fő	5 fő	9 fő
	≥ 5 roham	12 fő	10 fő	6 fő
Coefficient (B)		2.957	1.148	-0.025
S.E. of B		0.920	0.791	0.706
P value		0.0047	0.1853	0.7720
Partial R ²		0.107	0.000	0.000
Odds ratio (95% CI)		13.42 (2.21-81.40)	2.85 (0.61-13.43)	0.97 (0.24-3.89)

A nők összes rohamszámát figyelembe véve is magas rohamszámot jelzett elő a magas progeszteron szint, azonban nem olyan jelentős esélyhányadossal és szignifikancia szinttel, mint kizárólagosan a szubkután tünetek esetében (8. táblázat).

8. táblázat Nőbetegek szám szerinti megoszlása az összes rohamok száma (<5/≥5) és az egyes hormonszintek (alacsony/magas) alapján (többszörös logisztikus regresszió – illetve a betegek életkorára, az alkalmazott danazol dózisára és a menstruációs ciklusra)

Hormon		Progeszteron <4,0/≥4,0 nmol/L	Ösztradiol <147/≥147 pmol/L	Prolaktin <450/≥450 mU/L
Alacsony hormonszintű betegek	< 5 roham	10 fő	8 fő	10 fő
	≥ 5 roham	5 fő	7 fő	5 fő
Magas hormonszintű betegek	< 5 roham	5 fő	7 fő	11 fő
	≥ 5 roham	14 fő	12 fő	8 fő
Coefficient (B)		1,850	0,609	0,484
S.E. of B		0,805	0,813	0,744
p érték		0,0216	0,4537	0,5158
Partial R ²		0,070	0,000	0,000
Odds ratio (95% CI)		6,36 (1,31-30,81)	1,84 (0,37-9,05)	1,62 (0,37-6,98)

A magas SHBG szint mindkét nemben úgy tűnt, hogy alacsony rohamszámmal jár együtt (8. ábra), ezért mind a két nemben és az összes betegre vonatkoztatva is meghatároztuk az SHBG prediktív értékét (9. táblázat).

9. táblázat Betegek szám szerinti megoszlása a rohamok gyakorisága (<5/≥5) és az SHBG-szint (alacsony/magas) alapján az összes beteg együttes vizsgálata során (többszörös logisztikus regresszió – illetve a betegek életkorára, az alkalmazott danazol dózisára és a menstruációs ciklusra)

		Nők	Férfiak	Összes beteg
Betegek alacsony SHBG szinttel <40 nmol/L	< 5 roham	7 fő	12 fő	19 fő
	≥ 5 roham	8 fő	7 fő	15 fő
Betegek magas SHBG szinttel ≥40 nmol/L	< 5 roham	15 fő	6 fő	21 fő
	≥ 5 roham	4 fő	1 fő	5 fő
Coefficient (B)		-1,486	-3,362	-1,390
S.E. of B		0,83	1,864	0,657
p érték		0,073	0,071	0,034
Partial R2		0,070	0,041	0,021
Odds ratio (95% CI)		0,23 (0,04-1,15)	0,04 (0,00-13,40)	0,25 (0,07-0,90)

Vágópontnak az összes beteg SHBG szintjének 5% trimmelés utáni átlagát választottuk (40 nmol/l). A magas SHBG szint mindkét nemből alacsony rohamszámot jelzett elő, jóllehet csak a szignifikancia szint határán. Az összes beteg adatainak együttes vizsgálata során a magas SHBG-szint és az alacsony rohamszám között szignifikáns összefüggést ($p=0,034$) kaptunk, alacsony esélyhányadossal OR 0,25 (0,07–0,90).

Amennyiben 30 nmol/l-t választottuk az SHBG szint szempontjából vágópontnak (medián közeli érték; férfiak esetében a medián: 28,9 nmol/l, nők esetében a medián: 30,2 nmol/l volt), akkor csak a nőbetegek között találtunk szignifikáns összefüggést [OR 0,16 (0,03–0,82), $p=0,0281$], míg a férfibetegek körében a magasabb SHBG szint nem járt együtt alacsonyabb rohamszámmal [OR 0,25 (0,02–2,58), $p=0,2469$].

5.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

5.2.1 *H. pylori* fertőzöttség vizsgálata a nemzetközi betegcsoportban

Hét országból 152 beteget vontunk be a nemzetközi vizsgálatba. Betegeink részletes demográfiai adatait a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálatba bevont betegek közül 125 (82,2%) anamnézisében szerepel hasi ödémás roham. A betegek 39,5%-a évente 5 vagy annál több hasi rohamon esett át (10. táblázat).

100. táblázat A betegek megoszlása a vizsgálatot megelőző egy évben elszenvedett ödémás hasi rohamok száma szerint, a *H. pylori* fertőzöttség függvényében

Egy év alatt elszenvedett hasi rohamok száma	Eradikációs kezelésben nem részesült betegek Betegek száma (%)	Eradikációs kezelésben részesült betegek Betegek száma (%)	Σ Betegek száma (%)
0 vagy minden második évben egy hasi roham	31 (26,3)	2 (6,7)	33 (22,3)
1	20 (16,9)	3 (10,0)	23 (15,5)
2	11 (9,3)	1 (3,3)	12 (8,1)
3-4	16 (13,6)	4 (13,3)	20 (13,5)
5-8	19 (16,1)	6 (20,0)	25 (16,9)
9-12	17 (14,4)	7 (23,3)	24 (16,2)
13-20	1 (0,8)	3 (10,0)	4 (2,7)
>20	3 (2,5)	4 (13,3)	7 (4,7)
Σ	118 (100,0)	30 (100,0)	148 (100,0)

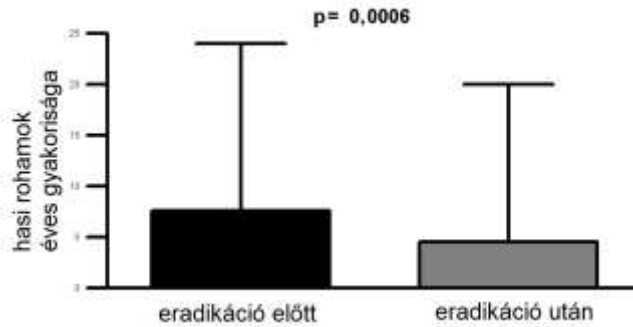
χ^2 test: p=0,0337

A nemzetközi vizsgálat 152 résztvevője közül 139 betegnél anti- *H. pylori* IgG szerológia történt, 61 beteg (43,9%) esetében pozitív eredménnyel. Előzetes tájékoztatást és beleegyezést követően a vizsgálatban részt vevő betegek közül 30-an (19,7%) részesültek eradikációs kezelésben, C14-urea kilégzési teszttel is igazolt fertőzés esetén.

Az eradikációra kerülő esetek közül 28 alkalommal az eradikáció sikeres volt és az egy éves követés adatai is a rendelkezésünkre álltak.

A 28 beteg közül 19 esetében csökkent a HAE-s rohamok száma a követés egy éve alatt, két esetben gyakrabban jelentkezett panasz és hét esetben nem történt változás.

Wilcoxon nem parametrikus tesztet alkalmazva a hasi ödémás rohamok száma szignifikánsan csökkent az eradikációt megelőző 12 hónaphoz képest ($p=0,0006$) (9. ábra). Gégeödéma ($p=0,156$) és szubkután rohamok ($p=0,794$) tekintetében nem volt szignifikáns a különbség.



9. ábra A 28 eradikációra kerülő *H. pylori* fertőzött beteg hasi rohamainak száma az eradikációt megelőző és az azt követő évben (Wilcoxon teszt)

5.2.2 A korábbi magyarországi vizsgálatban eradikált betegek nyomon követése

A négy éves követési periódus ideje alatt a betegek HAE-s rohamainak számában és lokalizációjában változás nem történt. A profilaxisra alkalmazott gyógyszer dóziséban sem kellett változtatni (11. táblázat).

11. táblázat A kilenc *H. pylori* fertőzött magyar C1-INH-HAE beteg AE-s rohamainak száma, és az alkalmazott LTP az eradikációt megelőző és az azt követő egy évben, valamint a négy éves utánkövetés során.

Beteg	HAE rohamok gyakorisága (roham/év)											
	eradikáció előtt				eradikáció után				a négy éves követési időszak alatt			
	sc	gége	hasi	LTP dózisa (danazol mg/nap)	sc	gége	hasi	LTP dózisa (danazol mg/nap)	sc	gége	hasi	LTP dózisa (danazol mg/nap)
1	8	0	6	100	4	0	0	50	1	0	0	50
2	6	1	6	200	2	0	0	50	6	0	0	50
3	10	0	5	200	3	0	0	100	2	0	0	100
4	12	0	1	3*	1	0	0	2*	0	0	0	50
5	8	0	3	200	2	0	0	200	0	0	0	100
6	4	1	1	100	1	0	0	50	2	0	0	100
7	11	0	3	200	0	0	1	100	5	0	1	100
8	7	0	1	100	2	0	0	100	2	0	0	0
9	3	1	2	200	2	1	0	100				
Összesen	69	3	28		17	1	1		18	0	1	
Medián	8	0	3	200	2	0	0	100	2	0	0	75
(25-75 interkvartilis)	(5 - 10)	(0 - 1)	(1 - 5)	(100 - 200)	(10 - 2,5)	(0 - 0)	(0 - 0)	(50 - 100)	(0,25 - 4,25)	(0 - 0)	(0 - 0)	(50 - 100)

* tranexámsav g/nap

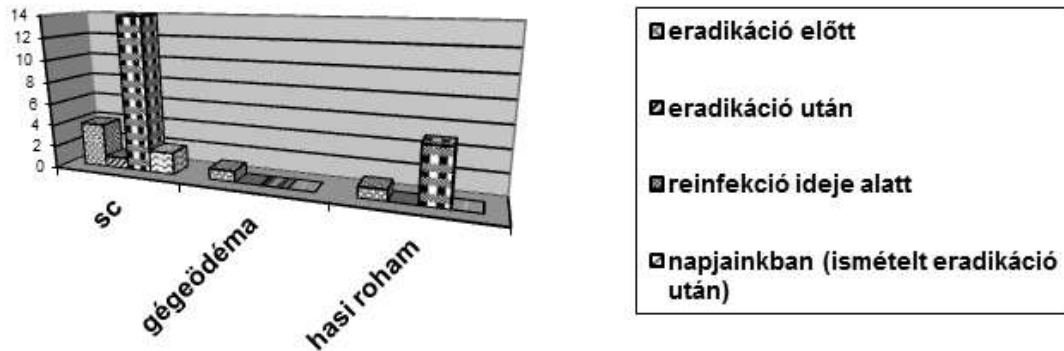
Először az eradikáció előtti 12 hónapban elszenvedett rohamszámot hasonlítottuk össze a négyéves követési időszak alatti átlagos évi rohamszámmal. Vizsgálatunkhoz ANOVA Friedman tesztet használtunk. Az összes rohamszámra vonatkoztatva $p < 0,01$, a hasi rohamok kapcsán $p < 0,01$, az alkalmazott profilaktikus gyógyszerdózisok esetében $p = 0,05$ adódott.

Második lépésben a sikeres eradikációt követő egy év alatt elszenvedett rohamok száma és a négy éves követési idő alatt jelentkező évenkénti átlagos rohamszámok között nem találtunk szignifikáns különbséget (11. táblázat). Ráadásul a sikeres eradikáció után 12 hónappal mért C1-INH aktivitás (medián: 25,8%) szignifikánsan emelkedett a négy éves követési periódus végéig (medián: 75,6%) ($p = 0,039$).

5.2.3 Esetismertetés

A sikeres *H. pylori* eradikációt követő gondozás során észleltük 54 éves férfi betegünk HAE-s rohamainak gyakoribbá válását. Kórtörténetére való tekintettel *H. pylori*

reinfekciót is kerestünk. C14-urea kilégzési teszttel fennálló *H. pylori* fertőzést igazoltunk. Az aktív infekció ideje alatt a beteg ismét gyakori HAE-s tüneteket panaszolt, azonban a sikeres eradikáció után a tünetek száma újból csökkent és változatlan maradt a továbbiakban is (10. ábra).



10. ábra Egy *H. pylori* fertőzött beteg HAE-s rohamainak alakulása az eradikációt követő egy évben, reinfekció idején és az ismételt eradikációt követően

5.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

5.3.1 C1-INH-HAE betegek D3-vitamin-szintje

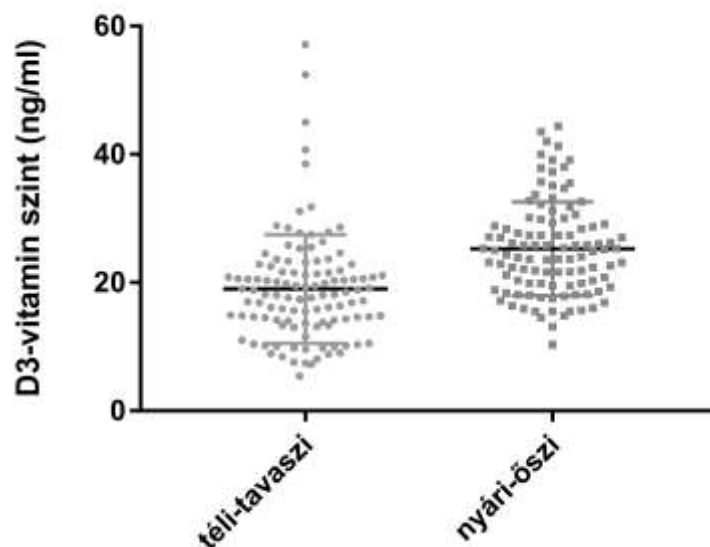
A D3-vitamin-szinteket elemezve a betegeket három csoportba soroltuk: biztosan vitaminhiányos (<20ng/ml), feltehetően vitaminhiányos (20 ng/ml-30ng/ml) és normál (>30 ng/ml) D3-vitamin-szintűek. A téli-tavaszi időszakban betegeink 59,5%-a (66/111) egyértelműen D3-vitamin-hiányos, míg csupán 6%-ának (7/111) a vitaminszintje éri el az ajánlott 30 ng/ml értéket. A téli-tavaszi időszakban a vizsgált betegek 11,7%-a (13/111) súlyosan vitaminhiányos csoportba volt sorolható, D3-vitamin-szintjük nem érte el a 10 ng/ml értéket. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban (29/105) D3-vitamin-hiányosak a betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9% (23/105) D3-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. A vizsgálatba bevont betegek 23,5%-ának (23/98) a téli-tavaszi és nyári-őszi szezonban sem éri el a 20 ng/ml-t a D3-vitamin-szintje, tehát ők egész évben biztosan vitaminhiányosnak tekinthetők (12. táblázat).

12. táblázat A vizsgálatba bevont 118 beteg megoszlása a D3-vitamin-szintek alapján a különböző időszakokban

	D3-vitamin <20 ng/ml	D3-vitamin 20-30 ng/ml	D3-vitamin >30 ng/ml	összesen
téli-tavaszi időszakban	66 fő (59,5%)	38 fő (34,2%)	7 fő (6,3%)	111 fő
nyári-őszi időszakban	29 fő (27,6%)	53 fő (50,5%)	23 fő (21,9%)	105 fő
mindkét időszakban	23 fő (23,5%)	19 fő (19,4%)	4 fő (4,1%)	98 fő

5.3.2 A téli-tavaszi és nyári-őszi időszakok közti különbség

A téli és nyári időszak adatait összehasonlítva a nyári időszakban a vizsgált populációkban magasabb a D3-vitaminszintje, mint télen ($p < 0,0001$) (11. ábra).



11. ábra C1-inhibitor hiányos hereditár angioödémás betegek D3-vitamin- szintjei a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakokban

A HAE rohamok kezelésére alkalmazott pdC1-INH koncentrátumot tartalmazó ampullákból a nyári-őszi időszak alatt kevesebbet használtak fel a betegek, mint téli-tavaszi időszakban ($p=0,01$). Az elszenvedett rohamok számában (rohamtípusonként és összesítetten sem), a különböző komplement paraméterek szintjeit összevetve nem találtunk különbséget a két időszak között (13-14. táblázat).

13. táblázat Ugyanazon betegek D-vitamin-szintjei és klinikai paramétereinek közötti különbség a két vizsgálati periódusban (Wilcoxon teszt; N=98)

	téli medián (25-75pc)	nyári medián (25-75pc)	Wilcoxon teszt, p
D3-vitamin (ng/ml)	18,1 (14-21,9)	24,9 (19,7-29,2)	<0,0001
erythema marginatum	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
szubkután angioödéma	1 (0-4)	1 (0-3)	NS
gége/ajak angioödéma	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
gastrointesztinális angioödéma	0 (0-1)	0 (0-2)	NS
összes angioödéma	2 (0-6)	2 (0-5)	NS
pdC1-INH kezelés (amp)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,01

5.3.3 A D3-vitamin-szint összefüggése a klinikai és a laboratóriumi paraméterekkel

Az elemzések során nem találtunk korrelációt a D3-vitamin szintje és a HAE epizódok kezelése során szükségessé vált pdC1-INH mennyisége, illetőleg a rohamszámok között (15. táblázat). A Spearman korrelációs vizsgálat alapjául a 13. táblázatban bemutatott D3-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgáltak.

14. táblázat Komplementszintek közötti különbség a két időszakban (Mann-Whitney teszt; téli-tavaszi időszakban N=57, nyári-őszi időszakban N=61)

	téli medián (25-75pc)	nyári medián (25-75pc)	Mann-Whitney teszt, p
C1-INH koncentráció (g/l)	0,05 (0,04-0,075)	0,05 (0,03-0,07)	0,7367
C1-INH aktivitás (%)	30 (10,5-48,5)	31 (10-47)	>0,9999
C4 (g/l)	0,05 (0,03-0,075)	0,03 (0,01-0,075)	0,0588

A további analízisekben a téli-tavaszi és a nyári-őszi adatokat együttesen vizsgáltuk, ezáltal csaknem minden betegnek két adatsora került be az elemzésbe, így összesen 216 minta eredményét elemezhetjük. Tekintettel arra, hogy 9 mintához klinikai adatot nem sikerült összegyűjteni, így azokat az elemzésből kihagytuk. Az összes adat elemzése során a D3-vitamin medián szintje 20,8 ng/ml-nek adódott. Minden vonatkozásban ugyanazt az eredményt kaptuk, mint a szezonális elemzések során. A D3-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek között korreláció nem volt kimutatható (15. táblázat).

15. táblázat A D3-vitamin-szintje és a klinikai tünetek megjelenése közötti korreláció a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakban (A Spearman korrelációs vizsgálat alapjául a 13. táblázatban bemutatott D3-vitaminszintek és a klinikai adatok szolgálták)

téli-tavaszi D3-vitamin-szint összefüggései			nyári-őszi D3-vitamin-szint összefüggései		
N=108	Spearman r	p	N=105	Spearman r	p
erythema marginatum	0,0433	NS	erythema marginatum	0,0413	NS
szubkután angioödéma	0,0154	NS	szubkután angioödéma	0,0435	NS
gége/ajak angioödéma	-0,0041	NS	gége/ajak angioödéma	0,0897	NS
gastrointesztinális angioödéma	0,094	NS	gastrointesztinális angioödéma	0,08	NS
összes angioödéma	0,0444	NS	összes angioödéma	0,0536	NS
pdC1-INH-kezelés	0,0289	NS	pdC1-INH-kezelés	0,1164	NS

A D3-vitamin szintje és az egyes komplement paraméterek szintjei között sem a téli-tavaszi, sem a nyári-őszi időszakban nem találtunk szignifikáns korrelációt (16. táblázat).

16. táblázat A D3-vitamin szintje és a komplement paraméterek közötti összefüggés a téli-tavaszi és a nyári-őszi vizsgálati időszakban levett mintákban

téli-tavaszi D3-vitamin-szint összefüggései			nyári-őszi D3-vitamin-szint összefüggései		
	Spearman r	p		Spearman r	p
C1-INH koncentráció	0,0113	NS	C1-INH koncentráció	-0,0687	NS
C1-INH aktivitás (%)	0,2508	NS	C1-INH aktivitás (%)	-0,083	NS
C3 (mg/dl)	0,1225	NS	C3 (mg/dl)	0,048	NS
C4 (g/l)	0,0207	NS	C4 (g/l)	0,1061	NS

A továbbiakban a nyári-őszi mintákból D3-vitamin-szint szerinti csoportosításban 20 ng/ml alatti és 30 ng/ml feletti csoportot képeztünk. A határérték vitaminhiányos (20 és 30 ng/ml közötti D3-vitamin-szint) csoportot az elemzés ezen részében nem vizsgáltuk. Ugyanezt az összehasonlítást a 10 ng/ml és a 30 ng/ml D3-vitamin-szint esetében is el tudtuk végezni a téli-tavaszi időszak adatain. Elemeztük a csoportok közötti lehetséges különbséget az elszenvedett tünetek számának (összes tünet, szubkután tünet, szubmukózus tünet, gége-ajak tünet valamint GI tünet), az alkalmazott pdC1-INH pótlás mennyiségének, a mintavételt megelőző egy hétben szükségessé váló C1-INH pótlás szempontjából. A két csoport vizsgált paraméterei között különbséget nem találtunk egyik esetben sem (Mann-Whitney teszt).

5.3.4 D3-vitamin pótlási szokások

A kérdőívek elemzése során megtudtuk, hogy az anonym módon visszaküldők között 24/77 fő (31,17%) alkalmaz valamilyen módon D3-vitamin pótlást. A betegek 16,67%-a (4/24 fő) cseppeket, 83,33%-a pedig tablettás kiegészítést használ a D3-vitamin pótlására. Az alkalmazási gyakoriság tekintetében tizenötön (15/24 fő; 62,5%) napi rendszerességgel, négyen (4/24 fő; 16,67%) heti rendszerességgel, és további négy személy heti 2-3 alkalommal vesz be az alkalmazott készítményből. A D3-vitamin-pótlás szezonálisát illetően a betegek mintegy fele (13/24 fő; 54,17%) szedi egész évben a készítményt, míg kilencen (9/24 fő; 37,5%) kizárólag a téli hónapokban. További 1-1 személy ősszel, illetőleg a tavaszi hónapokban szed még D3-vitamint a téli pótlás mellett. Tekintettel arra, hogy az anonym módon kitöltött kérdőívek adatait a klinikai tünetekkel és a laboratóriumi eredményekkel nem tudjuk összevetni, az eredmények csak korlátozottan értékelhetőek.

6 Megbeszélés

6.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Elsőként végeztünk szisztematikus vizsgálatokat abból a célból, hogy megállapítsuk: van-e összefüggés az egyes szexuál hormonok szérumszintje és a vizsgálati vérminták levételét követő egy éves periódus során bekövetkező rohamok gyakorisága között. Fő kérdésünk az volt, hogy a hormonszintek mérésével előre lehet-e jelezni a rohamok gyakoriságát a C1-INH-HAE betegekben. A legerősebb korrelációt a progeszteron és az SHBG esetében észleltük.

Az egy éves követési periódus során a magas (a menopauzális határérték, 4 nmol/l feletti) P szintű nőbetegekben szignifikánsan gyakrabban (több, mint hatszor) fordultak elő HAE-s rohamok, mint az alacsony (<4 nmol/l) P szintű nőbetegek esetében (8. táblázat). A különbség még nagyobb volt (OR>13), amennyiben csak a szubkután rohamok számát vettük figyelembe (7. táblázat). Ez az összefüggés azonban férfiak esetében nem volt kimutatható. A P kitüntetett szerepére mutatott az a megfigyelés is, hogy kizárólag ennek a hormonnak a szintjei voltak magasabbak a normál értékeknél, a vizsgált betegek több, mint 50%-ában a nemre, életkorra és a menstruációs ciklus figyelembe vételével megállapított normál értékeknél. A P-nak a posztmenopauzális határértéket meghaladó szérumkoncentrációja tehát előre jelzi a rohamok nagyobb gyakoriságát a C1-INH-HAE-s nőbetegekben. Ez az összefüggés független volt attól, hogy a vérvétel idején a nők luteinizáló vagy folliculáris fázisban voltak-e, hiszen a többszörös logisztikus regresszió során a menstruációs ciklushoz való illesztés után is kimutatható volt a magas P szint gyakoribb rohamszámot előre jelző hatása. A többi vizsgált nemi hormon közül az ösztradiol magas szintje is előre jelezte a gyakoribb rohamszámot, ez az összefüggés azonban nem volt kimutatható a menstruációs ciklushoz való illesztés után. A PRL szint – a P-nal és az E2-lal ellentétben, amelyek elsősorban a gyakrabban előforduló szubkután rohamokat jelezték előre – az abdominális rohamok bekövetkezésével mutatott összefüggést, bár a korhoz, menstruációs ciklushoz és az alkalmazott danazol dózisához való illesztés után ez az összefüggés már nem volt kimutatható.

Mivel korábban hasonló vizsgálatokat senki sem végzett, jelen eredményeink új megfigyelésnek számítanak, jóllehet, korábban már közöltek a magas P szint és a HAE-s rohamok közötti összefüggésről feltételezéseket (Frank és mtsai 1979).

Ennek megfelelően az első HAE-s rohamok megjelenése gyakran esik a pubertás idejére, illetve pubertás idején - amikor a ciklus megindulásával párhuzamosan a luteinizáló fázisban megnő a P szint - a rohamok gyakoribbá válhatnak. Jelen kérdőíves vizsgálatunk eredménye is alátámasztja ezt a megfigyelést: a korábban tünetmentes 21 beteg közül 13 rohamai a pubertáskor idején jelentkeztek először. Több tanulmány foglalkozott a menstruáció, valamint a terhesség és a HAE-s rohamok kapcsolatával. A menstruáció jelentkezése körüli periódusban, amikor a P szint magasabb, a rohamok gyakrabban fordulnak elő, mint a follikuláris fázis időszakában (Frank és mtsai 1976). Ezt a megfigyelést is megerősítette jelen vizsgálatunk, a vizsgált nők több mint 40%-a számolt be arról, hogy a rohamok elsősorban a menstruációt megelőző időszakban vagy a menstruáció alatt jelentkeztek. Leírták azt is, hogy az esetek egy részében a menopauza illetve a méheltávolítás, valamint petefészkek eltávolítása a tünetek és panaszok csökkenéséhez vezetett (Frank és mtsai 1976).

A terhesség alatt egyes szerzők szerint a rohamok gyakorisága csökkent (Frank és mtsai 1976 és Agostoni és mtsai 1992), míg mások ilyen összefüggést nem találtak.

Jelen vizsgálatunk során azt észleltük, hogy a vizsgált nők többségében a graviditás befolyásolta a tünetek gyakoriságát. Nagyobb arányban fordult elő a rohamok ritkulása, mint gyakoribbá válása. A HAE-s betegekben gyakoribb a petefészkek ciszták megjelenése, amelyek lehetnek policisztikusak vagy multifollikulárisak. Ezeknek a betegeknek a follikuláris fázisban a C1-INH koncentráció és aktivitás, a C4-szint szignifikánsan alacsonyabb, mint a normál populációban, hasonlóan a szérumban mért értékekhez, míg a C3 és B faktor szintek - amelyek normál értéket mutatnak a HAE-s betegek vérében is - normálisak. A megfelelő anabolikus szteroid kezelést követően ezek a ciszták visszafejlődhetnek, amely szintén alátámasztja a komplement és az ovárium funkció közötti kapcsolatot (Perricone és mtsai 1992). Bár egyes szerzők szerint a danazol valószínűleg nem befolyásolja egyéb hormonok szintjét, hatását közvetlenül a májsejteken éri el a C1-INH szintézisének fokozásával (Frank 1979, Falus és mtsai 1990). A fogamzásgátló tabletták, illetve ösztrogén tartalmú gyógyszerek alkalmazása is provokálhat HAE-s rohamot a koagulációs rendszerben részt vevő

proteinek módosításával. Mi is azt észleltük, hogy 7/11 betegben a hormonális fogamzásgátló szerek alkalmazását követően a rohamok gyakoribbá váltak. Mivel a C1-INH expresszióját az androgének fokozzák - ezért profilaktikus hatásúak a félszintetikus tesztoszteron származékok -, orális fogamzásgátlók pedig HAE-s betegekben ronthatják a klinikai tüneteket illetve a rohamok gyakoribbá válását okozhatják. HAE-s betegeknek orális fogamzásgátló nem javasolt (Borradori és mtsai 1990, Yip és mtsai 1992).

Keveset tudunk ma még a progeszteron és a HAE-s rohamok gyakorisága közötti összefüggés mechanizmusáról. Az egyik lehetőség az, hogy a progeszteron a Hageman faktor aktiválásával, illetve a spontán aktiválódás növelésével megváltoztatja a koagulációs rendszer és a komplement rendszer egyensúlyát. Ez a folyamat elősegíti a C1-INH hasítását a target proteázai által (Gordon és mtsai 1980, Jespersen és mtsai 1985).

Elvileg lehetséges, hogy a P magas szintje rontja a danazol terápia hatékonyságát. Ez azonban nem valószínű, mivel a danazol alkalmazott dózisához való illesztés nem befolyásolta a magas P szint prediktív értékét. Végül az is lehetséges, hogy a P magas koncentrációja a szervezetben rontja a C1-INH termelődését a májban. Saját jelen vizsgálatainkban azonban nem találtunk sem pozitív sem negatív irányú összefüggést a P szintek és szérumban mért C1-INH koncentráció, illetve C1-INH aktivitás között.

Férfiak esetében a kort és a danazol dózisát figyelembe véve az SHBG szintjével sikerült különbséget kimutatnunk: a magasabb SHBG szintű csoportban ritkább az angiödémás rohamok száma, mint az alacsony SHBG szint mellett (9. táblázat). Ugyanez az összefüggés nőbetegek körében is kimutatható volt.

A két csoportban körülbelül azonos volt a C1-INH koncentráció és aktivitás is, arra mutatva, hogy nem ennek a plazma enzim regulátor fehérjének a termelődést befolyásolva hatott az SHBG.

A hatás mechanizmusától függetlenül nőkben a P szint, mindkét nemben pedig az SHBG mérése segítséget nyújthatnak a betegség súlyosságának prognosztizálásában és az összefüggések mechanizmusának megismerése talán új terápiás lehetőségek távlatát is megnyithatják.

6.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

H. pylori fertőzés a peptikus fekélyen és a krónikus gastritisen túl egyéb kórfolyamatok kialakulásában is szerepet játszhat, így HAE-s rohamot is provokálhat (Farkas és mtsai 2001, Rais és mtsai 1999).

Multicentrikus, nemzetközi munkánk során bebizonyosodott, hogy a *H. pylori* fertőzés eradikációja a HAE tüneteit mérsékli. Erős pozitív korrelációt találtunk a *H. pylori* eradikációja és az angioödémás hasi rohamok száma között. Az eradikációt megelőző időszakhoz képest sikeres eradikáció után 28 beteg közül 19-nek kevesebb ödémás hasi rohama volt.

Nyolc magyar C1-INH HAE beteg négy éves utánkövetése során bebizonyosodott, hogy a *H. pylori* eradikációjával elért jótékony hatás hosszú távon fennmarad, ami a C1-INH aktivitás fokozódásában is megnyilvánult.

A multicentrikus vizsgálat további érdekes eredménye, hogy a HAE-s hasi rohamok teintetében észlelt határozott csökkenés nem jellemző a gége- és a szubkután angioödémás rohamokra. Feltételezzük, hogy a *H. pylori* fertőzés HAE-s rohamok gyakoriságára kiváltott hatása a *H. pylori* elleni humorális immunválasz során a kimerülő C1-INH hatás következménye, mivel mindez a komplement- és a kontakt rendszerek kontrollálatlan aktiválódását idézi elő.

A dolgozatban vizsgáltakon túl *H. pylori* fertőzés eradikációja egyéb betegségekben, pl. idiopátiás thrombocytopeniás purpura (ITP) is klinikai javulást eredményezhet. Eradikáció után a thrombocyta szám szignifikáns emelkedését írták le (Inaba és mtsai 2005, Sato és mtsai 2004, Stasi és mtsai 2005, Suzuki és mtsai 2005).

Eredményeink háttérben álló mechanizmus egyelőre nem ismert, azonban az ITP-s esetekhez és egyéb *H. pylori* infekcióval összefüggésbe hozható extraintesztinális kórképpel, mint pl. krónikus idiopátiás urtikária, Schönlein-Henoch purpura és rozácea tartjuk hasonlóknak a HAE esetén lezajló folyamatokat is (Greaves 2003, Rebora és mtsai 1994, Reinauer és mtsai 1995, Stasi és mtsai 2005, Suzuki és mtsai 2005).

Stasi és munkatársai *H. pylori* sikeres eradikációját követően thrombocytához kötött immunglobulinok szintjének csökkenését figyelték meg (Stasi és mtsai 2005), ami a *H. pylori* által indukált thrombocyta ellenes antitestek csökkenő képződésére vezethető vissza. Suzuki és munkatársai azt találták, hogy a magas cytotoxin asszociált gén A (CagA) ellenes antitest jól előre jelzi a thrombocyta szám normalizálódását (Suzuki és

mtsai 2005). A munkacsoport korábbi munkája során a CagA pozitív fertőzött betegeknel szignifikánsan magasabb elszennvedett hasi rohamszámot találtunk (Farkas és mtsai 2001). Rozáceás és krónikus urtikáriás betegek vizsgálata során találtak immunglobulin A (IgA) és immunglobulin E (IgE) típusú betegség-specifus ellenanyagokat egyes *H. pylori* antigének ellen (Mini és mtsai 2005).

A *H. pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok közötti kapcsolat két irányból is bizonyított. Egyrészt a *H. pylori* fertőzött betegek között gyakoribbak a HAE rohamok, másrészt a fertőzés eradikációjával a rohamok számában szignifikáns csökkenés mutatkozik. További fontos tapasztalatunk, hogy amennyiben a HAE-s rohamok számában ismét emelkedés mutatkozik, úgy *H. pylori* reinfekcióra is gondolni érdemes.

A *H. pylori* fertőzés eradikációjával csökkenő rohamszámra számíthatunk, ezáltal a betegek életminősége is javul.

6.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Elsőként vizsgáltuk C1-INH-HAE betegek körében a D3-vitamin-szint és a betegség klinikai jellemzői valamint komplement paramétereinek közötti összefüggést.

Eredményeink azt mutatták, hogy az Országos Angioödéma Referencia Központban regisztrált betegeink csupán 4,1%-ának a D3-vitamin szintje éri el a megkívánt 30 ng/ml határértéket mindkét vizsgálati időszakban, vagyis 95,9%-uk az év valamelyik részében elégtelenül ellátottnak mondható. A magyar átlag populációban a D3-vitaminnal elégtelenül ellátott egyének aránya ennél kevesebb, kb. 75% (Bhattoa és mtsai 2004).

A D3-vitamin-szint és a C1-INH-HAE betegség kapcsolatának elemzésekor nem korrelált a D3-vitamin-szint sem a rohamszámmal, sem a HAE rohamok kezelésére felhasznált pdC1-INH koncentrátumot tartalmazó ampullák számával. Feltételezésünk szerint ennek oka az, hogy a C1-INH-HAE betegeink 96%-a a D3-vitamin-hiányos csoportba tartozott, így nem tudtuk olyan csoportot képezni, amelyben megfelelő számú normál D3-vitamin-szintű beteg kerülhetett volna.

Ugyanakkor figyelemreméltó megfigyelés volt, hogy a betegek több pdC1-INH koncentrátumot használtak fel a téli-tavaszi évszakban a nyári-őszi évszakhoz képest, és ez utóbbi időszakban a D3-vitamin-szintjük magasabb volt a téli-tavaszi időszakhoz képest. Természetesen az is lehet, hogy az összefüggés nem a D3-vitamin szintjén keresztül érvényesül, hanem a D3-vitamin szintjét is emelő napsugárzás mentális egészségre kifejtett jótékony hatásánál fogva játszott szerepet abban, hogy ekkor a

betegeknek kevesebb akut kezelésre volt szükségük (Holick 2007). A D3-vitaminszintek és komplement paraméterek (a C1-INH aktivitása, valamint a C4 szintje) között sem találtunk szignifikáns korrelációt. Ez hasonlóan Yap és munkatársai SLE-s betegek körében tett megfigyeléséhez – miszerint a jelentősen csökkent D3-vitaminszinttel kapcsolatban nem találtak összefüggést, míg magasabb D3-vitamin-szint esetében azt találták, hogy ez magasabb C4-szinttel jár együtt – megerősíti azt a feltételezésünket, hogy megfelelő D3-vitamin-szint mellett (D3-vitamin pótlást követően) a klinikai és a laboratóriumi összefüggések várhatóan kimutathatóak lennének (Yap és mtsai 2015).

Tekintettel arra, hogy a betegek nagy része D3-vitamin-hiányos csoportba sorolható, fontos gyakorlati következtetésünk, hogy a betegeinknél a rendszeres, és elegendő dózisban alkalmazott D3-vitamin-pótlást mindenképpen indokoltnak tartjuk. Jelenleg is felmerült a betegek körében a D3-vitamin pótlása, azonban csak kis hányaduk alkalmazza ezt rendszeresen. Statisztikailag nem volt értékelhető a profilaxis hatása.

Ahhoz, hogy a D3-vitaminszinttel kapcsolatban feltárjuk az esetlegesen fennálló összefüggéseket, további vizsgálatokra lenne szükség olyan populációval, ahol a betegek jelentősebb arányában fordul elő normál D3-vitaminszint. Terveink között szerepel, hogy a hazai ajánlásoknak megfelelő D3-vitamin-pótlást követően a várhatóan normál tartományba kerülő D3-vitaminszintek esetén egy újabb felmérést készítsünk (Takács és mtsai 2012). Ennek során újra megvizsgáljuk, hogy a normál tartományba kerülő D3-vitaminszintek esetén meg tudjuk-e erősíteni a már korábban leírt jótékony hatásokat, mint pl. a C4-szint emelkedését. Kérdés az is, vajon a D3-vitamin-pótlással csökken-e az infekciók - mint HAE rohamot provokáló tényező - gyakorisága, ezáltal a HAE-rohamok száma, illetve milyen D3-vitaminszint tekinthető pozitív prediktív értékűnek.

7 Következtetések

A dolgozat fő megállapításai a következők:

1. A menstruáció körüli időszakban a betegek 42,4%-ában a HAE-s rohamok gyakoribbá váltak.
2. Hormonális fogamzásgátló tabletták szedésekor a HAE-s rohamok gyakoribbá és súlyosabbá váltak a gyógyszerszedést megelőző időszakhoz viszonyítva.
3. A nemi hormonok nagy része az élettani normálértéken belüli tartományban volt, azonban a progeszteron szintek több, mint fele a normális felső határérték felett volt C1-INH-HAE betegeink körében.
4. A nőbetegeknek szignifikánsan több HAE rohama zajlott a mintavételt követő egy éven belül, mint a férfiaknak. Ez a különbség a hasi ödémás rohamok esetében kifejezettebb volt, mint a szubkután angioödémák esetében.
5. A nőbetegek magas progeszteron szintje ($\geq 4,0$ nmol/l) több, mint tizenháromszor gyakoribb szubkután rohamszámmal járt együtt, mint az alacsony szint. A progeszteronnak a posztmenopauzális határértéket meghaladó szérumkoncentrációja tehát előre jelezte a rohamok nagyobb gyakoriságát a C1-INH-HAE-s nőbetegekben.
6. A férfi és nőbetegek együttes vizsgálata során a magas SHBG-szint és az alacsony rohamszám között szignifikáns összefüggést kaptunk.
7. Nőkben a progeszteron- és SHBG-szint, férfiakban pedig az SHBG-szint mérése segítséget nyújthat a betegség súlyosságának prognosztizálásában.
8. A *H. pylori* fertőzött betegek között gyakoribbak a HAE rohamok.
9. A *H. pylori* sikeres eradikációját követően a rohamok számában szignifikáns csökkenés mutatkozott.
10. A *H. pylori* eradikációjával elért jótékony hatás hosszú távon fennmaradt, ez a C1-INH aktivitásának növekedésében is megnyilvánult.
11. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban D3-vitamin-hiányosak a C1-INH-HAE betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9%-uk D3-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. Az ajánlott 30 ng/ml D3-vitamin értéket betegeink csupán 4,1%-a érte el a két vizsgálati időszakban.
12. A nyári időszakban a vizsgált populációnkban magasabb D3-vitamin-szintet mértünk, mint télen.

13. A nyári-őszi időszak alatt kevesebb pdC1-INH koncentrátumot igényeltek a betegek, mint a téli-tavaszi időszakban.
14. A D3-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek (komplement leletek, klinikai tünetek) között nem volt korreláció.

8 Összefoglalás

Jóllehet a hereditár angioödémát (HAE) már a 19. században leírta Osler és a patomechanizmus több részlete is ismertté vált, azonban a tünetek jelentkezésének gyakorisága, súlyossága továbbra sem megjósolható. Egy családon belül is jelentős egyéni különbségek vannak mind az első tünet megjelenésének időpontjában, mind az évenként elszenvedett rohamszámban, valamint a kialakuló HAE rohamok súlyosságában és a rohamokat kiváltó tényezőket illetően.

A betegség diagnosztizálását követően a beteg egész életen át tartó megfigyelése során meghatározó jelentőséggel bír azon tényezők felderítése és vizsgálata, amelyek a HAE rohamok súlyosságát és kialakulását befolyásolhatják, mivel ezen tényezők feltárásával az esetek egy részében a HAE rohamok megelőzhetők.

A nemi hormonok szérumszintjének vizsgálata, és a vérvételt követő egy évben elszenvedett rohamok számának elemzése során azt a megállapítást tettük, hogy nőbetegek esetében a menopauzális határértéket meghaladó progeszteronszint várhatóan magasabb rohamszámot vetít előre. A 40 nmol/l értéket meghaladó szexuál hormont kötő fehérje szintje esetén pedig mindkét nemben alacsonyabb rohamszámra számíthatunk.

A *Helicobacter pylori* fertőzött C1-INH-HAE betegek esetében észlelt gyakoribb angioödémás tünetek mellett kiemelendő az a tény, hogy sikeres *Helicobacter pylori* eradikációt követően a tünetek számában szignifikáns csökkenés tapasztalható, ami a hosszú távú követés során is fennmarad, illetőleg reinfekcióra utalhat a rohamszám újbóli megemelkedése.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a magyarországi C1-INH-HAE betegek D3-vitamin hiányosak, nyáron magasabb a vitaminszintjük, és a nyári-őszi időszakban a betegek kevesebb pdC1-INH koncentrátumot igényeltek. A D3-vitamin szérumszintje, az elszenvedett rohamok száma és a felhasznált pdC1-INH mennyisége között összefüggést kimutatni nem tudtunk. A vitaminpótlást szükségesnek tartjuk a D3-vitamin már ismert komplex jótékony hatásainak eléréséhez.

Saját publikációim és a munkacsoport számos egyéb közleménye is megerősíti tehát azt a tényt, hogy a HAE rohamok kiváltását előidéző tényezők feltárása elengedhetetlenül fontos a betegek életminősége szempontjából, mivel ezzel lehetőség nyílhat akár a rohamok megelőzésére is.

9 Summary

Although William Osler described hereditary angioedema (HAE) as early as in the nineteenth century and several details of its pathomechanism have been elucidated, the frequency and severity of the symptoms of HAE remain unpredictable. Moreover, considerable inter-individual differences exist even within the same family. Such differences can be observed in the times of the onset of the initial symptoms, in the number of attacks sustained each year, as well as in the severity of edematous episodes, and in the factors that may trigger attacks.

During the lifelong follow-up of diagnosed patients, the exploration and analysis of factors with possible influence on the occurrence and the severity of HAE attacks are essential. This is because the identification of these factors may facilitate the prevention of HAE attacks in a proportion of cases.

We studied the serum levels of sex hormones and the number of HAE attacks occurring in the year after blood sampling. We found that a greater number of attacks might be expected to occur in female patients whose progesterone levels exceed the normal postmenopausal level. By contrast, HAE patients – both women and men – with sexual hormone-binding globulin levels higher than 40 nmol/L may anticipate fewer attacks.

Angioedematous symptoms are known to occur at a greater frequency in C1-INH-HAE patients with *Helicobacter pylori* infection. Remarkably, the successful eradication of *H. pylori* is followed by a significant decrease in attack number. Low attack frequency persists even during long-term follow-up, whereas its repeated increase may indicate re-infection by this pathogen.

Our studies revealed vitamin D3 deficiency in the Hungarian population of C1-INH-HAE patients. Their vitamin levels are higher during the summer, as well as their pdC1-INH requirements are lower during the summer-autumn period. We could not demonstrate a relationship between the level of vitamin D3, the number of attacks sustained, and the dose of pdC1-INH administered. Notwithstanding this, we consider vitamin D3 supplementation necessary, in order to ensure that the patients benefit from its favorable effects. As confirmed by my publications and a number of other reports by our workgroup, elucidating the triggering factors of HAE attacks is indispensable for improving the patients' quality of life, and it might make the prevention of edematous episodes possible.

10 Irodalomjegyzék

Aabom A, Bygum A, Koch C. (2017) Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*, 50: 816-821.

Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of Vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*, 40: 265-272

Agostoni A, Cicardi M. (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and chemical characteristics in 235 patients. *Medicine*, 71: 206–215.

Altörjai P, Visy B, Kormos Z, Harmat G, Fekete F, Farkas H. (2008) Pericardiac effusion complicating an acute abdominal attack of hereditary angioneurotic edema. *Am J Case Rep*, 9: 233-236.

Aranow C. (2011) Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*, 59: 881–886.

Attar SM, Siddiqui AM. (2013) Vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J*, 28: 42-47.

Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. (2013) Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy*, 68: 1034-1039.

Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, Bova M, Barca MP, Santacroce R, Cicardi M, Del Giacco S, Margaglione M. (2018) Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 141: 1009-1017.

Banta E, Horn P, Craig TJ. (2011) Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc*, 32: 319-324.

Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. (2004) Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos. Int*, 15: 447–451.

Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schönig K, Nöthen MM, Drouet C, Braley H, Nolte MW, Sickmann A, Panousis C, Maas C, Renné T. (2015) Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest*, 125: 3132–3146.

- Blohmé G, Ysander K, Korsan-Bengsten K, Laurell AB. (1972)** Hereditary angioneurotic oedema in three families. Symptomatic heterogeneity, complement analysis and therapeutic trials. *Acta Medica Scandinavica*, 191: 209–219.
- Blohmé G. (1972)** Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*, 192: 293-298.
- Bockers M, Bork K. (1987)** Contraception and pregnancy in hereditary angioedema. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 13: 507–509.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. (2000)** Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 356, 213–217.
- Bork K, Barnstedt SE. (2003¹)** Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*, 134: 1088-1094.
- Bork K, Bygum A, Hardt J. (2008)** Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100: 153-161.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. (2003²)** Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*, 114: 294-298.
- Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. (2007)** Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*, 119: 1497-1503.
- 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: 58-64.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006)** Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 119: 267-274.
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Lohse P. (2014)** Characterization of a partial exon 9/intron 9 deletion in the coagulation factor XII gene (F12) detected in two Turkish families with hereditary angioedema and normal C1 inhibitor. *Haemophilia*, 20: e372–375.

- Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, Hardt J. (2019)** Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, 2019 May 14. doi: 10.1111/all.13869. [Epub ahead of print] PMID: 31087670
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. (2018)** Hereditary angioedema with mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, 73: 442-450.
- Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. (2015)** Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*, 70: 1004–1012.
- Borradori L, Marie O, Rybojad M, Vexiau P, Morel P, Späth P. (1990)** Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica*, 181: 78-79.
- Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. (2008)** Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*, 199: 484.e1-4.
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. (2003)** Angioedema and oral contraception. *Dermatology*, 206: 106-109.
- Bouillet L. (2010)** Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6: 17.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Wasserman S, de Serres J. (2004)** Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 114: 629-637.
- Bozkurt S, Arslan ED, Köse A, Ayrik C, Yılmaz A, Dündar GA. (2015)** Lingual angioedema after alteplase treatment in a patient with acute ischemic stroke. *World J Emerg Med*, 6: 74-76.

- Brickman CM, Tsokos GC, Below JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Frank MM. (1986)** Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema: I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J All Clin Immunol*, 77: 749-757.
- Brunskill PJ. (1992)** The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*, 99: 212-215.
- Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ, Riedl MA. (2019)** Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A review of preclinical and Phase I studies. *BioDrugs*, 33: 33–43.
- Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. (2017)** Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne)*, 4: 212.
- Bygum A. (2009)** Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*, 161: 1153-1158.
- Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjökander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, de Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martínez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N; C-1-INH Deficiency Working Group. (2012)** International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 129: 308-320.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoletto F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. (2010¹)** Icatibant, a new bradykininreceptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 363: 532-541.
- Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, Horn PT, Pullman WE. (2010²)** Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 363: 523-531.

Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A, Stevens W, Colombo R, Renné T, Drouet C, Bork K, Nöthen MM. (2006) Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, 79: 1098-1104.

Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, Magerl M, Martinez-Saguer I, Riedl MA, Lumry W, Williams-Herman D, Edelman J, Feuersenger H, Machnig T, Rojavin M. (2017) Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*, 8: 13-19.

Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. (2009) Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 124: 801-808.

Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, Stolz LE, Biedenkapp J, Chyung Y. (2015) Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3: 206-212.

Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. (2013) Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 111: 211-215.

Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. (2010) Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*, 30: 823-829.

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

Dalan R, Liew H, Tan WKA, Chew DEK, Leow MKS. (2014) Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC Metabolic & Endocrine*, 4: 4-17.

Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. (2000) *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol*, 39: 446-452.

Davis AE 3rd. (2006) Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 26: 633-651.

de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, van Dooremalen S, Pasterkamp G, de Groot PG, Cicardi M, Renné T, Maas C. (2016) Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*, 138: 1414–1423.

De Serres J, Groner A, Lindner J. (2003) Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci*, 29: 247-254.

Donaldson VH, Evans RR. (1963) A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med*, 35: 37-44.

Donaldson VH, Rosen FS. (1966) Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics*, 37,: 1017–1027.

Donaldson VH, Rosen FS. (1964) Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C¹-esterase. *J Clin Invest*, 43: 2204-2213.

European Medicines Agency – Medicines. Ruconest product information (2018) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_en.pdf

Falus A, Fehér K, Walcz E, Brozik M, Füst G, Hidvégi T, Fehér T, Merétey K. (1990) Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines. I. Androgens and gamma-interferon stimulate the biosynthesis and gene expression of C1 inhibitor in human cell lines U937 and HepG2. *Molecular Immunology*, 27: 191–195.

Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. (2001¹) Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*, 358: 1695–1696.

Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. (1999¹) The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg*, 57: 404-408.

Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. (1999²) Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol*, 37: 513–518.

- Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. (2001²) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol*, 81: 376-377.
- Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. (2002¹) Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr*, 91: 971-974.
- Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. (2002²) Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 13: 153-161.
- Farkas H, Harmat Gy, Füst Gy, Varga L, Visy B. (2000) Hereditaer angioneuroticus oedema gyermekkorban. *Orv Hetil*, 141: 2541-2547.
- Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I. (2012) Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy*, 67: 1586-1593.
- Farkas H. (2016) Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 9: 779-788.
- Farrell C, Hayes S, Relan A, Amersfoort ES, Pijpstra R, Hack CE. (2013) Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. *Br J Clin Pharmacol*, 76: 897-907.
- FDA - PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2014. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM405634.pdf>
- Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. (2003) The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 49: 861–864.
- Forrest A, Milne N, Soon A. (2017) Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*, 62: 107-110.
- Frank MM, Jeffrey AG, Atkinson JP. (1976) Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Annals of Internal Medicine*, 84: 580–593
- Frank MM. (1979) Effect of sex hormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis and Rheumatism*, 11: 1295–1299.

- Frank MM. (2012) Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc*, 33: 303-304.
- Gamble JR, Drew J, Trezise L, Underwood A, Parsons M, Kasminkas L, Rudge J, Yancopoulos G, Vadas MA. (2000) Angiotensin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions. *Circ Res*, 87: 603–607.
- Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Pesquero JB, Giavina-Bianchi P. (2018) Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6: 1406-1408.
- Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V, Torre ES, Gasbarrini G, Pola P, Giacobbe M. (1998) Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology*, 45: 765–770.
- Gavard J, Patel V, Gutkind JS. (2008) Angiotensin-1 prevents VEGF-induced endothelial permeability by sequestering Src through mDia. *Dev Cell*, 14: 25-36.
- Gelincik A, Demir S, Olgaç M, Karaman V, Toksoy G, Çolakoğlu B, Büyüköztürk S, Uyguner ZO. (2015) Idiopathic angioedema with F12 mutation: is it a new entity? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 114: 154–156.
- Germanis AE, Speletas M. (2016) Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*, 51: 170-182.
- Ghosh CC, Mukherjee A, David S, Knaus UG, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Parikh SM. (2012) Impaired function of the tie-2 receptor contributes to vascular leakage and lethality in anthrax. *Proc Natl AcadSci USA*, 109: 10024-10029.
- Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. (1980) Rapid fibrinolysis augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1-esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 96: 762–769.
- Greaves MW. (2003) Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 3: 363–368.
- Groner A, Nowak T, Schafer W. (2012) Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion*, 52:2104-2112.

Hernández Fernandez de Rojas D, Ibanez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T. (2015) Treatment of HAE attacks in the Icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol*, 167; 21-28.

Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. (2000) Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ*, 162: 1281-1284.

Holick MF. (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357: 266-281.

Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, Fujita M, Tamura T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y. (2005) Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*, 35: 214–219.

Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, Li C, Kerjaschki D, Henkelman M, Quaggin SE. (2011) Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. *J Clin Invest*, 121: 2278-2289.

Jespersen J, Kluft C. (1985) Increased euglobin fibrinolytic potential in women on oral contraceptives low in oestrogen-levels of extrinsic and intrinsic plasminogen activators, prekallikrein, factor XII, and C1-inactivator. *Thrombosis and Haemostasis*, 54: 454–459.

Jho D, Mehta D, Ahmmed G, Gao XP, Tiruppathi C, Broman M, Malik AB. (2005) Angiopoietin-1 opposes VEGF-induced increase in endothelial permeability by inhibiting TRPC1-dependent Ca²⁺ influx. *Circ Res*, 96: 1282-1290.

Jiang H, Zhang F, Yang J, Han S. (2014) Angiopoietin-1 ameliorates inflammation-induced vascular leakage and improves functional impairment in a rat model of acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol*, 261: 245-257.

Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, Burgueño M, Caballero T. (2013) Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 23: 1-6.

Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. (2002) Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 109: 195-209.

- Kaplan AP, Joseph K. (2016)** Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*, 51: 207-215.
- Kaplan AP, Maas C. (2017)** The Search for biomarkers in hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne)*, 4: 206.
- Kaplan AP. (2014)** Bradykinin-mediated diseases. *Chem. Immunol Allergy*, 100: 140–147.
- Karim Y, Griffiths H, Deacock S. (2004)** Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*, 57: 213-214.
- Kiss N, Barabás E, Várnai K, Halász A, Varga LÁ, Prohászka Z, Farkas H, Szilágyi Á. (2013)** Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol*, 149: 142–145.
- Kőhalmi KV, Veszeli N, Cervenak L, Varga L, Farkas H. (2017)** A novel prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema during erythema marginatum. *Immunol Lett*, 189: 90-93.
- Kuman Tunçel Ö, Gökmen NM, Demir E, Gülbahar O, Pırıldar Ş. (2019)** The impact of hereditary angioedema on quality of life and family planning decisions. *Int J Psychiatry Med*, 29: 91217419837068.
- Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. (1998)** A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*, 38: 540-549.
- Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Champion M, Horn PT, Pullman WE. (2010)** EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 104: 523-529.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, Jacobs J, Riedl M, Manning ME, Hebert J, Keith PK, Kivity S, Neri S, Levy DS, Baeza ML, Nathan R, Schwartz LB, Caballero T, Yang W, Crisan I, Hernandez MD, Hussain I, Tarzi M, Ritchie B, Králíčková P, Guilarte M, Rehman SM, Banerji A, Gower RG, Bensen-Kennedy D, Edelman J, Feuersenger H, Lawo JP, Machnig T, Pawaskar D,**

- Pragst I, Zuraw BL; COMPACT Investigators. (2017) Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*, 376: 1131-1140.
- Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. (2014) Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc*, 35: 371-376.
- Martinez-Saguer I, Farkas H. (2016) Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics*, 137: e20152411.
- Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, Kaplan A, Longhurst H, Zanichelli A. (2013) Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*, 8; e53773.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. (2018) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 73: 1575-1596.
- McGlinchey PG, McCluskey DR. (2000) Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *American Journal of Medical Science*, 320: 212–213.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. (1994) Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 71: 437-439.
- Mini R, Figura N, D'Ambrosio C, Braconi D, Bernardini G, Di Simplicio F, Lenzi C, Nuti R, Trabalzini L, Martelli P, Bovalini L, Scaloni A, Santucci A. (2005) *Helicobacter pylori* immunoproteomes in case reports of rosacea and chronic urticaria. *Proteomics*, 5: 777–787.
- Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. (2015) Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*, 7: 739-752.
- Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. (2012) Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the

treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy*, 42: 929-935.

Morita Y, Hanazawa H, Ueki U, Takahashi S. (2009) A case of difficult-to-diagnose hereditary angioedema. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 112: 747-751.

Muhlemann MF, Macrae KD, Smith AM, Beck P, Hine I, Hegde U, Milford-Ward A, Carter GD, Wise PH, Cream JJ. (1987) Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol*, 40: 518-523.

Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. (2014) A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113: 198-203.

Neri S, Ierna D, Sfogliano L. (2000) Unusual manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Emerg Med*, 7: 111-112.

Osler W. (1888) Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci*, 95: 362-367.

Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. (2016) Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol*, 36: 16-18.

Perricone R, Pasetto N, De Carolis O, Vaquero E, Noccioli G, Panerai AE. (1992) Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clinical and Experimental Immunology*, 90: 401-403.

Priegl B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, Pieber TR. (2010) Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J*, 12: 136-139.

Priegl B, Treiber G, Mader JK, Hoeller E, Wolf M, Pilz S, Graninger WB, Obermayer-Pietsch BM, Pieber TR. (2014) High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr*, 53: 751-759.

Priegl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. (2013) Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5: 2502-2521.

Rais M, Unzeitig J, Grant JA. (1999) Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol*, 103: 713-714.

- Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. (2016)** Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol*, 96: 373-376.
- Rebora A, Drago F, Picciotto A. (1994)** Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol*, 89: 1603-1604.
- Recke A, Massalme EG, Jappe U, Steinmuller-Magin L, Schmidt J, Hellenbroich Y, Huning I, Gillessen-Kaesbach G, Zillikens D, Hartmann K. (2019)** Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*, 9: 9.
- Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer H. (1995)** Schönlein-Henoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. *J Am Acad Dermatol*, 33: 876–879.
- Riedl M. (2015)** Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig*, 35: 407-417.
- Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, Reshef A, Andrejevic S, Lockey RF, Hakl R, Kivity S, Harper JR, Relan A, Cicardi M. (2017)** Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled crossover trial. *Lancet*, 390: 1595-1602.
- Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. (1965)** Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*, 148: 957-958.
- Sakem B, Nock C, Stanga Z, Medina P, Nydegger UE, Risch M, Risch L. (2013)** Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulins in an older Swiss cohort: results of the Senior Labor Study. *BMC Medicine*, 11: 176-184.
- Sanchez A, Ecochard A, Maestracci M, Rodiere M. (2008)** Hereditary angioedema causing colocolic intussusception. *Arch Pediatr*, 15: 271-274.
- Sato R, Murakami K, Watanabe K, Okimoto T, Miyajima H, Ogata M, Ohtsuka E, Kodama M, Saburi Y, Fujioka T, Nasu M. (2004)** Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*, 164: 1904–1907.

Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, Launay D, Bouillet L, Gompel A. (2013) Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*, 43: 475-482.

Schulz KH. (1974) Hereditary Quincke's edema. New therapeutic ways. *Hautarzt*, 25: 12-16.

Schwarz S, Tappeiner G, Hintner H. (1981) Hormone binding globulin levels in patients with hereditary angioedema during treatment with danazol. *Clinical Endocrinology*, 14: 563–570.

Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. (1972) Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*, 287: 452-454.

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: 153-159.

Shire. Kalbitor prescribing information. 2015. http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed August 21, 2017.

Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. (2005) Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*, 118: 414–419.

Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier PS, Wuillemin WA (2016) Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*, 11: 43.

Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. (1982) Neurological manifestations of angioedema: report of two cases and review of the literature. *JAMA*, 247: 2005-2007.

Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. (2005) Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 100: 1265–1270.

Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Z, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J,

Horváth HC, Bittner N, Várbiro S, Lakatos P. (2012) Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil*, 153: Supl.2 5-26.

Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. (2007) An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*, 149: 513-516.

Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, Over J, van Engelenburg FA, Schuitemaker H, van 't Wout AB. (2007) Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*, 35: 173-181.

Thurston G, Suri C, Smith K, McClain J, Sato TN, Yancopoulos GD, McDonald DM. (1999) Leakage resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science*, 286: 2511-2514.

Triggianese P, Guarino MD, Ballanti E, Chimenti MS, Perricone R. (2014) Hereditary angioedema and autoimmunity. *Isr Med Assoc J*, 16: 622-624.

Valerieva A, Cicardi M, Baraniuk J, Staevska M. (2018) The physician and hereditary angioedema friend or foe: 62-year diagnostic delay and iatrogenic procedures. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 14: 75.

van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. (2005) A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 116: 876-883.

van Veen HA, Koiter J, Vogelezang CJ, van Wessel N, van Dam T, Velterop I, van Houdt K, Kupers L, Horbach D, Salaheddine M, Nuijens JH, Mannesse ML. (2012) Characterization of recombinant human C1 inhibitor secreted in milk of transgenic rabbits. *J Biotechnol*, 162: 319-326.

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol*, 43: 55-68.

Varga L, Prohászka Z. (2017) Komplement-diagnosztika: mikor és mit vizsgáljunk? *Focus Medicinae*, 31-37.

- Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. (2007) Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*, 12: 251-257.
- Wagner S, Meran JG, Manns M. (1992) Helicobacter pylori. New aspects in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Wien Med Wochenschr*, 142: 162-166.
- Warren JR. (2000) Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*, 29: 705-751.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. (1996) Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*, 334: 1630-1634.
- Wedi B, Kapp A. (2002) Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol*, 3: 273–282.
- Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. (1998) Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*, 116: 288–294.
- Wentz AC. (1982) Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med*, 96: 672-673.
- Witzenbichler B, Westermann D, Knueppel S, Schultheiss HP, Tschöpe C. (2005) Protective role of angiopoietin-1 in endotoxic shock. *Circulation*, 111: 97-105.
- Yap KS, Northcott M, Hoi AB, Morand EF, Nikpour M. (2015) . Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med*, 2: e000064.
- Yip J, Cunliffe WJ. (1992) Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australasian Journal of Dermatology*, 33, 35–38.
- Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari E, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco PC, Guarino MD, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A. (2015) A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*, 10:11.
- Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Füst G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9: 44.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. (2010) Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*, 363: 513-522.

Zuraw BL, Christiansen SC. (2009) Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 30: 487-492.

Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. (2016) Tolerability and effectiveness of 17-alpha-alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4: 948-955.

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

Zuraw BL. (2008) Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 359: 1027-1036.

11 Saját publikációk jegyzéke

11.1 Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. Visy B., Füst G, Varga L, Szendei G, Takács E, Karádi I, Fekete B, Harmat G, Farkas H. (2004) Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. Clin Endocrinol, 60: 508-515. **IF: 3,023**
2. Visy B., Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. (2007) *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Helicobacter, 12: 251-257. **IF: 2,423**
3. Visy B., Szilágyi T, Kóhalmi KV, Veszeli N, Varga L, Imreh É, Farkas H. (2019) D3-vitamin szint és a betegség súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata hereditær angioödémában. [Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema]. Orv Hetil, 160: 987-993. Hungarian. **IF: 0,564** (2018-ban)

11.2 Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

1. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. (2000) Hereditær angioneuroticus oedema gyermekkorban. [Hereditary angioneurotic edema in children] Orv Hetil, 141: 2541-2547. Hungarian
2. Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B., Varga L. (2001) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. Acta Derm Venereol, 81: 376-377. **IF: 1,477**
3. Ozsváth L; Varga L, Nébenführer L, Visy B., Farkas H. (2002) Szerzett C1-esterase inhibitor hiány. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 78: 203-206.
4. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. (2002) Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatr Allergy Immunol, 13: 153-61. *összefoglaló cikk, IF: 1,807 a megjelenés évében
5. Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B., Varga L. (2002) Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. Acta Paediatr, 91: 971-974. **IF: 1,260**
6. Farkas H, Pintér J, Kalabay L, Jakab L, Visy B, Fekete B. (2002) Mometazon furoat hatékonyságának vizsgálata. A gyógyszer hazai bevezetését követő első pollenszezon tapasztalatai. [Effectiveness of mometasone furoate nasal spray in

seasonal allergic rhinitis. First experiences in practice after the introduction of the drug in Hungary]. *Orv Hetil*, 143: 1929-1933. Hungarian.

7. Farkas H, Visy B, Fekete B, Karádi I, Kovács JB, Kovács IB, Kalmár L, Tordai A, Varga L. (2002) Association of celiac disease and hereditary angioneurotic edema. *Am J Gastroenterol*, 97: 2682-2683. **IF: 3,953**

8. Visy B, Kocsis I, Kovács J, Kalmár L, Tordai A, Harmat Gy, Varga L, Fekete B, Karádi I, Farkas H (2003) Herediter angioneuroticus oedema és coeliakia együttes előfordulása. *Gyermekgyógyászat*, 54: 163-165.

9. Harmat Gy, Farkas H, Varga L, Visy B; Kincses L. (2003) Immunhiány – adathiány. *Gyermekgyógyászat*, 54: 201-204.

10. Visy B, Harmat Gy, Varga L, Farkas H. (2004) Herediter angioneuroticus oedema (HANO) gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat*, 55: 193-198.

11. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Späth PJ, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. (2004) Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 114(3 Suppl): S51-131. **IF: 7,205**

S84: Visy B, Füst G, Varga L, Farkas H. Role of sex hormones in HAE part II

S104: Kollar T, Fekete B, Lakatos P, Visy B, Nemeth E, Farkas H. Investigation of bone turnover in patients with HAE

S108: Farkas H, Harmat Gy, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of HAE in children

12. Felvinci R, Németh É, Visy B, Varga L, Jakab L, Farkas H. (2005) The effect of sexual hormone alterations on the frequency of oedematous attacks in patients with hereditary angioneurotic edema: A nemi hormonok változásának hatása a hereditaer

angioneuroticus oedemában szenvedő betegek rohamainak gyakoriságára. *Lege Artis Medicinæ* 15: 191-196.

13. Varga L, Széplaki G, Visy B, Füst G, Harmat G, Miklós K, Németh J, Cervenak L, Karádi I, Farkas H. (2007) C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naive patients. *Mol Immunol*, 44: 1454-1460. **IF: 3,742**

14. Blaskó B, Széplaki G, Varga L, Ronai Z, Prohászka Z, Sasvari-Szekely M, Visy B, Farkas H, Füst G. (2007) Relationship between copy number of genes (C4A, C4B) encoding the fourth component of complement and the clinical course of hereditary angioedema (HAE). *Mol Immunol*, 44: 2667-2674 **IF: 3,742**

15. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. (2007) Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, 120: e713-722. *összefoglaló cikk, IF: 4,473 a megjelenés évében

16. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. (2007) Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 120: 941-947. **IF: 8,115**

17. Altorjai P, Visy B, Kormos Z, Harmat G, Fekete F, Farkas H. (2008) Pericardiac effusion complicating an acute abdominal attack of hereditary angioneurotic edema. *American Journal of Case Reports*, 9: 233-236.

18. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. (2009) Hereditary Angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy 216-222. In: BL, Zuraw; MM, Frank (szerk.) *A Selection of Important Papers in Hereditary Angioedema: : A Compilation of Key Peer-Reviewed Papers From Leading Journals*. Amsterdam, Hollandia : Excerpta Medica, (2009) Közlemény:1732575 Könyvrészlet

19. Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, Visy B, Széplaki G, Csuka D, Füst G, Farkas H, Varga L. (2010) Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol*, 134: 354-358.

IF: 3,932

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

Eur J Clin Pharmacol, 66: 419-426.

IF: 3,032

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

IF: 1,764

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

IF: 2,563

12 Köszönetnyilvánítás

Hálás szívvel mondok köszönetet mindazoknak, akik kutatásom során munkámat irányították, tanítottak, észrevételeikkel mindig a jobb irányba mozdították elő az éppen készülő munkát.

Elsőként köszönet illeti témavezetőmet, Farkas Henriette professzor asszonyt, akivel immáron húsz éve végzünk közös munkát. Mindig mellettem állt, bátorított a nagyobb feladatok elvégzésére, megosztotta velem a lehetőséget, hogy számos hazai és nemzetközi konferencián friss munkával állhassak elő, támogatta, hogy az elvégzett munka publikálásában részt vegyek. Mindig a saját munkám iránti maximális igényességre ösztönzött.

Köszönetet mondok Fekete Béla professzor úrnak, aki az első lépések megtételekor a munkacsoport felé vezette utamat, egyetemi éveim alatt társ-témavezetőként értékes észrevételeivel jobbította munkámat.

Köszönet illeti a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumának valamennyi korábbi és jelenlegi munkatársát, hogy kérdéseimmel bármikor fordulhattam hozzájuk. Külön köszönet néhai Füst György professzor úrnak, aki idegen nyelvű publikációim elkészítésére bátorított, bevezetett a statisztikai számítások világába. Köszönettel tartozom Prohászka Zoltán professzor úrnak, hogy munkám folytatására bátorított, tanácsaival segített.

Köszönöm dr. Varga Liliannak a támogatást, baráti hangot, a közös munkát, a bizalmat, mellyel munkámat kíséri.

Végtelenül hálás vagyok Bali Juditnak, az Országos Angioödéma Referencia Központ asszisztensének, hogy munkámat mindig segítette, lehetővé tette, hogy a klinikai adatok összeállítása a lehető leggyorsabban történhessen.

Köszönöm a munkacsoport egykori, és jelenlegi tagjainak a közös munkát, az együtt gondolkozást.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem valamennyi dolgozójának, akikkel munkám során együtt dolgoztam, találkoztam, hogy mindig segítőkész hozzáállásukkal közelebb segítettek célom eléréséhez.

Köszönettel tartozom dr. Fekete Ferencnek, Harmat György professzor úrnak, hogy mindig a tudományos munka folytatására biztattak. Köszönöm kollégáimnak a tudományos munkám iránti érdeklődést.

Köszönettel tartozom szüleimnek, testvéreimnek, akik a munka kezdetekor támogatták tudományos érdeklődésem elmélyítését, vállalva sokszor a fizikai áldozatot azért, hogy én a kutatásomat végezhessem, és azóta is érdeklődéssel követik tudományos munkámat.

Köszönöm férjemnek és csodálatos gyermekeimnek, hogy a kitűzött cél előtt mindvégig mellettem állnak, elfogadták, hogy a határidőre befejezendő feladatok előtt kevesebbet kaphatnak belőlem, egy-egy éjszakába nyúló munka után pedig minden reggel lelkesen érdeklődnek, hogy a kitűzött célt sikerült-e elérni.

Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema

B. Visy*, G. Füst†, L. Varga‡, G. Szendei‡, E. Takács*, I. Karádi†, B. Fekete†, G. Harmat§ and H. Farkas*

*Kútvölgyi Clinical Centre, †3rd Department of Internal Medicine, ‡1st Department of Gynaecology and Obstetrics, Semmelweis University, Budapest and §The Madarász Street Children's Hospital and Outpatient Clinic of the Municipal Authority, Budapest, Hungary

(Received 14 February 2003; returned for revision 27 March 2003; finally revised 30 April 2003; accepted 26 January 2004)

Summary

OBJECTIVE The fluctuations in sex hormone levels at the beginning of adolescence, in the perimenopausal period, during pregnancy or during the use of oral contraceptives can precipitate oedematous attacks in hereditary angioneurotic oedema (HANO). Attacks usually disappear after the onset of menopause. This study was undertaken to establish any relationship between the serum levels of sex hormones and the incidence of HANO attacks.

PATIENTS AND MEASUREMENTS Serum levels of LH, FSH, progesterone, oestradiol, testosterone, PRL and SHBG were measured in 78 patients [mean age 30.3 years (range 4–70 years)] with HANO. A questionnaire was used to explore the medical history of adult patients to characterize the evolution and the characteristics of attacks.

RESULTS The number of attacks was significantly higher [odds ratio (OR) 6.36 (1.31–30.81); $P = 0.022$] in females with high progesterone levels (≥ 4 nmol/l), irrespective of age, menstrual cycle and danazol dose. The OR was even higher [13.4 (2.2–81.4); $P = 0.005$] when only subcutaneous attacks were considered. Multiple logistic regression analysis demonstrated a significantly lower attack frequency during 1-year follow-up in patients with a higher (40 nmol/l) SHBG level (OR 0.25 (0.07–0.90); $P = 0.034$). This difference existed independently of age and danazol dose.

CONCLUSION In view of these results, the monitoring of progesterone and SHBG levels can prove useful in the prediction of attacks in hereditary angioneurotic oedema.

Introduction

Hereditary angioneurotic oedema (HANO) results from the autosomal dominant deficiency of C1-esterase inhibitor (C1-INH) (Donaldson & Evans, 1963). Two types of HANO are known. Type 1 is characterized by reduced serum level and antigenic activity of C1-INH. Although its plasma level is normal or elevated, C1-INH protein is dysfunctional in Type 2 of the disease (Rosen *et al.*, 1965). The deficiency of C1-INH leads to spontaneous activation of the classical complement pathway and other plasma enzyme systems. These changes are associated with the release of vasoactive mediators, such as C2-kinin and bradykinin, which enhance capillary permeability and thereby induce oedema formation (Shoemaker *et al.*, 1994; Nielsen *et al.*, 1996). Recurrent oedema, the typical feature of HANO attacks, can develop in the subcutis (of the face, neck, torso, extremities or genitals) or the submucosa. Laryngeal oedema can lead rapidly to suffocation, whereas consequences of the oedematous swelling of the intestinal mucosa can mimic the clinical picture of an acute abdominal catastrophe (Agostoni & Cicardi, 1992; Carugati *et al.*, 2001). Time of onset, frequency and duration as well as the severity of oedematous attacks are variable, as is the localization of oedema; the reasons for this inconsistency are unclear. Substantial diversity of clinical manifestations has been described between members of families afflicted by HANO (Frank *et al.*, 1976; Sim & Grant, 1990). Precipitating factors include mechanical trauma, surgical or diagnostic procedures on the head and neck, mental stress, various infections, drugs, and hormonal changes. The pathomechanisms by which these factors provoke attacks are unknown; most relevant data are empirical.

A number of papers have been published on the relationship between fluctuations in sex hormone levels (e.g. during puberty, menstruation, pregnancy, oral contraceptive use or the menopause) and the frequency of HANO attacks (Donaldson & Rosen, 1966; Blohmé *et al.*, 1972; Frank *et al.*, 1976; Frank, 1979; Bockers & Bork, 1987; Agostoni *et al.*, 1992; Yip & Cunliffe, 1992; Bork *et al.*, 2000; McGlinchey & McCluskey, 2000). These reports, however, were based on clinical observations and historical data. Sex hormone levels were measured only in patients undergoing treatment with anabolic steroids (Frank, 1979; Schwarz *et al.*, 1981).

The objectives of the clinical trial described here were the following: 1) to demonstrate or refute the existence of a correlation

Correspondence: Henriette Farkas, Semmelweis University, Kútvölgyi Clinical Centre, Allergy and Angiooedema Outpatient Clinic, H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4, Hungary. Fax: 36 1 212 9351; E-mail: farkash@kut.sote.hu

between sex hormone levels and the frequency of HANO attacks; 2) to assess the ability to measure the serum levels of different sex hormones to predict the number of attacks.

Patients and methods

Patients

Seventy-eight patients registered at the Hungarian HANO Centre were enrolled (34 males and 44 females). The mean age of the study population was 30.3 years (range 4–70 years). The distribution of patients by disease form was in agreement with literature data: 70 patients had Type 1, whereas eight had Type 2 HANO. At the time of the trial, 17 patients were of paediatric age (nine boys and eight girls, age range 4–15 years) and 25 were adult males (mean age 35.76 ± 13.37 years). Among female patients 31 were of reproductive age (mean 32.29 ± 11.07 years) and five were postmenopausal (59 ± 7.84 years). Thirty-eight patients (four children, 17 adult males and 17 adult females) underwent treatment with an attenuated anabolic steroid (danazol) during the trial. The dosage of danazol and distribution of female subjects by menstrual cycle are summarized in Table 1.

A questionnaire was used to explore the medical history of adult patients to ascertain the following: changes in the frequency of symptoms during 1) adolescence, 2) menstruation 3) pregnancy (as well as the consistency of changes during multiple pregnancies), and 4) the influence of oral contraceptive use on clinical manifestations.

Serum levels of LH, FSH, progesterone, oestradiol, testosterone, PRL and SHBG were measured in all patients. Determinations were performed using ^{125}I radioimmunoassay (RIA) (testosterone, progesterone, hFSH, hLH and hPRL), and ^{125}I immunoradiometric assay (IRMA) (SHBG) developed by the National Radioisotope Institute (Budapest, Hungary), and the ESTR-CTRIA kit (oestradiol) manufactured by CIS Bio International (Gif-Sur-Yvette Cedex, France). The free androgen index (FAI) is the quotient of the testosterone and SHBG concentration and is expressed in percentage values.

Determination of C1-INH concentration and activity

C1-INH antigen concentration in serum was determined by radial immunodiffusion using antiserum to C1-inhibitor, obtained from DiaSorin (Stillwater, MN, USA). Results were expressed as percentages of mean levels measured in normal specimens. Functionally active C1 inhibitor was determined using the Quidel C1-inhibitor enzyme immunoassay kit (Quidel, San Diego, CA, USA).

Statistical analysis

Hormone levels were compared to patients' clinical symptoms; that is, the number of attacks experienced during the 1-year period after blood sampling. Statistical analysis was undertaken with the SPSS 10.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Results of the survey conducted among female patients

Patients completed the questionnaire in the physician's office. All 36 females, who were after the menarche (age 14–69 years), submitted forms eligible for analysis, yielding the following results.

Twenty-one patients had been symptom free before menarche. Symptoms of 13/21 patients first occurred during adolescence, whereas the remaining eight patients had no attacks in the pubertal period. Oedema during the perimenstrual period was reported by 42.4%. According to data from 25 patients who had been pregnant, pregnancy was associated with a higher incidence of attacks in 36%; oedema formation was less common in 56%, and 8% experienced no change in the frequency of symptoms. The pattern of attacks was consistent (i.e. characterized by increased or reduced frequency) in half of females, whereas it was variable in the remaining 50%. Genital oedema developed during labour in one patient, but resolved following the administration of C1-INH concentrate and did not interfere with delivery. Of the 11 patients using oral contraceptives, seven reported an increase

Table 1 Distribution of HANO patients according to danazol treatment

	Treated with danazol (daily dose)				Not treated with danazol	Total
	33 mg	50 mg	100 mg	200 mg		
Children	0	1	3	0	13	17
Adult males	2	3	9	3	8	25
Adult females						
Follicular phase	0	0	3	2	8	13
Luteal phase	0	5	3	1	9	18
Menopause	0	0	1	2	2	5
Total	2	9	19	8	40	78

Table 2 Number of patients with low, normal or high levels of sex hormones

	PRL	Testosterone	Oestradiol	FSH	Progesterone	LH
Low	10	23	23	18	1	23
Normal	52	54	46	46	36	51
High	15	1	9	14	41	4

in the frequency and severity of oedematous symptoms compared to the period before hormonal contraception had been initiated.

Hormone levels

Serum levels of LH, FSH, progesterone, oestradiol, testosterone and PRL were measured three times quarterly. The results of these three measurements were strongly correlated, as demonstrated by Spearman's correlation test (mostly $R > 0.5$ and $P < 0.0001$). Moreover, patients with low or high levels of a hormone at the first measurement had almost identical concentrations at the second and third measurements as well. For example, PRL levels [median (interquartile range)] of the patients were 314 (194–453) mU/l and 312 (187–472) mU/l, respectively, at the first and third determinations. Similarly, on the first occasion we measured 112.0 (29.4–211.6) pmol/l oestradiol in the patients, and 117.8 (27.6–266.8) pmol/l on the third occasion. Therefore, the results of only the first measurements were used in our further statistical analysis.

Any deviations of sex hormone levels from normal ranges are summarized in Table 2. All values were determined in consideration of the patient's gender, age, and stage of the menstrual cycle. The serum level of sex hormones was normal in the majority of patients; however, more than half of the subjects had progesterone levels above the upper limit of the normal range.

Gender-related differences in the frequency of attacks in HANO patients

Significantly more attacks occurred in the female than in the male patients during the year that followed blood sampling for hormone measurements, and the differences were more pronounced with the abdominal than the subcutaneous attacks (Fig. 1).

Correlation between sex hormone levels and the frequency of HANO attacks with different localization recorded during the 1-year period following the blood sampling for hormone measurements

The potential relationship between sex hormone levels and the number of attacks recorded during the 1-year period after the trial

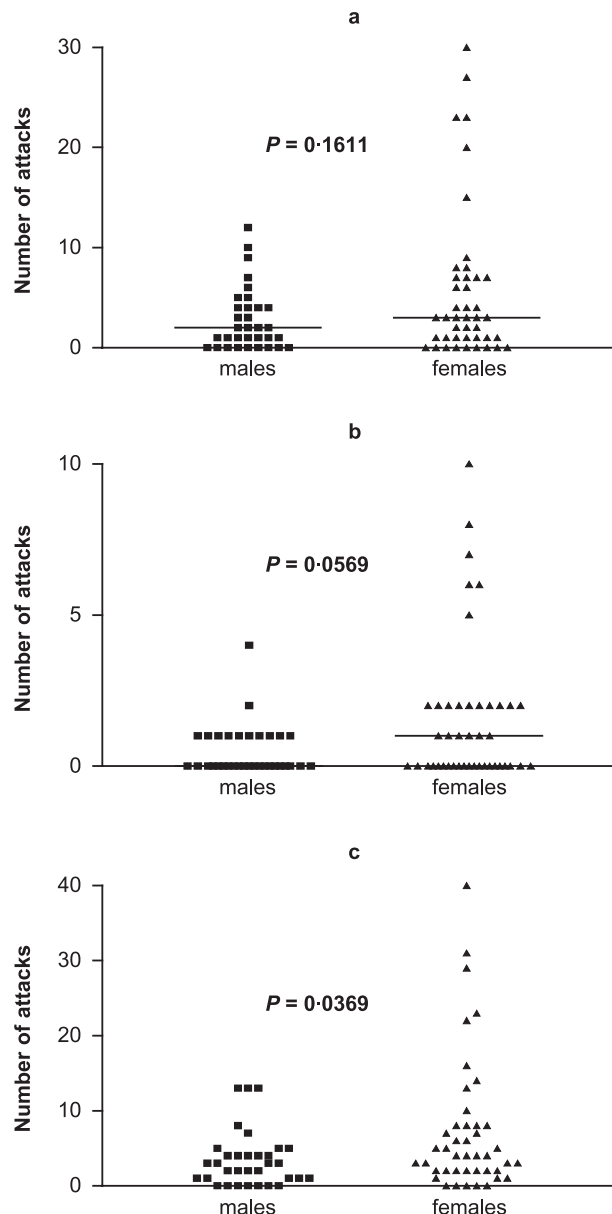


Fig. 1 Number of different types of attacks (a, subcutaneous; b, abdominal; c, total) during the 1-year period after blood sampling in male and female patients with HANO. *P*-values for the Mann–Whitney test are indicated.

were analysed by performing Spearman's correlation. Considering the gender-related differences in the attack rates, the results were analysed separately for the male and female patients (Table 3). Statistically significant correlation between hormone levels and the frequency of attacks was found only in the females. Positive correlation was ascertained between the rate of subcutaneous attacks and oestradiol, as well as progesterone levels, whereas a

Table 3 Correlation* of serum levels of different sexual hormones with the number of oedematous attacks of different localization recorded in 1 year after measurement in HANO patients

	Males			Females		
	Subcutaneous	Abdominal	Total†	Subcutaneous	Abdominal	Total†
PRL	0.25 (0.161)	0.071 (0.693)	0.208 (0.246)	0.078 (0.62)	0.443 (0.003)	0.204 (0.189)
Oestradiol	0.119 (0.508)	0.003 (0.986)	0.109 (0.544)	0.308 (0.044)	0.105 (0.501)	0.332 (0.029)
Progesterone	0.252 (0.158)	0.020 (0.911)	0.215 (0.229)	0.507 (0.001)	-0.020 (0.9)	0.408 (0.007)
SHBG	-0.001 (0.996)	-0.065 (0.726)	-0.076 (0.679)	-0.509 (0.001)	-0.29 (0.065)	-0.581 (< 0.0001)
Testosterone	-0.089 (0.621)	-0.221 (0.231)	0.010 (0.956)	0.147 (0.358)	0.059 (0.708)	0.214 (0.167)
FSH	-0.076 (0.799)	0.030 (0.868)	0.091 (0.613)	-0.015 (0.923)	0.180 (0.248)	0.077 (0.622)
LH	-0.037 (0.837)	0.083 (0.647)	0.048 (0.790)	0.089 (0.572)	0.033 (0.836)	0.091 (0.560)
FAI	-0.169 (0.381)	0.144 (0.457)	-0.194 (0.314)	0.373 (0.016)	0.192 (0.230)	0.446 (0.003)

*Spearman's correlation coefficient (P -value). †Subcutaneous + abdominal + other.

significant, negative correlation was demonstrated for the SHBG level. By contrast, PRL levels correlated only with the frequency of abdominal attacks. When the frequency of all types of attacks (subcutaneous + abdominal + other) was considered, the attack rate was correlated positively with the oestradiol and also the progesterone levels, whereas a significant negative correlation was demonstrated for the SHBG level. As FAI values were calculated from the SHBG levels and in female patients a strong negative correlation ($r = -0.822$, $P < 0.001$) was found between FAI values and SHBG concentrations, we found a positive correlation between the FAI values and the number of oedematous attacks (Table 3).

No correlation was found between progesterone and C1-INH concentration (OR 0.52; $P = 0.754$) or C1-INH activity (OR 0.165; $P = 0.317$), and the same applied to oestradiol and PRL.

At multiple linear regression, adjustment for age and danazol dose eliminated the statistical significance of the relationship between PRL level and abdominal attack rate in female patients ($P = 0.194$), as well as the relationship between the oestradiol levels and the frequency of subcutaneous attacks ($P = 0.685$), while the subcutaneous attack rate correlated positively with the progesterone levels ($P = 0.025$) and negatively with the SHBG levels ($P = 0.007$) even after adjustment for age and danazol dose.

Next we plotted serum concentrations of the latter two variables against the frequencies of all types of attacks separately in female and male patients (Fig. 2). Progesterone levels correlated with the attack rate only in the females (Fig. 2a,c). Significant negative correlation between SHBG levels and attack rates was also obtained only in the females (Fig. 2b,d). However, when the plot of SHBG levels vs. attack rate in the male patients (Fig. 2d) was analysed in detail, it turned out that high SHBG levels were associated with a low attack rate also in the males.

Prediction by high progesterone and low SHBG levels of the high frequency of subcutaneous and all-type attacks recorded during the 1-year period following the blood sampling for hormone measurements

The study population was divided into two groups of patients with high or low levels of PRL, oestradiol, progesterone and SHBG using the following cut-off levels: PRL 450 mU/l (upper threshold of normal range); oestradiol 147 pmol/l (menopausal threshold); progesterone 4 nmol/l (menopausal threshold); SHBG 40 nmol/l (5% trimmed mean of the whole population). Patients were further stratified into two subgroups according to attack rate below or equal to or above five per year. The data were analysed by multiple logistic regression, adjusted for the age of patients, the dosage of danazol and (except SHBG) in female patients to the menstrual cycle at the time of blood sampling as well.

A high progesterone level (≥ 4.0 nmol/l) was associated with a more than 13 times higher OR ($P = 0.0047$) for a high subcutaneous attack rate, compared to patients with progesterone levels below 4.0 nmol/l. By contrast, neither high PRL levels nor high oestradiol levels significantly predicted a high rate of subcutaneous attack (Table 4). Similarly, the frequency of all types of attacks was predicted only with high progesterone levels, but both the odds ratio and the significance were found to be lower than in the case of subcutaneous attacks only (Table 5).

High levels of SHBG seemed to be associated with low attack rates in both sexes (Fig. 2). Therefore, we assessed the predictive value of the SHBG measurement in males, females and all patients (Table 6). A cut-off point corresponding to the 5% trimmed mean (40 nmol/l) of the SHBG levels measured in the sera of all patients was used for this calculation. High SHBG concentration predicted low attack rates in both sexes, although only with coefficients of marginal significance. When all patients were considered, a significant ($P = 0.034$) and very low OR [0.25 (0.07–0.90)]

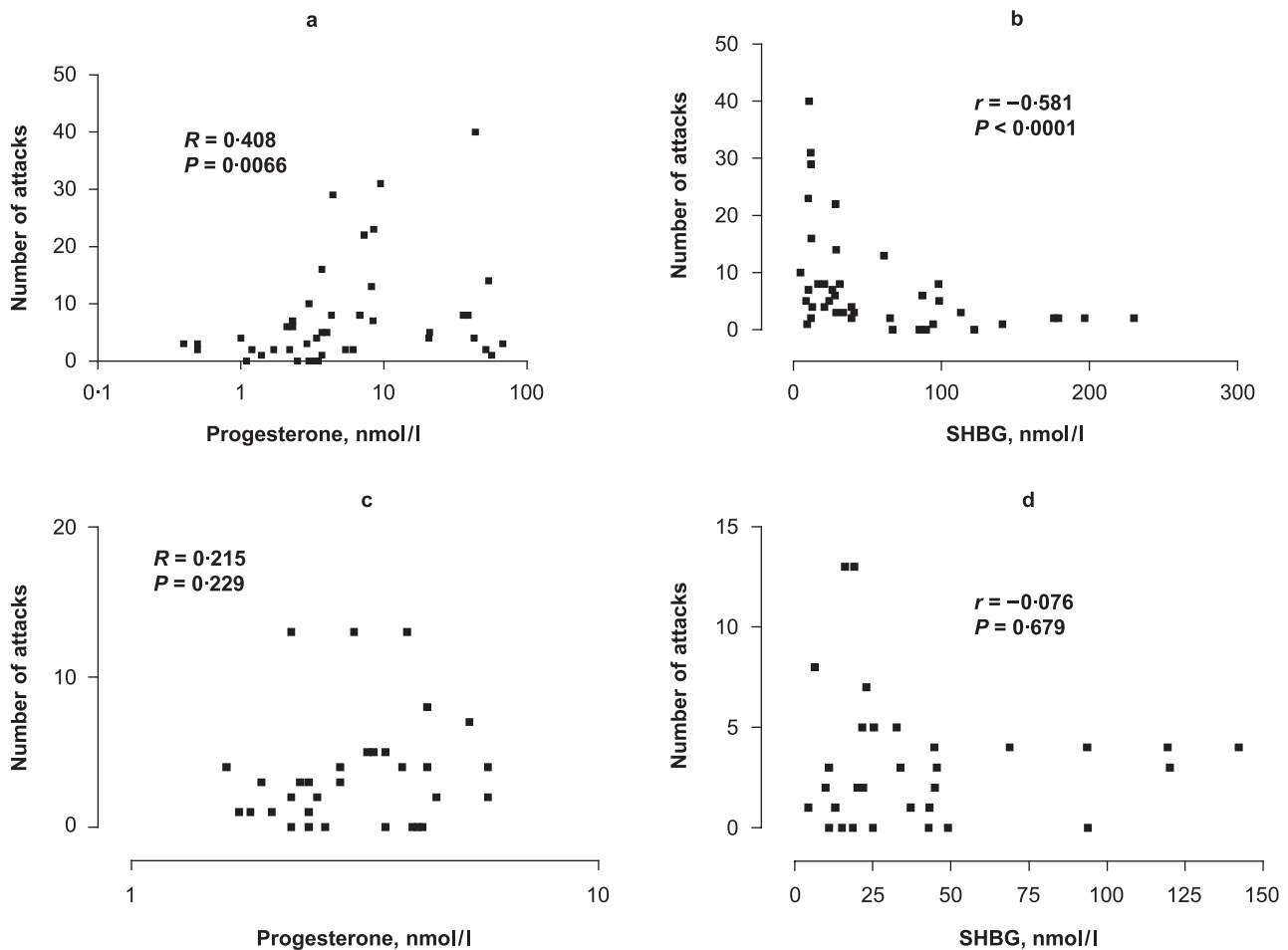


Fig. 2 Correlation between serum progesterone (a,c) and SHBG (b,d) levels and the number of oedematous attacks in the year after blood sampling in female (a,b) and male (c,d) patients with HANO. Spearman correlation coefficients and their significance (P -values) are indicated.

was obtained. When we applied another cut-off point, 30 nmol/l, close to the median SHBG levels of the males (28.9 nmol/l) and females (30.2 nmol/l), significant association was obtained only in the females [OR 0.16 (0.03–0.82, $P = 0.0281$)] while in the male patients high SHBG levels were not significantly associated with the low attack rate [OR 0.25 (0.02–2.58), $P = 0.2469$].

Discussion

This is the first systematic study conducted to ascertain the existence of any correlation between the serum levels of individual sex hormones and the frequency of HANO attacks occurring in the 1-year period after blood sampling. Our primary objective was to decide whether monitoring sex hormone levels is a suitable means for predicting the incidence of attacks in patients with HANO. The correlation was the most pronounced in the case of progesterone and SHBG.

During the 1-year follow-up, the attack rate was five times higher in females with high progesterone levels (above the menopausal threshold of 4 nmol/l) than in women with normal or low serum concentrations (Table 4). The difference was even higher (with an OR > 13) when only subcutaneous attacks were considered (Table 5). This correlation was absent in males. The eminent role of this hormone is confirmed also by the observation that only progesterone levels were higher in more than 50% of subjects than the serum level considered normal for gender, age and stage of menstrual cycle. Therefore, serum progesterone levels above the postmenopausal threshold are predictive of a higher incidence of oedematous attacks in females with HANO. The latter relationship was evident irrespective of menstrual (i.e. luteinizing or follicular) phase, as adjustment for stage of the cycle during multiple logistic regression did not eliminate the predictive value of the elevated progesterone level. Although oestradiol seemed to be of predictive value initially, this could no longer

Table 4 Value of high levels of some sex hormones to predict high frequency of subcutaneous attacks in female patients with HANO calculated by multiple logistic regression analysis adjusted to the age and menstrual cycle of the patients as well as dose of danazol used

Hormone	Low hormone level		High hormone level		Coefficient (B)	SE of B	P-value	Partial R ²	Odds ratio (95% confidence interval)
	< 5 attacks	≥ 5 attacks	< 5 attacks	≥ 5 attacks					
Progesterone < 4.0/≥ 4.0 nmol/l	19	9	3	12	2.957	0.920	0.0047	0.107	13.42 (2.21–81.40)
Oestradiol < 147/≥ 147 pmol/l	18	10	5	10	1.148	0.791	0.1853	0.000	2.85 (0.61–13.43)
Prolactin < 450/≥ 450 mU/l	18	10	9	6	−0.025	0.706	0.7720	0.000	0.97 (0.24–3.89)

Table 5 Value of high levels of some sex hormones to predict high frequency of all types of attacks in female patients with HANO calculated by multiple logistic regression analysis adjusted to the age, and menstrual cycle of the patients as well as dose of danazol used

Hormone	Low hormone level		High hormone level		Coefficient (B)	SE of B	P-value	Partial R ²	Odds ratio (95% confidence interval)
	< 5 attacks	≥ 5 attacks	< 5 attacks	≥ 5 attacks					
Progesterone < 4.0/≥ 4.0 nmol/l	10	5	5	14	1.850	0.805	0.0216	0.070	6.36 (1.31–30.81)
Oestradiol < 147/≥ 147 pmol/l	8	7	7	12	0.609	0.813	0.4537	0.000	1.84 (0.37–9.05)
Prolactin < 450/≥ 450 mU/l	10	5	11	8	0.484	0.744	0.5158	0.000	1.62 (0.37–6.98)

Table 6 Value of high levels of SHBG to predict low frequency of attacks in patients with HANO calculated by multiple logistic regression analysis adjusted to the age and dose of danazol used

	Low hormone level (< 40 nmol/l)		High hormone level (≥ 40 nmol/l)		Coefficient (B)	SE of B	P-value	Partial R ²	Odds ratio (95% confidence interval)
	< 5 attacks	≥ 5 attacks	< 5 attacks	≥ 5 attacks					
Females	7	8	15	4	−1.486	0.83	0.073	0.070	0.23 (0.04–1.15)
Males	12	7	6	1	−3.362	1.864	0.071	0.041	0.04 (0.00–13.40)
All patients	19	15	21	5	−1.390	0.657	0.034	0.021	0.25 (0.07–0.90)

be demonstrated after adjustment for menstrual phase. In contrast to progesterone and oestradiol being predictive of (more commonly occurring) subcutaneous attacks, the PRL level correlated with the frequency of abdominal attacks. This association, however, also disappeared after adjustment for the age, menstrual cycle and danazol requirement of the patients.

Considering the lack of any previous trials conducted on a similarly large population of HANO patients, these data may be regarded as novel observations. The correlation between elevated progesterone level and the frequency of HANO attacks had been assumed earlier through indirect inference (Frank, 1979). Accordingly, the onset of HANO attacks often coincides with the beginning of adolescence, or the incidence of attacks can increase

during puberty – because of the elevation in the progesterone level in the luteinizing phase of the menstrual cycle. The results of the survey conducted among our female subjects confirmed this observation: 13 out of 21 patients experienced an increase in the frequency of attacks at menarche. Several studies have been undertaken to explore the relationship between HANO attacks and hormonal changes during menstruation or pregnancy. Serum progesterone level increases in the perimenstrual period and this coincides with an attack rate higher than that observed during the follicular phase (Frank *et al.*, 1976). In agreement with this finding, more than 40% of our female patients reported attacks occurring in the perimenstrual period or during menstruation. The frequency of oedematous attacks has been found to

decrease after the menopause as well as following hysterectomy and oophorectomy (Frank *et al.*, 1976). Several authors reported a similar decrease during pregnancy (Frank *et al.*, 1976; Agostoni *et al.*, 1992), whereas others failed to demonstrate such a change. In the majority of female subjects, pregnancy did influence attack rate, its reduction being more common than its increase.

In addition, polycystic or multifollicular degeneration of the ovaries is more common among female patients with HANO. In these patients, C1-INH concentration and activity as well as C4 level are significantly lower than normal in the follicular fluid of ovarian cysts – similar to serum levels. C3 and factor B levels, by contrast, are normal both in the follicular fluid and in the blood of HANO patients. These cysts can resolve following treatment with anabolic steroids; this observation also substantiates the relationship between serum complement levels and ovarian function (Perricone *et al.*, 1992). According to several authors, however, danazol is probably not producing its effect by altering the levels of other hormones. One possibility is that its mechanism of action involves direct induction of C1-INH protein synthesis by hepatocytes, but other explanations cannot be excluded (Frank, 1979; Falus *et al.*, 1990). The close correlation between female sex hormones and angioneurotic oedema is confirmed also by familial clustering of angiooedema only in females, despite normal C1-INH concentration and function (Binkley & Davis, 2000; Bork *et al.*, 2000).

Oral contraceptives and oestrogen-containing drugs can also precipitate oedema by modifying proteins of the coagulation cascade. In our series, the frequency of attacks increased in seven out of 11 females after they had started using hormonal contraceptives regularly. Androgens enhance the expression of C1-INH and that is why semisynthetic testosterone derivatives are used for prophylaxis. Oral contraceptives are not recommended for females with HANO, as their use can aggravate clinical symptoms or increase the attack rate (Borradori *et al.*, 1990; Yip & Cunliffe, 1992).

The mechanisms whereby the progesterone level influences the frequency of attacks are largely unknown. It is postulated that progesterone adjusts the balance between the activity of the coagulation and the complement cascades through activating Hageman-factor or enhancing spontaneous activation and thereby facilitates the cleavage of C1-INH by target proteases (Gordon *et al.*, 1980; Jespersen & Kluft, 1985). Theoretically, high progesterone levels have been held capable of reducing the therapeutic efficacy of danazol. However, this is contradicted by our finding that adjustment for danazol dose had no influence on the predictive value of a high progesterone level. Another potential option is that high plasma concentration of progesterone could impair the hepatic synthesis of C1-INH. Nevertheless, no correlation (either positive or negative) was found in this study between progesterone level and the serum concentration or activity of C1-INH.

In males, adjustment for age and danazol dose left only one significant correlation, that is between attack rate and SHBG level. The same relationship was also observed in female patients. Patients with HANO and high SHBG levels experienced attacks less frequently (Table 6) than those with low SHBG serum concentrations. C1-INH concentration and activity were also similar in these two subgroups, and this finding rules out any influence of SHBG on the production of this regulatory protein.

Mechanisms of action notwithstanding, monitoring of progesterone level in females and measurement of SHBG level in both sexes can assist in predicting the severity of the future clinical course of HANO. The elucidation of the pathophysiology behind these relationships might also open new perspectives for therapeutic intervention.

Acknowledgements

We thank Dr Nóra Dévényi for her expert assistance and the anonymous reviewers of this paper for their helpful comments. This study was supported by the following grants: ETT 211/00, EU project, FKFP 0106/2000, OTKA T 025449, OTKA T 029044.

References

- Agostoni, A. & Cicardi, M. (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and chemical characteristics in 235 patients. *Medicine*, **71**, 206–215.
- Binkley, K.E. & Davis, A. III. (2000) Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **106**, 546–550.
- Blohmé, G., Ysander, K., Korsan-Bengsten, K. & Laurell, A.B. (1972) Hereditary angioneurotic oedema in three families. Symptomatic heterogeneity, complement analysis and therapeutic trials. *Acta Medica Scandinavica*, **191**, 209–219.
- Bockers, M. & Bork, K. (1987) Contraception and pregnancy in hereditary angioedema. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **13**, 507–509.
- Bork, K., Barnstedt, S.E., Koch, P. & Traupe, H. (2000) Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, **356**, 213–217.
- Borradori, L., Marie, O., Ryboad, M., Vexiau, P., Morel, P. & Spath, P. (1990) Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica*, **181**, 35–38.
- Carugati, A., Pappalardo, E., Zingale, L.C. & Cicardi, M. (2001) C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Molecular Immunology*, **38**, 161–173.
- Donaldson, V.H. & Evans, R.R. (1963) A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *American Journal of Medicine*, **35**, 37–44.
- Donaldson, V.H. & Rosen, F.S. (1966) Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics*, **37**, 1017–1027.
- Falus, A., Fehér, K., Walcz, E., Brozik, M., Füst, G., Hidvégi, T., Fehér, T. & Merétey, K. (1990) Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines. I. Androgens and gamma-interferon stimulate the biosynthesis and gene expression of C1 inhibitor in human cell lines U937 and HepG2. *Molecular Immunology*, **27**, 191–195.

- Frank, M.M. (1979) Effect of sex hormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis and Rheumatism*, **11**, 1295–1299.
- Frank, M.M., Jeffrey, A.G. & Atkinson, J.P. (1976) Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Annals of Internal Medicine*, **84**, 580–593.
- Gordon, E.M., Ratnoff, O.D., Saito, H., Donaldson, V.H., Pensky, J. & Jones, P.K. (1980) Rapid fibrinolysis augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1-esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **96**, 762–769.
- Jespersen, J. & Kluft, C. (1985) Increased euglobin fibrinolytic potential in women on oral contraceptives low in oestrogen-levels of extrinsic and intrinsic plasminogen activators, prekallikrein, factor XII, and C1-inactivator. *Thrombosis and Haemostasis*, **54**, 454–459.
- McGlinchey, P.G. & McCluskey, D.R. (2000) Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *American Journal of Medical Science*, **320**, 212–213.
- Nielsen, E.W., Johansen, H.T., Hogasen, K., Wuillemin, W., Hack, C.E. & Mollnes, T.E. (1996) Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology*, **33**, 361–364.
- Perricone, R., Pasetto, N., De Carolis, O., Vaquero, E., Noccioli, G. & Panerai, A.E. (1992) Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clinical and Experimental Immunology*, **90**, 401–403.
- Rosen, F.S., Charache, P., Pensky, J. & Donaldson, V. (1965) Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. *Science*, **148**, 957–958.
- Schwarz, S., Tappeiner, G. & Hintner, H. (1981) Hormone binding globulin levels in patients with hereditary angioedema during treatment with danazol. *Clinical Endocrinology*, **14**, 563–570.
- Shoemaker, L.R., Schurman, S.J., Donaldson, V.H. & Davis, A.E. III (1994) Hereditary angioneurotic oedema: characterisation of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clinical and Experimental Immunology*, **95**, 22–28.
- Sim, T.C. & Grant, J.A. (1990) Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *American Journal of Medicine*, **88**, 656–664.
- Yip, J. & Cunliffe, W.J. (1992) Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australasian Journal of Dermatology*, **33**, 35–38.

***Helicobacter pylori* Infection as a Triggering Factor of Attacks in Patients with Hereditary Angioedema**

Beáta Visy,* George Füst,† Anette Bygum,‡ Konrad Bork,§ Hilary Longhurst,¶ Christoph Bucher,** Laurence Bouillet,†† Marco Cicardi†† and Henriette Farkas†

*Madarász Street Hospital of the "Heim Pál" Pediatric Hospital, Budapest, Hungary, †3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ‡Odense University Hospital, Odense, Denmark, §Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, ¶Barts and the London NHS Trust, London, UK, **University Hospital, Zurich, Switzerland, ††CHU de Grenoble, Grenoble, France, ††University of Milan, Milan, Italy

Keywords

abdominal attack, *Helicobacter pylori* infection, hereditary angioedema.

Reprint request to: Henriette

Farkas, MD, PhD, 3rd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Semmelweis University, H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4, Hungary. Tel/Fax: (+36 1) 212 9351; E-mail: farkash@kut.sote.hu

Performed within the framework of the PREHAEAT project (QLG1-CT-2002-01359) of the European Union.

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* infection is considered among the causative factors of urticaria and angioedema. Having conducted a study on 65 patients, Hungarian authors reported in 2001 that successful eradication of *H. pylori* is followed by a significant reduction in the number of attacks in patients with hereditary angioedema (HAE). The present study aimed to reinvestigate the relationship between *H. pylori* infection and the attack rate in the framework of an international collaborative study.

Materials and methods: Within the framework of the PREHAEAT project launched by the European Union, further 152 patients were studied in seven collaborating centers, and participants of the earlier study were followed up in order to detect any relationship between *H. pylori* infection and the occurrence of attacks in patients suffered from HAE.

Results: The proportion of patients experiencing frequent (≥ 5 per year) abdominal attacks was higher ($p = .002$) among the *H. pylori*-infected participants of the international study who underwent eradication as compared to the rest of patients. Successful eradication of *H. pylori* significantly ($p = .0006$) reduced the number of attacks in these patients as well.

Nine subjects of the previous Hungarian study who underwent eradication therapy for dyspepsia were followed up for an additional 4 years. In these patients, attack frequency remained consistently low.

Conclusions: As shown by experience from the Hungarian and the international trial, the number of frequent, edematous abdominal attacks may decrease substantially following the eradication of *H. pylori* from HAE patients infected with this pathogen. Therefore, screening of patients with HAE for *H. pylori* infection seems warranted. Eradication of *H. pylori* may lead to a marked reduction in disease severity.

Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is caused by the deficiency of the C1-inhibitor (C1-INH), which is inherited as an autosomal dominant trait [1]. The lack of this regulatory protein results in the spontaneous activation of the classical pathway of the complement and contact (coagulation, fibrinolytic, kinin) systems [2]. Activation is associated with the release of vasoactive mediators (e.g. bradykinin) with consequent effusion from the intravascular space – these processes produce edema. HAE is characterized by paroxysms of subcutaneous and submucosal edema

formation. The latter may involve the laryngeal mucosa and thereby cause suffocation [3]. Edema of the intestinal mucosa may mimic an acute abdominal catastrophe and, accordingly, patients afflicted by this condition frequently undergo unwarranted surgery [4]. Moreover, intense abdominal pain often interferes with social and occupational activities.

As suggested by observational evidence, a variety of factors can precipitate attacks, including mechanical trauma, dental surgery, or surgical interventions in the head and neck region, mental stress, infections, hormonal changes, and treatment with certain drugs [5].

Table 1 Demographic data of patients with hereditary angioedema enrolled in the study in seven countries

Country	Number of patients	Males	Females	Average age
Denmark	45	20	25	38.07 (2–69)
France	3	0	3	28.33 (20–40)
Germany	33	13	20	39 (8–77)
Hungary	48	21	27	28.02 (1–72)
Italy	1	1	0	30
Switzerland	4	2	2	47 (28–53)
UK	18	7	11	32.33 (4–73)
Σ	152	64 (42.1%)	88 (57.9%)	34.41 (1–77)

After the demonstration of the link between *H. pylori* infection and gastric ulcer or chronic gastritis [6,7], an increasing number of publications discussed the influence of this Gram-negative bacterium on other diseases. This relationship has been observed also in cardiovascular, neurologic, and dermatologic disorders [8–13]. In 1990, Rais et al. [14] brought some evidence for a role of *H. pylori* infection in the frequent recurrence of abdominal edematous attacks in a patient with HAE. Our workgroup reported a case of acquired angioedema accompanying *H. pylori* infection in 1999 [15]. In a study conducted on 65 Hungarian patients in 2001 we found a significantly higher incidence of edematous abdominal attacks in the history of patients with *H. pylori* infection. Successful elimination of this pathogen resulted in a statistically significant reduction of the number of edematous attacks [16]. In view of the foregoing, the present study aimed to reinvestigate the relationship between *H. pylori* infection and the attack rate in the framework of an international collaborative study.

Methods

Two patient groups were studied. First, 152 patients were enrolled from seven European countries that collaborated in the study implemented within the framework of the PREHAEAT project (Novel Methods for Predicting Preventing and Treating Attacks in Patients with Hereditary Angioedema QLGI-CT-2002-01359) of the European Union. Inclusion criteria were as follows: HAE diagnosis, registered number of subcutaneous, abdominal, laryngeal attacks in last year, and verified or excluded *H. pylori* infection. As exclusion criteria, we excluded from the international study the Hungarian patients who participated in the previous Hungarian study in 2001. These patients were the attendants of the follow-up trial. No other patients were excluded from the study.

Patients were regularly cared in the department of one of the coauthors of the paper. Second, 65 participants of the Hungarian 2001 study [16] were followed up for the

subsequent 4 years and their clinical data were recorded in the Hungarian HAE Registry.

PREHAEAT is intended for improving the quality of life of patients with HAE by expanding research, and facilitating its exploitation by the users. This project is expected to identify novel laboratory markers suitable for predicting attack frequency. From Hungary, new cases identified after the conclusion of the previous study were entered into the international register.

Demographic data of the 152 participants of the study are detailed in Table 1.

The principal investigators of individual study centers obtained a detailed history from patients managed at their institutions. Along with clinical and laboratory parameters, these historical data were uploaded to the international HAE Registry, using a password-protected webpage (www.haeregister.org). Epidemiologic information of patients enrolled into work package no. 4 (*H. pylori* susceptibility to abdominal attacks) was retrieved from the registry and subjected to statistical analysis along with clinical data pertinent to the study.

Active *H. pylori* infection was verified in the international population of HAE patients with the C¹⁴-urea breath test alone or in combination with testing for anti-*H. pylori* IgG antibodies. Eradication was performed at each center according to the ongoing local protocols and in conformity with international guidelines. The following combinations were used: a proton pump inhibitor (esomeprazole: 5 patients; lansoprazole: 5 patients; omeprazole: 16 patients; pantoprazole: 1 patient; and pantozole: 1 patient) with two different antibiotics (amoxicillin + clarithromycin: 15 patients; amoxicillin + metronidazole: 4 patients; clarithromycin + metronidazole: 9 patients). In one case, eradication was initiated by the family practitioner with an unspecified combination.

A follow-up breath test was performed at the next control visit (at least 6 weeks later). In order to verify the effect of eradication of *H. pylori* infection on angioedema recurrences, the number of registered edematous (subcutaneous,

Table 2 Frequency of abdominal attacks in patients with hereditary angioedema who underwent or did not undergo *H. pylori* eradication treatment in the year before the study

Frequency of abdominal attacks per year	No eradication Number of patients (%)	Eradication Number of patients (%)	Σ Number of patients (%)
0 or one attack every second year	31 (26.3)	2 (6.7)	33 (22.3)
1	20 (16.9)	3 (10.0)	23 (15.5)
2	11 (9.3)	1 (3.3)	12 (8.1)
3–4	16 (13.6)	4 (13.3)	20 (13.5)
5–8	19 (16.1)	6 (20.0)	25 (16.9)
9–12	17 (14.4)	7 (23.3)	24 (16.2)
13–20	1 (0.8)	3 (10.0)	4 (2.7)
> 20	3 (2.5)	4 (13.3)	7 (4.7)
Σ	118 (100.0)	30 (100.0)	148 (100.0)

χ^2 test: $p = .0337$.

laryngeal, and abdominal) attacks experienced during the 1-year period before eradication was compared with the same data recorded for 12 months after eradication in patients with negative breath test at 6 months.

The accumulated data were analyzed using SPSS for Windows software package (version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The Prevalence of *H. pylori* Infection Within the International Population

The international study enrolled 152 patients from seven countries; the demographical data of the study population are summarized in detail by Table 1. Edematous abdominal attacks were identified in the history of 125 patients (82.2%); 39.5% (60/152) of these patients experienced five or more abdominal attacks per year (Table 2). Abdominal attacks were defined as excruciating, colicky abdominal pain, nausea, and vomiting and or diarrhea without fever that is caused by swelling in the intestinal wall. These symptoms lasted 1–2 days, resolved spontaneously or after administering symptomatic drugs or C1 inhibitor concentrate.

Of the 152 patients, 139 were available for serologic testing of *H. pylori* IgG, of which 61 (43.9) resulted positive. Thirty of the 61 *H. pylori* IgG-positive patients accepted eradication therapy after infection was confirmed by C¹⁴-UBT. We asked the permission of patients to undergo eradication therapy.

Eradication was successful in 28 patients and the data recorded during their 12-month follow up were available. During the 1 year of follow up, as compared to the attack rate recorded during 12 months before eradication, attack frequency decreased in 19 patients, did not change in seven patients, and increased in two patients. Wilcoxon's non-

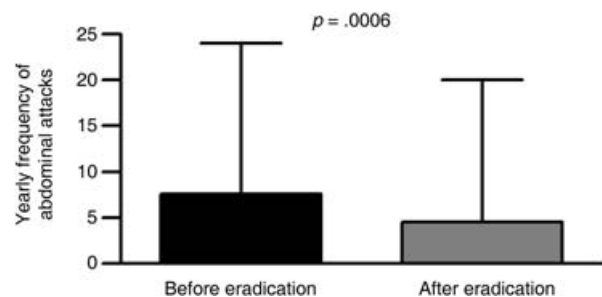


Figure 1 Yearly rate of abdominal attacks in 28 *H. pylori*-infected patients with hereditary angioedema before and after successful eradication treatment. p -value for repeated measure nonparametric (Wilcoxon) test is indicated.

parametric test revealed a statistically significant ($p = .0006$) reduction in the number of abdominal attacks (versus baseline) during the 1-year period following eradication compared to data from the 12-month period preceding eradication (Fig. 1). The total number of abdominal attacks decreased significantly ($p = .0006$), whereas no significant change could be demonstrated in the occurrence of laryngeal ($p = .156$) or subcutaneous ($p = .794$) attacks (Table 3).

Follow up of the Participants of the Earlier Hungarian Trial

Our report published in 2001 [16] identified a subset of nine patients (out of 65 patients with HAE) who had had experienced frequently recurring abdominal edematous attacks accompanied by dyspepsia, despite uninterrupted and previously effective long-term pharmacotherapy. All of these nine patients were infected with *H. pylori*. Successful eradication of this pathogen reduced the cumulative number of abdominal attacks to one from 28

Table 3 Number of attacks in *H. pylori*-infected patients with hereditary angioedema before and after eradication therapy

	Country	Number of attacks before eradication			Treatment before eradication			Number of attacks after eradication			Treatment after eradication		
		Abdominal	Laryngeal	sc	Type of drug	Daily dose (mg)	Abdominal	Laryngeal	sc	Type of drug	Daily dose (mg)		
Patient 1	Germany	12	0	10	Danazol	33	1	0	4	Danazol	33		
Patient 2	Germany	24	0	18	0	0	12	0	15	0	0		
Patient 3	Germany	5	0	5	0	0	2	0	6	0	0		
Patient 4	Germany	12	0	10	Danazol	100	5	1	8	0	0		
Patient 5	Germany	15	0	10	0	0	18	0	18	0	0		
Patient 6	Germany	18	0	12	0	0	5	0	10	0	0		
Patient 7	Germany	8	0	6	0	0	3	0	7	0	0		
Patient 8	Hungary	7	0	2	Danazol	100	7	0	1	Danazol	100		
Patient 9	Hungary	15	0	2	Danazol	200	6	0	0	Danazol	200		
Patient 10	Hungary	6	0	5	Danazol	50	3	0	11	Danazol	50		
Patient 11	Hungary	3	0	12	0	0	1	0	15	0	0		
Patient 12	Hungary	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Patient 13	Hungary	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
Patient 14	Hungary	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0		
Patient 15	Hungary	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Patient 16	Hungary	2	1	2	Danazol	100	1	0	0	Danazol	100		
Patient 17	Hungary	5	0	12	Tranexamic acid	1000	5	0	2	Tranexamic acid	1000		
Patient 18	UK	1	0	1	Stanozolol	4	1	0	40	Stanozolol	4		
Patient 19	UK	20	4	20	C1 inhibitor	300 IU*	20	2	5	C1 inhibitor	300 IU*		
Patient 20	Denmark	12	0	12	0	0	0	0	10	0	0		
Patient 21	Denmark	11	0	10	0	0	10	0	9	0	0		
Patient 22	Denmark	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Patient 23	Denmark	3	0	2	0	0	10	0	4	0	0		
Patient 24	Denmark	1	0	10	0	0	0	0	7	0	0		
Patient 25	Denmark	3	0	3	Danazol	90	1	0	0	Danazol	90		
Patient 26	Denmark	1	1	13	0	0	0	0	6	0	0		
Patient 27	Denmark	4	1	2	Danazol	200	2	0	1	Danazol	150		
Patient 28	Italy	10	1	8	0	0	10	0	8	0	0		
Total		213	8	206			127	3	222				
Median (25–75)		4 (1–11.5)	0 (0–0)	5 (1–11)			2 (0–6)	0 (0–0)	6 (1–10)				
Interquartile range)													

Wilcoxon nonparametric test. sc, subcutaneous.

Number of abdominal attacks: before eradication/after eradication: $p = .0006$.

Number of laryngeal attacks: before eradication/after eradication: $p = .156$.

Number of subcutaneous attacks: before eradication/after eradication: $p = .794$.

Dose of prophylactic drugs: before eradication/after eradication: $p = .500$.

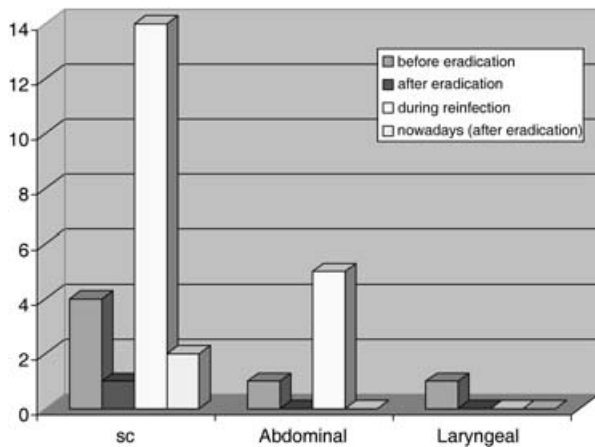


Figure 2 Changes in number of attacks per year in an *H. pylori*-infected patient with hereditary angioedema after eradication, reinfection, and repeated eradication treatment.

per year, whereas the total number of attacks decreased to 19 from 100 [16].

These patients were followed up for an additional 4 years. Since one patient died in the meantime, only eight patients could be followed throughout. Neither the number nor the localization of edematous attacks changed in these patients during this period. No dosage adjustment of drug prophylaxis was necessary (Table 4). The number of attacks sustained during the 12-month period before eradication was compared to the mean number of attacks occurring during the 4-year-long follow up. Statistical analysis performed using Friedman's ANOVA test followed by Dunn' post-test revealed a significant reduction of total attack number ($p < .01$) and the number of abdominal attacks ($p < .01$), along with the dose requirements of prophylactic agents ($p = .05$). On the other hand, no differences were found when the period just after eradication and the follow-up period were compared (Table 4). In addition, C1-INH activity, which was found to be 25.8% (15.5–53.2) (median [interquartile range]) after eradication, significantly ($p = .039$) increased to 75.6% (66.0–85.0) during the follow-up period.

During follow up, a 54-year-old subject was re-infected by *H. pylori*, as demonstrated by the C¹⁴-UBT. The incidence of edematous manifestations increased during the period of active infection, but successful eradication reduced and stabilized the number of symptoms (Fig. 2).

Discussion

Apart from peptic ulcer and chronic gastritis, where its role is strongly proven, *H. pylori* infection has been implicated as cofactor in several pathologic conditions and in patients with HAE, it seems to precipitate attacks [14,16]. Nevertheless,

validation of these findings requires confirmation by different observers as recommended in a recent review article [17]. The present study was undertaken to confirm, in the setting of a multicenter international group, that eradication of *H. pylori* infection reduces disease severity in patients with HAE. We found a strong positive correlation between eradication of *H. pylori* infection and decrease in the frequency of abdominal attacks as compared to the pre-eradication period in 19 of 28 patients of the international study. Moreover, according to the evidence accumulated during 4 years of follow up of eight Hungarian patients, this reduction seems to be sustained and associated with increase in the C1-INH activity as well. Interestingly enough, in contrast to the sharp decrease in the abdominal attack rate after eradication of *H. pylori*, this treatment did not significantly decrease the frequency of the laryngeal or subcutaneous attacks in the multicenter study. We postulate that exacerbations of acute hereditary angioneurotic edema might be triggered by activation of humoral immune responses against *H. pylori*, leading to depletion of C1-INH. This process might result in the uncontrolled activation of complement and other plasma enzyme systems. Direct local mucosa damage due to cell death can generate activation of complement and other contact systems.

As suggested by recent data, the eradication of *H. pylori* accomplishes marked clinical improvement in another disease, i.e. idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) as well. After eradication, a significant increase in platelet count was observed by several groups [18–21].

At present, we are unable to give a definite explanation for our findings. The situation is similar in the case of ITP [19,21] and other extra-gastric diseases evidently associated with *H. pylori* infection such as chronic idiopathic urticaria [22], Schönlein-Henoch purpura [23], or rosacea [24]. Stasi et al. [19] observed the decrease of platelet-associated immunoglobulin levels after *H. pylori* eradication, and this might be explained by the reduced formation of antiplatelet antibodies induced by *H. pylori*. Suzuki et al. [21] reported that high anticytotoxin-associated gene A (CagA) antibody titer is a good predictor of platelet recovery. In our previous study [16] we also found the number of abdominal attacks occurring over a lifetime to be significantly greater in patients infected with CagA-positive, than in those infected by CagA-negative *H. pylori* strains. In their immunoproteomic investigation conducted in *H. pylori*-infected patients with rosacea and chronic urticaria, Mini et al. [25] found some disease-specific antibodies against different *H. pylori* antigens. In the case of HAE, it is tempting to speculate that attacks – and abdominal attacks in particular – might be triggered by the activation of humoral immune responses against *H. pylori*, leading to the depletion of the C1-INH. This process might result in uncontrolled activation of the complement and further plasma enzyme systems.

Table 4 Number of attacks in *H. pylori*-infected patients with hereditary angioedema (HAE) before and after eradication therapy as well as during the 4-year follow-up period

	HAE attack frequency (number per year)											
	Before eradication				After eradication				During the last 4 years			
	sc	Laryngeal	Abdominal	Drug dose (danazol mg/day)	sc	Laryngeal	Abdominal	Drug dose (danazol mg/day)	sc	Laryngeal	Abdominal	Drug dose (danazol mg/day)
Patient 1	8	0	6	100	4	0	0	50	1	0	0	50
Patient 2	6	1	6	200	2	0	0	50	6	0	0	50
Patient 3	10	0	5	200	3	0	0	100	2	0	0	100
Patient 4	12	0	1	3 ^a	1	0	0	2*	0	0	0	50
Patient 5	8	0	3	200	2	0	0	200	0	0	0	100
Patient 6	4	1	1	100	1	0	0	50	2	0	0	100
Patient 7	11	0	3	200	0	0	1	100	5	0	1	100
Patient 8	7	0	1	100	2	0	0	100	2	0	0	0
Patient 9**	3	1	2	200	2	1	0	100	18	0	1	75
Total	69	3	28		17	1	1		2	0	0	
Median	8	0	3	200	2	0	0	100	2	0	0	75
(25–75 interquartile range)	(5–10)	(0–1)	(1–5)	(100–200)	(1–2.5)	(0–0)	(0–0)	(50–100)	(0.25–4.25)	(0–0)	(0–0)	(50–100)

^atranexamic acid (g/day), **Died during the follow-up period. sc, subcutaneous.

ANOVA Friedman test, Dunn post-test.

Total number of attacks: before eradication/during last 4 years: $p < .01$; after eradication/last 4 years: $p > .05$.

Total number of abdominal attacks: before eradication/during last 4 years: $p < .01$; after eradication/last 4 years: $p > .05$.

Dose of prophylactic drugs: before eradication/during last 4 years: $p < .05$; after eradication/last 4 years: $p > .05$.

Whatever the mechanism of the association between *H. pylori* infection and HAE attacks, screening for *H. pylori* infection and eradication of this pathogen from infected patients with frequently recurring abdominal symptoms both seem warranted. Importantly, reinfection should always be considered when relapse ensues during the years after eradication. These interventions can be expected to reduce attack frequency and thereby to improve the patients' quality of life.

This study was supported by the grants PREHAEAT QLG1-CI-2002-01359 and ETT 194/2003 and OTKA T046496 KON, and by a grant from the Swiss Staatssekretariat für Bildung und Forschung (SBF 02.0347). The authors wish to thank the invaluable assistance of Éva Németh MD in the computerized recording of study data.

References

- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence serum inhibitor C' 1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37–44.
- Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wuillemin W, Hack CE, Mollnes TE. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology* 1996;33:359–60.
- Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:235–8.
- Sofia S, Casali A, Bolondi L. Sonographic findings in abdominal hereditary angioedema. *J Clin Ultrasound* 1999;27:537–40.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206–15.
- Wagner S, Meran JG, Manns M. [*Helicobacter pylori*. New aspects in the pathogenesis of peptic ulcer disease]. *Wien Med Wochenschr* 1992;142:162–6.
- Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:705–51.
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437–9.
- Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765–70.
- Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288–94.
- Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:446–52.
- Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273–82.
- Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861–4.
- Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:713–4.
- Farkas H, Gyeny L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999;37:513–8.
- Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001;358:1695–6.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373–88; quiz 89–92.
- Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004;164:1904–7.
- Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005;118:414–9.
- Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest* 2005;35:214–9.
- Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1265–70.
- Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363–8.
- Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Schonlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876–9.
- Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1603–4.
- Mini R, Figura N, D'Ambrosio C, et al. *Helicobacter pylori* immunoproteomes in case reports of rosacea and chronic urticaria. *Proteomics* 2005;5:777–87.

A D₃-vitamin-szint és a betegség súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata hereditár angioödémában

Visy Beáta dr.¹ ■ Szilágyi Tamás dr.^{2, 3}
Kőhalmi Kinga Viktória dr.^{2, 3} ■ Veszeli Nóra dr.^{2, 4}
Varga Lilian dr.^{2, 3} ■ Imreh Éva dr.⁵ ■ Farkas Henriette dr.^{2, 3}

¹Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika,
Kutatólaboratórium, Budapest

³Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia,

MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Központi Laboratórium (Buda), Budapest

Bevezetés: Az elmúlt évtized során számos közlemény látott napvilágot a D₃-vitamin szérumszintje és különböző, részben immunpatomechanizmusú kórképek előfordulási gyakorisága, aktivitása közötti összefüggések elemzéséről.

Célkitűzés: Korrelációt kerestünk a C1-inhibitor deficienciájában kialakuló hereditár angioödémában szenvedő betegeink angioödémás rohamainak száma, lokalizációja és a felhasznált C1-inhibitor-pótlás mennyisége, valamint D-vitamin-szintjük között.

Módszer: Az Országos Angioödéma Referencia Központban 2013–2014-ben gondozott 175, C1-inhibitor-deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödémában szenvedő beteg közül 118 beteg D₃-vitamin-szintjét határoztuk meg a téli-tavaszi (111 fő) és a nyári-őszi időszakban (105 fő). A komplement laboratóriumi eredmények és klinikai adatok az Országos Angioödéma Regiszterből és a betegnaplóból származtak.

Eredmények: Betegeink mintegy 59,5%-a a téli-tavaszi időszakban, 27,6%-a a nyári-őszi időszakban, 23,5%-a pedig mindkét szezonban a D₃-vitamin-hiányos csoportba (D₃-vitamin-szint <20 ng/ml) tartozott. A téli-tavaszi és nyári-őszi D₃-vitamin-szintek között szignifikáns különbséget találtunk (p<0,0001). A két időszakban az angioödémás rohamok akut kezelésére felhasznált C1-inhibitor-koncentrátum-ampullák száma között szignifikáns különbséget észleltünk (p = 0,01). A D₃-vitamin-szint, valamint az adott időperiódusban elszenvedett rohamszám és a felhasznált C1-inhibitor-koncentrátum-ampullák száma között korrelációt egyik szezonban sem találtunk.

Következtetések: Bár eddigi eredményeink alapján a hereditár angioödémás betegek D₃-vitamin-szintje és az elszenvedett angioödémás rohamok gyakorisága, lokalizációja között összefüggést kimutatni nem lehetett, a téli-tavaszi időszakban mégis nagyobb igény mutatkozott a rohamok kezelésére (több ampulla fogyott). Mivel betegeink körében a vártnál is gyakoribb D₃-vitamin-hiányt találtunk, ez mindenképpen vitaminpótlást indokol.

Orv Hetil. 2019; 160(25): 987–993.

Kulcsszavak: hereditár angioödéma, C1-inhibitor, D₃-vitamin

Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema

Introduction: In recent years, many papers analyzed the relationship between serum vitamin D₃ level and the frequency and activity of various diseases at least partially attributed to immune mechanisms.

Aim: We looked for correlations among the number and location of edematous episodes occurring in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) and the quantity of the C1-inhibitor used for supplementation as well as the vitamin D₃ levels of patients.

Method: We measured vitamin D₃ levels in 118 of the 175 C1-INH-HAE patients of the National Angioedema Reference Center during the winter–spring (n = 111) and the summer–autumn periods (n = 105) in 2013–2014. Complement levels and clinical data were extracted from the National Angioedema Registry and from patient diaries. **Results:** The proportion of vitamin D₃ deficient patients (serum level <20 ng/ml) was approximately 59.5% during winter–spring, 27.6% in summer–autumn, and 23.5% during both periods. There was a significant difference between vitamin D₃ serum levels measured in the winter–spring or in the summer–autumn months (p<0.0001). The same applies to the number of the vials of C1-inhibitor concentrate administered as acute treatment for angioedema attacks (p = 0.01). In any season, vitamin D₃ level did not correlate with the number of attacks experienced by the patients during the given period or of the vials of C1-inhibitor concentrate administered. **Conclusions:** We could not demonstrate a relationship between vitamin D₃ level and the frequency or location of edematous episodes in HAE patients. The need for treatment (as reflected by the number of the vials administered) was higher in the winter–spring period. As vitamin D₃ deficiency was more severe than expected in our patients, supplementation is clearly necessary.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, vitamin D₃

Visy B, Szilágyi T, Kóhalmi KV, Veszeli N, Varga L, Imreh É, Farkas H. [Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema]. *Orv Hetil.* 2019; 160(25): 987–993.

(Beérkezett: 2019. január 31.; elfogadva: 2019. február 22.)

Rövidítések

anti-dsDNS = duplaszálú DNS elleni antitest; C1-INH = C1-inhibitor; C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiány következtében kialakuló hereditár angioödéma; C1q = komplement C1q fehérje; C3 = komplement C3 fehérje; C4 = komplement C4 fehérje; CD4 = CD4-pozitív T-lymphocyt; CD8 = CD8-pozitív T-lymphocyt; CRP = C-reaktív protein; DNS = dezoxiribonukleinsav; EM = erythema marginatum; GI = gastrointestinalis; HAE = (hereditár angioedema) hereditár angioödéma; IgA = immunglobulin A; IgG = immunglobulin B; IL2R = interleukin-2-receptor; pdC1-INH = humán plazmából tisztított C1-inhibitor; sc. = subcutan; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; sm. = submucosus; USA = Amerikai Egyesült Államok; We = vörösvértest-süllyedés

A C1-inhibitor hiányában kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) autoszomális domináns módon öröklődő kórkép, melyre a visszatérő, rohamokban jelentkező, néhány nap alatt spontán elmúló subcutan (sc.) és/vagy submucosus (sm.) szöveteket (gége, gastrointestinalis [GI] traktus) érintő angioödéma kialakulása jellemző [1–3]. A felső légút elzáródásához vezető hereditár angioödémás (HAE-) rohamok potenciálisan életveszélyes kórállapotot idézhetnek elő. A rohamok kialakulásának oka nem mindig ismert, a tapasztalatok azonban arra utalnak, hogy a kiváltásukban gyakran pszichés tényezők, mechanikai traumák, hormonális hatások, aktuálisan zajló infekciók, egyéb társult betegségek, ösztrogéntartalmú, illetve angiotenzinkonvertálóenzim-gátló gyógyszer szedése, műtéti beavatkozások játszanak szerepet [4]. A HAE-roham kialakulása során – a *SERPING1*-génben bekövetkező mutáció következtében – a C1-INH szabályozófehérje antigenikus vagy funkcionális hiánya a keringésben található enzimkasz-

kádrendszerek (komplement-, koagulációs-fibrinolitikus és kontaktkininrendszerek) aktiválódását idézi elő. A fő mediátor a kontaktkininrendszerek aktiválódása során felszabaduló bradikinin, melynek hatására az érfalak permeabilitása fokozódik, folyadék áramlik a szövetekbe, és angioödéma alakul ki, mely egyszerre több testtájra is lokalizálódhat [5–8]. Az angioödéma súlyossága, az angioödémás epizódok időtartama, gyakorisága egyénenként változó, és életszakaszonként is jelentősen eltérhet. A HAE-rohamok kialakulását számos tényező befolyásolhatja, bár továbbra sem tudjuk előre megjósolni, hogy kinek, mikor és milyen lokalizációban jelentkezik angioödémás roham. Klinikai megfigyelés, hogy a HAE-rohamok a pubertáskor környékén gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek. Ismert továbbá, hogy ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók szedése, exogén ösztrogén bevitel, valamint a terhesség és a menstruáció is kedvezőtlen irányba befolyásolhatja a HAE-rohamok megjelenését [9–11]. A HAE-rohamok kialakulása megelőzhető, a feltárt (amennyiben ez lehetséges) provokáló tényező kiiktatásával [4]. Gyakori, súlyos rohamok esetében hosszú távú profilaktikus kezelés bevezetése indokolt. Ez történhet a C1-INH fehérje rendszeres pótlásával (plazmából vagy rekombináns technikával előállítva), a kallikrein gátlásával humán monoklonális plazmakallikrein elleni antitesttel vagy félszintetikus attenuált androgén hormonkészítmények, illetve antifibrinolitikumok alkalmazásával. A HAE-roham akut kezelésére alkalmazható a C1-INH-koncentrátum, a kallikreingátló (ekalantide), valamint a bradikinin-B₂-receptor-antagonista (icatibant) [12–18].

A betegek gondozása, betegségük aktivitásának felmérése, terápiájuk egyénre szabott igény szerinti meghatározása rendszeres kontrollvizsgálatok során történik az Országos Angioödéma Referencia Központban.

A C1-INH-HAE komplementvizsgálattal diagnosztizálható, ennek kritériuma a vérmintákból kimutatható csökkent C1-INH-aktivitás. Jellegzetes laborparaméter a csökkent C4-szint is, mely érzékenyen jelzi a C1-INH-szabályozás hiányát [19, 20]. A betegek többségében a C1-INH fehérje koncentrációja is csökkent (C1-INH-HAE I. típus), míg a betegek mintegy 15%-ában a C1-INH antigenikus szintje normális vagy emelkedett, mert mutáns, funkcióképtelen C1-INH van jelen a vérkeringésben (C1-INH-HAE II. típus) [21]. A HAE-roham kialakulását erythema marginatum előzheti meg, illetve kísérheti, de ez a prodromalis tünet önmagában is megjelenhet [22–24]. A HAE-rohamok előrejelzésére egyelőre nincs megfelelő laboratóriumi módszer, azonban a C1-INH aktivitásának és a klasszikus úton történő komplementaktiváció paramétereinek nyomon követése alkalmas lehet a betegség súlyosságának megítélésére [25–27]. A betegség súlyosságának jellemzésére gyakran alkalmazzák a HAE-rohamok akut kezelésére időegység alatt felhasznált gyógyszerek mennyiségét is.

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján világossá vált, hogy a D₃-vitamin nem csupán a csontanyagcsere egyik fő szabályozója, de kiemelkedő szerepet játszik számos életműködés szabályozásában is. Kiemelendő immunmodulátori tulajdonsága, mely a helyileg ható citokinekéhez hasonló [28]. A téli időszakban napsütéses területre utazókat vizsgálva is kimutatható volt a napfényes nyaralást követően nemcsak a D₃-vitamin-szint emelkedése, hanem az immunfunkciók pozitív irányú erősödése is (csökkenő CD4/CD8 arány és IgG-koncentráció; növekvő IL2R-, IgA- és C3-szintek) [29].

D₃-vitamin hiányában autoimmun betegségek és infekciók gyakoribb előfordulására lehet számítani, illetőleg a már fennálló, különböző patomechanizmusú betegségek súlyosabb formában manifesztálódnak. D₃-vitamin-szubsztitúcióval jó eredmények érhetők el autoimmun betegek kezelésében, a betegség aktivitására jellemző paraméterek javulnak a kezelést követően [30–35].

A C1-INH-HAE-betegségre jellemző laboratóriumi paraméter, a C4-szint és a D₃-szint között *Attar és mtsai* SLE-os betegek vizsgálata során pozitív korrelációt találtak. A SLE-aktivitással összefüggő anti-dsDNS-szint és a D₃-vitamin szintje között viszont negatív korreláció mutatkozott [35].

A HAE-roham kialakulásában szerepet játszó endotheldiszfunkció tekintetében figyelemre méltó megfigyelés, mely szerint a D₃-vitamin hiányában a kialakuló endotheldiszfunkció tehető felelőssé az alacsony D₃-vitamin-szint és a cardiovascularis betegségek közötti kapcsolat kialakulásáért [36].

A HAE-rohamok provokálásában jelentős tényezőként szerepelnek az aktuálisan zajló infekciók [4, 37, 38]. A magasabb, az ajánlott tartomány felső hányadába eső D₃-vitamin-szint esetén kevesebb infekcióval számolhatunk [31].

Ismert a C1-INH-HAE és az autoimmun kórképek előfordulásának összefüggése [39–41]. Az autoimmun

betegségek során fokozott a komplementaktiváció, elsősorban a klasszikus aktivációs út, amely a korai komplementkomponensek, így a C4 további csökkenéséhez vezet; ez hozzájárulhat a HAE-rohamok kialakulásához, ezért az autoimmun kórképek mielőbbi felismerése, aktivitásuk minél alacsonyabb szinten tartása alapvető fontosságú a C1-INH-HAE-betegek számára [42]. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy SLE-os populációban D₃-vitamin-pótlást követően a betegség aktivitásának mérséklődése mellett javuló, magasabb C4-szintek észlelhetők [34, 43]. A C4-szint és a D₃-vitamin szintje között további korreláció mutatható ki a hatvan év feletti svájci populáció vizsgálata során [44].

Az ajánlásoknak megfelelő egészséges és változatos étrenddel éghajlatunkon nem lehet megelőzni a D₃-vitamin-hiány-állapot kialakulását, vagyis a rendszeres vitaminpótlás legalább a téli évszakban elengedhetetlen [45, 46].

Mindezen ismeretek alapján felmerült a kérdés, vajon C1-INH-HAE-betegeink tüneteinek alakulását, komplementparamétereit befolyásolja-e a D₃-vitamin szintje.

Módszer

Az Országos Angioödéma Referencia Központban 2013–2014-ben összesen gondozott 175 C1-INH-HAE-beteg közül 118 beteg (69 nő, 49 férfi; átlagéletkor 38,44 év – min. 2,1 év, max. 83,25 év) D₃-vitamin-szintjét határoztuk meg két alkalommal direkt kompetitív kemilumineszcens assay (LIAISON 250 H Vitamin D Total Assay; DiaSorin Inc., Stillwater, MN, Amerikai Egyesült Államok [USA]) módszerrel.

Az ambulánslapon, valamint az éves betegnaplóban feljegyzett HAE-roham-szám alapján rögzítettük az adott időszakban elszenvedett rohamszámot, rohamtípust, valamint az alkalmazott gyógyszerelést. Az évenkénti egyszeri kontrollvizsgálat alkalmával meghatározott laboratóriumi paramétereket az Országos Angioödéma Regiszterben rögzítettük.

A HAE-rohamokat lokalizációjuk alapján három csoportba soroltuk. Az első csoportba a sc. lokalizációjú tünetek tartoztak. A második csoport a sm. megjelenésű ajak-gége ödémákat foglalta magában. A harmadik csoportba a sm. megjelenésű, gastrointestinalis lokalizációjú ödémák kerültek. Amennyiben egy időben több lokalizációban is jelentkezett angioödéma, úgy az adott tünetet a klinikailag súlyosabb formához regisztráltuk (például sc. és sm. tünet esetén a sm. csoportba, míg gastrointestinalis és ajak-gége ödéma esetén az ajak-gége ödémához). Feljegyeztük az erythema marginatum előfordulását is.

Tekintettel a D₃-vitamin-szint korábról ismert szezonális ingadozására, betegeink frissen levett vérmintájából két alkalommal, két különböző szezonban határoztuk meg a D₃-vitamin szintjét. A naptári évet a hormonszint fiziológiás ingadozása alapján két hathavi periódusra osztottuk. A téli-tavaszi időszakot december 1-jétől május

31-ig, míg a nyári-őszi időszakot június 1. és november 30. között jelöltük ki. A két mintavétel közül az egyik minden beteg esetében egybeesett az évi egyszeri kontrollvizsgálat időpontjával, amikor a komplementparaméterek vizsgálata és a vérkép, máj- és vesefunkciós, valamint gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (CRP, esetenként We) meghatározása is történt. Komplementanalízis során C1q-, C3-, C4-, C1-INH-koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, valamint C1-INH elleni antitestek meghatározása történt.

111 beteg esetében a téli-tavaszi, 105 esetében pedig a nyári-őszi időszakból állt rendelkezésünkre a D₃-vitamin szintjének és az adott időperiódusnak a klinikai adatai. 98 beteg esetében mind a két időszakra rendelkezünk adatokkal. Mivel komplementvizsgálatokra csak az évi egyszeri kontrollvizit alkalmával került sor, a 118 bevont beteg közül komplement laboratóriumi eredményekkel 57 esetben a téli-tavaszi és 61 esetben a nyári-őszi időszakból rendelkezünk.

Adatainkat GraphPad Prism 7.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) statisztikai program segítségével elemeztük. Az elemzések során arra kerestünk választ, hogy a két időszakból rendelkezésre álló adatok között találunk-e különbséget, illetőleg a D₃-vitamin szintje és az egyéb laboratóriumi vagy klinikai paraméterek között találunk-e összefüggést. Az egymástól független minták/csoportok összehasonlításakor Mann-Whitney-, míg az egymással összefüggő csoportoknál Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. Összefüggéseket a Spearman-féle korrelációval kerestünk.

Eredmények

A D₃-vitamin-szinteket elemezve a betegeket három csoportba soroltuk: biztosan vitaminhiányos (<20 ng/ml), feltehetően vitaminhiányos (20 ng/ml–30 ng/ml) és normál (>30 ng/ml) D₃-vitamin-szintűek. A téli-tavaszi időszakban betegeink 59,5%-a (66/111) egyértelműen D₃-vitamin-hiányos, míg csupán 6%-uk (7/111) vitaminszintje éri el az ajánlott 30 ng/ml értéket. A téli-tavaszi időszakban a vizsgált betegek 11,7%-a (13/111) a súlyosan vitaminhiányos csoportba volt sorolható, D₃-vitamin-szintjük nem érte el a 10 ng/ml értéket. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban (29/105) D₃-vitaminhiányosak a betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9%-uk (23/105) D₃-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. A vizsgálatba bevont betegek 23,5%-ának (23/98) D₃-vitamin-szintje a téli-tavaszi és a nyári-őszi szezonban sem éri el a 20 ng/ml-t, tehát ők egész évben biztosan vitaminhiányosnak tekinthetők (1. táblázat).

A téli és a nyári időszak adatait összehasonlítva, a nyári időszakban a vizsgált populációban magasabb a D₃-vitamin-szint, mint télen ($p < 0,0001$) (1. ábra).

A HAE-rohamok kezelésére alkalmazott pdC1-INH-koncentrátumot tartalmazó ampullákból a nyári-őszi időszak alatt kevesebbet használtak fel a betegek, mint a téli-tavaszi időszakban ($p = 0,01$).

1. táblázat | A vizsgálatba bevont 118 beteg megoszlása a D₃-vitamin-szintek alapján a különböző időszakokban

	D ₃ -vitamin <20 ng/ml	D ₃ -vitamin 20–30 ng/ml	D ₃ -vitamin >30 ng/ml	Összesen
A téli-tavaszi időszakban	66 fő (59,5%)	38 fő (34,2%)	7 fő (6,3%)	111 fő
A nyári-őszi időszakban	29 fő (27,6%)	53 fő (50,5%)	23 fő (21,9%)	105 fő
Mindkét időszakban	23 fő (23,5%)	19 fő (19,4%)	4 fő (4,1%)	98 fő

Téli-tavaszi időszak: december 1. és május 31. között

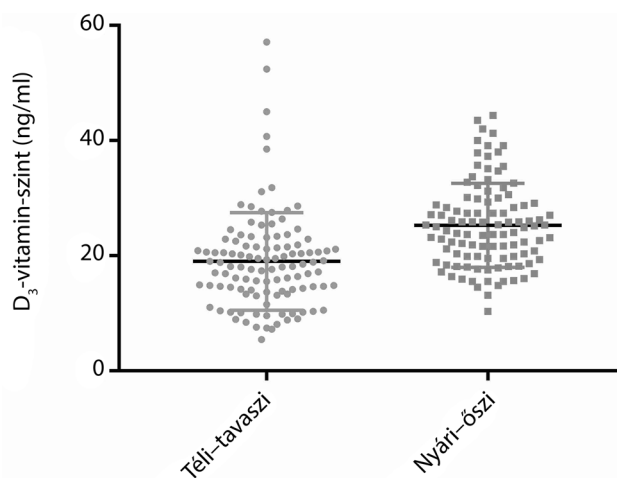
Nyári-őszi időszak: június 1. és november 30. között

Az elszennvedett rohamok számában (rohamtípusonként és összesítetten sem), a különböző komplementparaméterek szintjeit összevetve nem találtunk különbséget a két időszak között (2. és 3. táblázat).

Az elemzések során nem találtunk korrelációt a D₃-vitamin-szint és a HAE-epizódok kezelése során szükségessé vált pdC1-INH mennyisége, illetőleg a rohamszámok között (4. táblázat). A Spearman-féle korrelációs vizsgálat alapjául a 2. táblázatban bemutatott D₃-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgáltattak.

A további analízisekben a téli-tavaszi és a nyári-őszi adatokat együttesen vizsgáltuk, ezáltal csaknem minden betegnek két adatsora került be az elemzésbe, így összesen 216 minta eredményét elemezhetjük. Tekintettel arra, hogy 9 mintához klinikai adatot nem sikerült összegyűjteni, azokat az elemzésből kihagytuk. Az összes adat elemzése során a D₃-vitamin medián szintje 20,8 ng/ml-nek adódott. Minden vonatkozásban ugyanazt az eredményt kaptuk, mint a szezonális elemzések során. A D₃-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek között korreláció nem volt kimutatható.

A D₃-vitamin szintje és az egyes komplementparaméterek szintjei között sem a téli-tavaszi, sem a nyári-őszi időszakban nem találtunk szignifikáns korrelációt (5. táblázat).



1. ábra | C1-inhibitor-hiányos hereditár angioödémás betegek D₃-vitamin-szintjei a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakokban

2. táblázat | Ugyanazon betegek laboratóriumi és klinikai paramétereinek közötti különbségek a két vizsgálati periódusban (Wilcoxon-teszt; n = 98)

	Téli medián (25–75 pc)	Nyári medián (25–75 pc)	Wilcoxon-teszt, p
D ₃ -vitamin (ng/ml)	18,1 (14–21,9)	24,9 (19,7–29,2)	<0,0001
Erythema marginatum	0 (0–0)	0 (0–0)	NS
Subcutan angioödéma	1 (0–4)	1 (0–3)	NS
Gége-ajak angioödéma	0 (0–0)	0 (0–0)	NS
Gastrointestinalis angioödéma	0 (0–1)	0 (0–2)	NS
Összes angioödéma	2 (0–6)	2 (0–5)	NS
pdC1-INH-kezelés (ampulla)	0 (0–2)	0 (0–1)	0,01

NS = nem szignifikáns; pc = parszek

3. táblázat | A komplementszintek közötti különbség a két időszakban (Mann-Whitney-teszt; a téli-tavaszi időszakban n = 57, a nyári-őszi időszakban n = 61)

	Téli medián (25–75 pc)	Nyári medián (25–75 pc)	Mann-Whitney- teszt, p
C1-INH-koncentráció (g/l)	0,05 (0,04–0,075)	0,05 (0,03–0,07)	0,7367
C1-INH-aktivitás (%)	30 (10,5–48,5)	31 (10–47)	>0,9999
C4 (g/l)	0,05 (0,03–0,075)	0,03 (0,01–0,075)	0,0588

pc = percentilis

A nyári-őszi mintákból a D₃-vitamin-szint szerinti csoportosításban 20 ng/ml alatti és 30 ng/ml feletti csoportot képeztünk. A határérték-vitaminhiányos (20 és 30 ng/ml közötti D₃-vitamin-szint) csoportot az elemzés ezen részében nem vizsgáltuk. Ugyanezt az ösz-

4. táblázat | A D₃-vitamin-szint és a klinikai tünetek megjelenése közötti korreláció a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakban (a Spearman-féle korrelációs vizsgálat alapján a 2. táblázatban bemutatott D₃-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgálták)

A téli-tavaszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései			A nyári-őszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései		
n = 108	Spearman, r	p	n = 105	Spearman, r	p
Erythema marginatum	0,0433	NS	Erythema marginatum	0,0413	NS
Subcutan angioödéma	0,0154	NS	Subcutan angioödéma	0,0435	NS
Gége-ajak angioödéma	-0,0041	NS	Gége-ajak angioödéma	0,0897	NS
Gastrointestinalis angioödéma	0,094	NS	Gastrointestinalis angioödéma	0,0800	NS
Összes angioödéma	0,0444	NS	Összes angioödéma	0,0536	NS
pdC1-INH-kezelés	0,0289	NS	pdC1-INH-kezelés	0,1164	NS

NS = nem szignifikáns

5. táblázat | A D₃-vitamin-szint és a komplementparaméterek közötti összefüggés a téli-tavaszi és a nyári-őszi vizsgálati időszakban levett mintákban

A téli-tavaszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései			A nyári-őszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései		
	Spearman, r	p		Spearman, r	p
C1-INH-koncentráció	0,0113	NS	C1-INH-koncentráció	-0,0687	NS
C1-INH-aktivitás (%)	0,2508	NS	C1-INH-aktivitás (%)	-0,083	NS
C3 (mg/dl)	0,1225	NS	C3 (mg/dl)	0,048	NS
C4 (g/l)	0,0207	NS	C4 (g/l)	0,1061	NS

NS = nem szignifikáns

szehasonlított a 10 ng/ml és a 30 ng/ml D₃-vitamin-szint esetében is el tudtuk végezni a téli-tavaszi időszak adatait. A két csoport vizsgált paramétereinek között különbséget nem találtunk egyik esetben sem (Mann-Whitney-teszt). Elemeztük a csoportok közötti lehetséges különbséget az elszendvedett tünetek számának (összes tünet, sc. tünet, sm. tünet, gége-ajak tünet, valamint GI tünet), az alkalmazott pdC1-INH-pótlás mennyiségének, a mintavételt megelőző egy hétben szükségessé váló C1-INH-pótlásnak a szempontjából.

A kérdőívek elemzése során megtudtuk, hogy az azt anonim módon visszaküldők között 24/77 fő (31,17%) alkalmaz valamilyen módon D₃-vitamin-pótlást. A betegek 16,67%-a (4/24 fő) cseppeket, 83,33%-a pedig tablettás kizserelést használ a D₃-vitamin pótlására. Az alkalmazási gyakoriság tekintetében tizenöt (15/24 fő; 62,5%) napi rendszerességgel, négyen (4/24 fő; 16,67%) heti rendszerességgel és további négy személy heti 2–3 alkalommal vesz be az alkalmazott készítményből. A D₃-vitamin-pótlás szezonálisát illetően a betegek mintegy fele (13/24 fő; 54,17%) szedi egész évben a készítményt, míg kilencen (9/24 fő; 37,5%) kizárólag a téli hónapokban. További 1-1 személy őszi, illetve a tavaszi hónapokban szed még D₃-vitamint a téli pótlás mellett. Te-

kintettel arra, hogy az anonim módon kitöltött kérdőívek adatait a klinikai tünetekkel és a laboratóriumi eredményekkel nem tudjuk összevetni, az eredmények csak korlátozottan értékelhetők.

Megbeszélés

Elsőként vizsgáltuk C1-INH-HAE-betegek körében a D₃-vitamin-szint és a betegség klinikai jellemzői, valamint komplementparaméterei közötti összefüggést.

Eredményeink azt mutatták, hogy az Országos Angioödéma Referencia Központban regisztrált betegeink csupán 4,1%-ának a D₃-vitamin-szintje éri el a 30 ng/ml határértéket a két vizsgálati időszakban, vagyis 95,9%-uk elégtelenül ellátottnak mondható. A magyar átlagpopulációban a D₃-vitaminnal elégtelenül ellátott egyének aránya ennél kevesebb, kb. 75% [47].

A D₃-vitamin-szint és a C1-INH-HAE-betegség kapcsolatának elemzésekor nem korrelált a D₃-vitamin-szint sem a rohamszámmal, sem a HAE-rohamok kezelésére felhasznált pdC1-INH-koncentrátumot tartalmazó ampullák számával. Feltételezésünk szerint ennek oka az, hogy a C1-INH-HAE-betegeink 96%-a a D₃-vitamin-hiányos csoportba tartozott, így nem tudtunk olyan csoportot képezni, amelybe megfelelő számú normál D₃-vitamin-szintű beteg kerülhetett volna.

Ugyanakkor figyelemre méltó megfigyelés volt, hogy a betegek több pdC1-INH-koncentrátumot használtak fel a téli-tavaszi évszakban a nyári-őszi évszakhoz képest; ez utóbbi időszakban a D₃-vitamin-szintjük is magasabb volt a téli-tavaszi időszakhoz képest. Természetesen az is lehet, hogy az összefüggés nem a D₃-vitamin szintjén keresztül érvényesül, hanem a D₃-vitamin szintjét is emelő napsugárzás a mentális egészségre kifejtett jótékony hatásánál fogva játszott szerepet abban, hogy ekkor a betegeknek kevesebb akut kezelésre volt szükségük [45]. A D₃-vitamin-szintek és komplementparaméterek (a C1-INH aktivitása, valamint a C4 szintje) között sem találtunk szignifikáns korrelációt. Ez hasonlóan *Yap és mtsai* SLE-os betegek körében tett megfigyeléséhez – miszerint a jelentősen csökkent D₃-vitamin-szinttel kapcsolatban nem találtak összefüggést, míg a magasabb D₃-vitamin-szint esetében azt találták, hogy ez magasabb C4-szinttel jár együtt – megerősíti azt a feltételezésünket, hogy megfelelő D₃-vitamin-szint mellett (D₃-vitamin-pótlást követően) a klinikai és a laboratóriumi összefüggések várhatóan kimutathatók lennének [34].

Tekintettel arra, hogy a betegek nagy része D₃-vitamin-hiányos csoportba sorolható, fontos gyakorlati következtetésünk, hogy betegeinknél a rendszeres és elegendő dózisban alkalmazott D₃-vitamin-pótlást mindenképpen indokoltnak tartjuk. Jelenleg is felmerült a betegek körében a D₃-vitamin pótlása, azonban csak kis hányaduk alkalmazza ezt rendszeresen. Statisztikailag nem volt értékelhető a profilaxis hatása.

Ahhoz, hogy a D₃-vitamin-szinttel kapcsolatban feltárjuk az esetlegesen fennálló összefüggéseket, további

vizsgálatokra lenne szükség olyan populációval, amelyben a betegek jelentősebb arányában fordul elő normál D₃-vitamin-szint. Terveink között szerepel, hogy a hazai ajánlásoknak megfelelő D₃-vitamin-pótlást követően a várhatóan normáltartományba kerülő D₃-vitamin-szintek esetén újabb felmérést készítsünk [46]. Ennek során újra megvizsgáljuk, hogy a normáltartományba kerülő D₃-vitamin-szintek esetén meg tudjuk-e erősíteni a már korábban leírt jótékony hatásokat, mint például a C4-szint emelkedését. Kérdés az is, vajon a D₃-vitamin-pótlással csökken-e az infekciók – mint a HAE-rohamot provokáló tényező – gyakorisága, ezáltal a HAE-rohamok száma, illetve milyen D₃-vitamin-szint tekinthető pozitív prediktív értékűnek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. B.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, statisztikai elemzés, a kézirat elkészítése. Sz. T.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, részvétel a kézirat elkészítésében. K. K. V.: A vizsgálat megtervezése, részvétel a kézirat elkészítésében. V. N.: Statisztikai elemzés, részvétel a kézirat elkészítésében. V. L.: A vizsgálat megtervezése, komplementvizsgálatok, részvétel a kézirat elkészítésében. I. É.: Laboratóriumi vizsgálatok, részvétel a kézirat elkészítésében. F. H.: A vizsgálat megtervezése, a kutatómunka irányítása, részvétel a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med.* 1963; 35: 37–44.
- [2] Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 121–139.
- [3] Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 207–215.
- [4] Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 44.
- [5] Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 427–437.
- [6] Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 1132–1141.
- [7] Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37: 513–525.
- [8] Csuka D, Veszeli N, Varga L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 2017; 89: 59–68.
- [9] Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 17.

- [10] Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003; 114: 294–298.
- [11] Borradori L, Marie O, Ryboad M, et al. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica* 1990; 181: 78–79.
- [12] Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review. *Transfusion* 2014; 54: 2989–2996.
- [13] Cicardi M, Suffritti C, Perego F, et al. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 212–221.
- [14] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313.
- [15] Longhurst H, Zinser E. Prophylactic therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37: 557–570.
- [16] Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121: 673–679.
- [17] Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 571–586.
- [18] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575–1596.
- [19] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 629–637.
- [20] Cicardi M, Suffritti C, Perego F, et al. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 212–221.
- [21] Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957–958.
- [22] Farkas H, Harmat G, Fáy A, et al. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81: 376–377.
- [23] Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics* 2016; 137: e20152411.
- [24] Kóhalmi KV, Veszeli N, Cervenak L, et al. A novel prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema during erythema marginatum. *Immunol Lett.* 2017; 189: 90–93.
- [25] Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2010; 134: 354–358.
- [26] Csuka D, Füst G, Farkas H, et al. Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2011; 139: 85–93.
- [27] Kaplan AP, Maas C. The search for biomarkers in hereditary angioedema. *Front Med.* 2017; 4: 206.
- [28] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 471–478.
- [29] Falkenbach A, Sedlmeyer A. Travel to sunny countries is associated with changes in immunological parameters. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997; 13: 139–142.
- [30] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502–2521.
- [31] Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011; 59: 881–886.
- [32] Prietl B, Treiber G, Mader JK, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr.* 2014; 53: 751–759.
- [33] Prietl B, Pilz S, Wolf M, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J.* 2010; 12: 136–139.
- [34] Yap KS, Northcott M, Hoi AB, et al. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med.* 2015; 2: e000064.
- [35] Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J.* 2013; 28: 42–47.
- [36] Dalan R, Liew H, Tan WK, et al. Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC Metab Endocr.* 2014; 4: 4–17.
- [37] Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 43.
- [38] Visy B, Füst G, Bygum A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251–257.
- [39] Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema: I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 749–757.
- [40] Muhlemann MF, Macrae KD, Smith AM, et al. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol.* 1987; 40: 518–523.
- [41] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995; 43: 55–68.
- [42] Triggianese P, Guarino MD, Ballanti E, et al. Hereditary angioedema and autoimmunity. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16: 622–624.
- [43] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013; 40: 265–272.
- [44] Sakem B, Nock C, Stanga Z, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulins in an older Swiss cohort: results of the Senior Labor Study. *BMC Medicine* 2013; 11: 176.
- [45] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
- [46] Takács I, Benkő I, Toldy E, et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazaí konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2012; 153(Suppl 2): 5–26. [Hungarian]
- [47] Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 447–451.

(Farkas Henriette dr.,
Budapest, Kútvolgyi út 4., 1121
e-mail: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu)