

# A bradykinin mediálta angioödémák etiológiájának vizsgálata

Doktori tézisek

**Dr. Balla Zsuzsanna Erika**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Kraxner Helga, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Baló-Banga József Mátyás, habilitáció, egyetemi magántanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Charaf Hassan, az MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Kellermayer Miklós, az MTA doktora, egyetemi tanár

Budapest  
2022

## 1 Bevezetés

A bradykinin mediálta angioödémák (AE) csoportjába tartozó C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló angioödéma (C1-INH-AE) ritka, potenciálisan életet veszélyeztető kórkép, amelyre visszatérő angioödémás epizódok jellemzőek. Két formája különíthető el, a hereditár és a szerzett forma. A hereditár C1-INH deficienciában (C1-INH-HAE) a *SERPING1* génben lép fel mutáció, mely autoszomális domináns öröklődésű. A szerzett C1-INH deficiencia következtében kialakuló angioödémában (C1-INH-AAE) a C1-INH fehérje konzumpciója valamilyen alapteregség (leggyakrabban lymphoma) következtében alakul ki, és/vagy a C1-INH elleni autoantitestek vezetnek a C1-INH csökkent funkciójához. A C1-INH-AE klinikai manifesztációi hasonlóak a hisztamin mediálta angioödémák, illetve akut gasztrointesztinális (GI) kórképek tüneteivel, ennek következtében a C1-INH-AE-ban szenvedő betegek diagnosztizálása jellemzően évekig, akár évtizedeket is késlelt. A visszatérő angioödémás rohamokra jellemző, hogy viszketés, bőrpír nem kíséri őket, a szubkután ödémák jellemzően az arcon, nyakon, végtagokon, törzsön, genitáliákon jelennek meg. Prodromális tünetként vöröses, térképszerű rajzolat, ún. erythema marginatum jelenhet meg a bőrön. Az akut has képéhez hasonló klinikai tüneteket mutató GI rohamok sürgős műtéti beavatkozásokat eredményezhetnek. Ezenkívül a helyes diagnózis késése, valamint a konvencionális kezelés (antihisztaminok, kortikoszteroidok, epinefrin) alkalmazása fatális következményekkel is járhat. A felső légutakat érintő ödéma (UAE) a C1-INH deficienciában az összes ödémás rohamok mintegy 1-2%-át teszi ki, de jelentőségét az adja, hogy adekvát kezelés nélkül légúti obstrukción keresztül fulladáshoz vezethet, ez áll a C1-INH-HAE magas (30% körüli) mortalitásának hátterében.

Bár az angiotenzin-konvertáló enzim gátló szedése okozta szerzett angioödéma (ACEI-AAE) egy önálló csoportot képez a bradykinin mediálta szerzett AE-k között, az ismert, hogy az ACEI hatásmechanizmusú gyógyszerek provokálhatják és súlyosbíthatják a C1-INH deficiencia következtében kialakult AE-s epizódokat (C1-INH-AE). A sürgősségi osztályokon AE-s tünetekkel jelentkezők 30%-ban felmerül az ACEI provokáló szerepe. Míg a C1-INH-AE esetében a diagnózis komplement vizsgálattal igazolható, addig az ACEI-AAE esetében jelenleg nincs olyan laboratóriumi vizsgálat, amellyel a kórképet diagnosztizálni lehetne. A diagnózist az anamnézisben szereplő ACEI szedése, az AE vonatkozásában negatív családi anamnézis, és egyéb az AE kiváltásban szerepet játszható egyéb faktorok, betegségek kizárásával történik. A mindennapi gyakorlatban jelenleg az ACEI-AAE betegek kivizsgálásakor a komplement vizsgálat nem tartozik a rutin vizsgálatok közé.

A C1-INH-AE-s betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét jelentősen befolyásolja, hogy az AE rohamok súlyossága és frekvenciája előre nem jósolható meg, széles intra- és interindividuális különbségeket mutat. az ismétlődő AE életminőségre gyakorolt hatását figyelembe kell venni egyrészt a betegség általános terheinek felmérése, másrészt a kezelési stratégia kialakítása során.

## 2 Célkitűzés

### 2.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében

A vizsgálatunkban több kérdésre kerestünk választ:

1. Milyen a C1-INH-HAE betegek felmenői között légúti elzáródás miatt bekövetkező halálesetek előfordulása?
2. Milyen gyakran és milyen arányban fordul elő UAE az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott C1-INH-HAE, C1-INH-AAE, FXII-HAE és PLG-HAE betegek körében?
3. Kimutathatók-e, és ha igen, milyen trigger faktorok vezethetnek UAE kialakulásához?
4. Van-e összefüggés a C1-INH kiindulási funkcionális szintje és az UAE megjelenése között?
5. Milyen kapcsolat figyelhető meg a *SERPING1* gén különböző mutációi és az UAE megjelenése között?
6. Van-e összefüggés a dohányzás és az UAE fellépése, valamint az UAE gyakorisága között?
7. Az UAE-k esetében milyen eltérő karakterisztika figyelhető meg a C1-INH-AAE és a C1-INH-HAE betegek esetében?

### 2.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

A C1-INH HAE és C1-INH-AAE-s betegek klinikai tünetei hasonlóak, mint az ACEI-AAE-s betegeké. A C1-INH hiánya vagy hibás működése a kontaktrendszer instabilitásához vezet, melynek eredménye az AE-s roham kiváltásában elsődlegesen szerepet játszó, túlzott Bk felszabadulás.

Ha tehát a C1-INH-deficienciában szenvedő betegek ACEI tartalmú gyógyszert kapnak, akkor nemcsak a betegségük miatt nő a Bk szint a keletkezési oldalon, hanem az ACEI hatása miatt a Bk lebontás csökkenése is emeli a Bk szintjét.

Úgy gondoltuk, hogy a komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának elvégzése nélkül ezek a C1-INH hiányos betegek tévesen az ACEI-AAE csoportba sorolódhatnak. A vizsgálatunk ezen szakaszában azon betegcsoportra fókuszáltunk, melyben a vizsgálat alanyai ACEI tartalmú gyógyszert szedtek és visszatérő AE-s tüneteket mutattak. Vizsgálatunk a következő kérdésekre irányult:

1. Mennyi idő elteltével jelentkezett ezen betegekben az első AE a gyógyszer szedésétől számítva?
2. Milyen lokalizációkban jelentkeztek az AE-s epizódok?
3. Milyen hatóanyagtartalmú ACEI gyógyszert szedtek a betegek?
4. Az elvégzett komplementvizsgálatok mutattak-e eltérést?
5. Szükséges-e ezen betegcsoportban is elvégezni a diagnosztika részeként a komplement laboratóriumi vizsgálatokat?

### 2.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

Kutatásunk során elsődleges célunk a központunkban gondozott C1-INH-HAE-s és C1-INH-AAE-s betegek életminőségének felmérése volt az AE-QoL kérdőív segítségével,

továbbá a kérdőívek kiértékelését követően kapott eredmények összevetése a betegségre jellemző klinikai adatokkal és komplement laboratóriumi paraméterekkel.

1. Megfigyelhető-e különbség az egyes nemekben, illetve a különböző korosztályokban mért életminőségi mutatók között?
2. Fennáll-e összefüggés az AE-QoL összpontszám, a domének megoszlása és az éves rohamszám között?
3. Van-e összefüggés az AE-QoL összpontszám és az éves kontrollvizsgálat során mért komplement laboratóriumi paraméterek között?
4. Milyen AE-QoL eredmények várhatók a C1-INH-AAE-s betegek esetében?

### 3 Módszerek

#### 3.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a F12 és PLG génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában

Felmérésünkben az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban 1990-2020 között gondozott 197 C1-INH-HAE (88 férfi, 109 nő), 3 FXII-HAE, 3 PLG-HAE és 20 C1-INH-AAE beteg kórtörténetét retrospektíven, hosszú távú nyomkövetéssel dolgoztuk fel. A diagnózist a családi anamnézis, a beteg kórtörténete, fizikális vizsgálata és a teljeskörű komplement laboratórium vizsgálat [klasszikus reakcióút összkomplement, C1q, C3, C4, C1-INH antigenikus koncentrációja, a C1-INH funkcionális aktivitása, anti-C1-INH antitestek (IgA, M, G)], illetve az nC1-INH-HAE betegek esetében genetikai vizsgálat alapján állítottuk fel.

A családi anamnézis felvétele alapján a C1-INH-HAE-s betegek központunkban nem gondozott felmenőit akkor soroltuk UAE roham légúti obstrukcióval járó halálos kimenetelébe, ha e családtag hirtelen kialakuló fulladásban vesztette életét, melyet más alapbetegség nem magyarázott.

A diagnosztizált betegek AE rohamainak számát és típusát az éves betegnaplóban szereplő adatok, a kórházi zárójelentések és ambuláns lapok feljegyzései alapján rögzítettük. Az UAE diagnózist akkor mondtuk ki, ha gégeészeti fizikális vizsgálat igazolta a garat, gége területén levő AE-t és/vagy a beteg rekedtségre, hirtelen kialakuló gombócérzésre, nyelési vagy légzési nehezítettségre panaszkodott. Az ajak és a nyelv AE-ját nem soroltuk az UAE közé, mivel e területek ödémái a mesopharynx érintettsége nélkül nem okoznak légúteltelzáródást.

Vizsgáltuk az UAE előfordulását, klinikai jellemzőit, és a provokáló tényezők szerepét. Statisztikai elemzésre a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) programot használtuk. A dohányzás és az UAE összefüggését Fisher exakt teszttel elemeztük, szignifikanciaszintnek a  $p < 0,05$ -öt határoztuk meg. A kiindulási (a diagnózis idején mért) C1-INH funkcionális szint és az UAE előfordulásának összehasonlítására Mann–Whitney U-tesztet használtunk, és a  $p < 0,05$ -ot tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az AE tünetek és a komplementparaméterek adatai rögzítésre kerültek az Országos Angioödéma Regiszterben.

#### 3.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központba 2005-2019 között 3621 beteg érkezett AE iránydiagnózissal, közülük 149 beteg szedett ACEI-t. A betegek klinikai adatait prospektíven és egységes szempontok szerint vizsgáltuk az általunk erre a célra kialakított ambuláns lapok és kérdőívek segítségével. A magyar AE kivizsgálási protokollnak megfelelően a kivizsgálás első lépcsője a családi anamnézis felvétele, amelyben külön kérdés szerepelt arra vonatkozóan, hogy előfordult-e AE az elsőfokú rokonok körében. Az életvitelt (dohányzás, alkoholfogyasztás), a korábbi betegségeket, műtéteket, illetve az AE-s rohamok klinikai jellemzőit is regisztráltuk. Ez utóbbit az alábbi szempontok szerint végeztük: az anamnézisben szerepel-e ACEI-kezelés, egyéb lehetséges trigger faktorok feltárása, első AE tünet megjelenési ideje, lokalizációja, az ACEI típusa, a gyógyszeresedés időtartama, az ACEI elhagyását követő időszakban fellépő rohamok előfordulása, lokalizációja. Tíz különböző lokalizációt különböztettünk

meg (szubkután: arc, nyak, törzs, végtag, genitalia; szubmukózus: ajak, nyelv, mesopharynx, larynx, has). Az ACEI-t szedő beteg esetében az első vizit alkalmával, az ACEI elhagyásával egyidőben minden esetben megtörtént a teljeskörű komplementvizsgálat (C1-INH antigenikus szint, C1-INH funkcionális aktivitás, C1q, C4, C1-INH elleni IgG/M/A antitestek, klasszikus reakcióút összkomplement és C3 koncentráció) a C1-INH-hiány különböző típusainak kizárása céljából.

Az antigenikus C1-INH szint meghatározását radiális immundiffúzióval végeztük.

A funkcionális C1-INH koncentrációjának mérése immunoassay kittel (Quidel, San Diego, CA) történt.

A C1q és a C1-INH-ellenes antitestek koncentrációját szendvics ELISA módszerekkel határoztuk meg.<sup>148,149</sup> A CH50 vagy másnéven a klasszikus út teljes hemolitikus aktivitását hemolitikus vizsgálattal határoztuk meg. A C3 és C4 koncentrációkat turbidimetriával mértük (Cobas Integra 400 analizátor; Roche, Svájc). Amennyiben a komplementvizsgálattal a C1-INH-hiányt kizártuk, de a családi anamnézis pozitív volt AE tekintetében, úgy a központunkban elérhető *F12* és a *PLG* gén molekuláris genetikai vizsgálatát végeztük el. Ezen betegek klinikai és laboratóriumi adatai az Országos Angioödéma Regiszterben kerültek rögzítésre.

### 3.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott C1-INH-deficiens betegek évente legalább egy alkalommal kontrollvizsgálaton jelentek meg, melynek során rögzítettük az elmúlt egy év során jelentkező HAE-rohamok számát és típusát az éves betegnapló, kórházi zárójelentések, valamint az ambuláns lapon feljegyzett adatok alapján. Emellett a betegektől vett vérmintából komplementparaméterek (klasszikus összkomplement, C1q, C3, C4, C1-INH koncentráció szint és C1-INH funkcionális aktivitás) kerültek meghatározásra. Mind az angioödémás tünetek, mind a komplementparaméterek egyidejűleg rögzítésre kerültek az Országos Angioödéma Regiszterben is. A 2016-2018 között végzett prospektív vizsgálatunk során a C1-INH-HAE betegek az éves kontrollvizsgálat során kitöltötték az életminőség felmérésére szolgáló kérdőívet (Angioedema Quality of Life Questionnaire – AE-QoL)<sup>144,147</sup>. A C1-INH-AAE betegek esetében a 2018-as évben vezettük be az életminőség-felmérést, így az ő esetükben ezen egy év adata állt rendelkezésre. A kérdőívek kiértékelése után a kapott eredményeket összevetettük a betegek nemével, életkorával, éves HAE rohamszámával és a rohamok lokalizációjával, valamint a komplement laboratóriumi paraméterekkel. Minden betegnél a kontrollvizsgálat idejétől számított egy éven belül előforduló rohamok számát és azok jellemzőit vettük alapul.

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott összesen 197 C1-INH-HAE beteg közül 125 felnőtt beteg jelent meg a vizsgálati időtartamban kontrollvizsgálaton. A 125 beteg közül 72 nő (18 év-86 év, medián: 41.5 év) és 53 férfi (18 év-76 év, medián: 43 év) vett részt. Ezen kívül a 2018-as évben kontrollvizsgálaton megjelent, 10 C1-INH-AAE-s beteget vontunk be a vizsgálatba. Az AE-QoL kérdőívek kiértékelését követően statisztikai elemzést végeztünk a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) program segítségével.

Az AE-QoL összpontszám és domének évenkénti eredménye közötti különbséget nem párosított t-teszt segítségével határoztuk meg. A különböző csoportok (nemek, korcsoportok) közötti különbség vizsgálatára Mann-Whitney tesztet használtunk. Azt, hogy az AE-QoL teljes pontszám értéke mutat-e összefüggést az éves rohamszámmal,

lokalizációval és a kérdőívek kitöltésekor levett vérmintából meghatározott komplement paraméterekkel, Spearman-féle korrelációval vizsgáltuk. Statisztikailag a  $p < 0,05$  értéket tartottuk szignifikánsnak.

A vizsgálati protollokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (etikai engedély száma: 19068/2018/EKU), továbbá a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el, a résztvevőktől tájékozott beleegyezést kaptunk.

## 4 Eredmények

### 4.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a XII-es faktor és PLG génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában

#### 4.1.1 UAE előfordulása a C1-INH-HAE-s betegek körében

156/197 olyan beteget gondozunk a központunkban, akinél és/vagy akinek a központunkban gondozott családtagjai körében valaha előfordult UAE, ez 47 családot érintett, őket az „A” csoportba soroltuk. A „B” csoportba azok kerültek, akiknél illetve akiknek az általunk gondozott családtagjai közül senkinek nem volt UAE-ja, ez 41/197 betegnél (20 családból) állt fenn. Ezt követően mindkét csoportot tovább osztottuk, a fulladás okozta halálozás családi előfordulása alapján, mely részben a központunkban gondozásba nem vett betegeket is érintette. Az „A1” csoportban 32 beteg esetében (6 családból) a nem diagnosztizált felmenők közül 13-an haltak meg fulladásban. Az „A2” csoportba azok kerültek, amely családokban a C1-INH-HAE diagnosztizálását követően a gondozott betegek esetében lépett fel AE okozta légúti elzáródás miatti halálozás. 2 család összesen 13 tagja közül 2 betegünk halt meg UAE-ban (1 férfi és 1 nő, 23 és 37 évesen), a nem megfelelő compliance miatt. A pdC1-INH igény szerinti kezelése mindkettejük számára elérhető volt, de nem alkalmazták. Az egyik betegnek ez volt élete első UAE-ja, ugyanez a beteg a C1-INH-HAE II-es típusba tartozott. A „B1” csoportban egy család 2 tagjának nem diagnosztizált felmenői közül 2 fő halt meg fulladásban. Az A és B csoport fennmaradó tagjait (111 fő 39 családból („A3”) valamint 39 fő 19 családból („B2”)) azok alkotják, ahol légúti elzáródás miatt nem következett be halálozás.

A központunkban gondozott C1-INH-HAE betegek 29017 HAE rohama közül 239 (0,8%), érintette az ajkat és nyelvet, 463 (1,6%) az arcot, 975 (3,4%) a felső légutakat, 987 (3,4%) a genitáliát, 9288 (32,0%) a GI traktust, és ezen felül 17065 (58,8%) szubkután roham zajlott le.

98 beteg volt a követési időnk alatt (56 nő, 42 férfi), aki élete során átélt UAE-t. Ebből 90 beteg a C1-INH-HAE I. típusába, míg 8 beteg a II. típusba tartozott. A vizsgálat során 184 C1-INH-HAE I-es típusú és 13 II-es típusú beteg szerepelt. A C1-INH-HAE I-es típusában a betegek 48,9%-a, míg a II-es típusban 61,5%-uk tapasztalt élete során felső légúti ödémát. A két csoport felső légúti ödéma előfordulásában Fischer exact teszttel nem igazolható szignifikáns különbség ( $p=0,6356$ ).

Az első UAE megjelenésének mediánja 22 éves korban volt (min: 3 év, max: 64 év). A nemek között nem volt különbség az UAE előfordulását tekintve, a nők 50,5%-ában (56/111), míg a férfiak 48,8%-ában (42/86) jelentkezett.

A 98 főből, az első UAE roham (mely nem feltétlenül jelenti az első HAE rohamot) 58 főnél a C1-INH-HAE diagnózisa után jelent meg, 40 betegnél pedig a diagnózis előtt. Ez utóbbi csoportban az első UAE és a C1-INH-HAE diagnózisáig eltelt idő mediánja: 11 év volt (min: 1 éven belül, max: 54 év). Ezen csoport az UAE megjelenésekor vagy nem kapott kezelést, vagy konvencionális (epinefrin, szteroid, antihisztamin) terápiában részesült. 4 főnél (mind a négy férfi) került sor traheotómiára, egy betegnél négy alkalommal is, mert nem reagált egyszer sem a konvencionális kezelésre. Mindössze 10/98 fő volt, akiknél az első angioödémás roham UAE formájában nyilvánult meg.



A nők 14,2%-ánál (8/56) és a férfiak 16,7%-ánál (7/42) provokálta az első UAE-t fogászati beavatkozás vagy a száj, garat területén végzett műtét, illetve 1 betegnél az ACEI szedése okozott UAE-t a C1-INH-HAE diagnózisának felállítása előtt.

Vizsgáltuk a C1-INH funkcionális aktivitásának a diagnózis felállításakor mérhető szintje és az UAE előfordulása közti összefüggést. Az UAE-t elszenvedők körében a medián (25%, 75% percentilis) C1-INH funkcionális szint 13% (0; 42,25) volt, míg az UAE-t nem tapasztalók körében ez az érték 44%-nak (21,2; 65) mutatkozott. A két csoport között szignifikáns különbség állt fenn ( $p < 0,0001$ ).

195 beteg esetében rendelkezünk genetikai eredménnyel. Nonsense mutáció a *SERPING1* génben 16/98 (16,3%) esetben igazolódott az UAE-t tapasztaló betegek körében, míg az UAE nélküli csoportban 9/97 (9,3%) beteg esetében találtuk meg ezt a típusú mutációt. Splice-site mutáció 9/98 (9,2%) illetve 22/97 (22,7%) beteg esetében igazolódott.

2012-től kezdődően volt rendszeres információnk a betegeink dohányzási szokásairól, így 68/98 főt tudtunk vizsgálni a dohányzási szokásaik alapján. Közülük 4 fő gyakran változtatott a szokásain, ezért őket kizártuk az elemzésből. A 64 betegből 44 nem, míg 20 rendszeresen dohányzott. A 44 nem dohányzó beteg közül 50%-nál ( $n=22$ ) csak egy, 50%-nál ( $n=22$ ) több alkalommal jelentkezett UAE a vizsgált időszakban, míg a dohányzó betegek esetében ez az arány csak 15% volt ( $n=3$ ), 85%-uknál több alkalommal jelentkezett UAE.

2012-től a UAE-t nem tapasztalók közül 44 betegről rendelkezünk a dohányzási szokásokról rendszeres adatokkal, közülük 34 nem, 10 beteg azonban dohányzik. A dohányzás és az UAE fellépése között statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk ( $p=0,0395$ ), valamint a dohányosokban az UAE rohamok gyakrabban jelentkeztek, ez statisztikailag is igazolható volt ( $p=0,0119$ ).

#### *4.1.1.1 2010-2020 között követett C1-INH-HAE betegek rohamainak megoszlása*

Szerettünk volna egy egységes képet kapni a rohamok megoszlásáról, ezért olyan betegeket vontunk be a csoportba, akikről 2010-2020 között 10 éves követési idővel rendelkezünk, ily módon 56 főt vizsgáltunk. Ezen betegek 7607 rohamát elemeztük: 47 ajak és nyelv (0,6%), 262 arc (3,4%), 301 UAE (4,0%), 2.464 hasi (32,4%), 4533 szubkután roham (59,6%) zajlott le.

A 301 UAE-vel járó rohamnál provokáló tényezőt összesen 61 rohamnál neveztek meg a betegek. 16/301 roham (14 főnél) felső légúti infekciók következményeként lépett fel. Mechanikai traumát követően (hangterhelés, forró-hideg ételek, italok fogyasztása) kialakult UAE-t 11/301 rohamnál lehetett azonosítani (7 főnél). Fogászati kezelést követően 4 esetben lépett fel UAE (4 főnél), míg a menstruáció ideje alatt 4 betegünkönél 6 roham jelentkezett. 23/301 UAE roham (14 fő) stresszt és fizikai kimerültséget követően jelentkezett. Az ACEI mindösszesen egy esetben provokált betegeink körében UAE-t.

Vizsgáltuk, hogy az UAE rohamok milyen gyakran jelentkeztek: 16/56-nál (28,6%) a 10 év alatt csak egy alkalommal jelentkezett UAE, 32/56-nál (57,1%) 2-10 között volt a rohamok száma, 4 főnél (7,1%) 11-20 közötti rohamszámot, 4-nél (7,1%) pedig 20 felett volt az UAE rohamok száma.

#### 4.1.2 UAE előfordulása a C1-INH-AAE-s betegek körében

A központunkban eddig gondozott 20 C1-INH-AAE beteg közül 13-ban fordult elő élete során UAE (6 nő, 7 férfi). A családi anamnézis az angioödémás rohamok vonatkozásában minden betegnél negatív volt. Az első UAE megjelenésének medián ideje 60 éves korban volt (min: 41 év, max: 83 év). 5/13 betegnél az első AE roham UAE lokalizációjában jelentkezett. Az első UAE során mind a 13 beteg konvencionális kezelésben részesült. 3/13 beteg (2 férfi, 1 nő) esetén került sor intubációra vagy traheotómiára. 8/13 betegnél az ACEI, mint provokáló faktor is megfigyelhető volt. A 20 beteg közül az ACEI összesen 9 betegnél provokált AE rohamot. 1 betegnél fogászati kezelést követően alakult ki UAE.

10/13 betegnél az első UAE rohamtól a C1-INH-AAE diagnózisára egy éven belül került sor. 3 beteg esetében az első UAE és a diagnózisig eltelt idő 2, 7 és 10 év volt, az előbbi betegnél krónikus limfoid leukémia állt a háttérben, míg az utóbbi két esetben alapbetegséget azóta sem diagnosztizáltunk. A betegek kis száma miatt itt az összes C1-INH-AAE-s beteget elemeztük a rohamok lokalizációja tekintetében. A 20 betegnek összesen 187 szubkután (27,4%), 157 ajak és nyelv (23,0%), 146 arc (21,4%), 124 GI (18,2%) és 69 UAE (10,1%) rohama volt. A C1-INH-HAE és AAE betegek UAE rohamainak előfordulása között (4% vs. 10,1%) az összes rohamszámhoz viszonyítva, szignifikáns különbség áll fenn ( $p < 0,0001$ ), szintén szignifikánsan több idő telt el a C1-INH-HAE betegeknél (medián, 25 és 75% percentilis: 11; 1,250 és 23,36) az első UAE és a diagnózis között, mint a C1-INH-AAE betegek (0; 0 és 1) esetében ( $p < 0,0001$ ).

#### 4.1.3 UAE előfordulása a normál C1-INH szintet mutató örökletes angioödémás betegek körében

Központunkban 3 beteget (2 családból, 1 nő, 2 férfi) gondozunk a *PLG* K330E mutációja miatt. A 3 *PLG*-HAE beteg közül 2-nél lépett fel AE, az egyik betegnél 53 éves korában jelentkezett először, nyelvödéma formájában, a második betegnél 17 évesen arc, majd 40 évesen többször nyelvi és garat lokalizációban, melyet ennél a betegnél vélhetőleg ACEI (perindopril) szedése is provokált. Szintén 3 beteget (1 családból, 2 nő, 1 férfi) gondozunk a *F12* 9. exonjában 18 bázispáros duplikáció miatt (c894\_911dup). Közülük csak egy betegnél fordult elő AE, 35 éves korában lépett fel arc, szemhéj, ajak, garat és hasi ödémás roham. Egyik beteg sem dohányzott, illetve ezen családokban a felmenők között fulladásról nem tudunk.

### 4.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

#### 4.2.1 Az AE-s rohamok karakterisztikája és demográfiai jellemzői az ACEI kezelésben részesülő, visszatérő AE-s rohamokban szenvedő betegek körében

Az AE-s betegek közül a vizsgált időszakban 149 kaukázusi rasszhoz tartozó beteg (58% nő (86) és 42% férfi (63)) szedett ACEI-tartalmú gyógyszert. A betegek 52%-a érkezett úgy központunkba, hogy még szedte az ACEI-t, míg 26%-uknál már az elsődleges ellátóhelyen lecserélték a gyógyszert és ezzel egyidejűleg irányították a beteget központunkba C1-INH hiány kizárására. A betegek 22%-ánál az elsődleges ellátóhelyen az ACEI kezelés felfüggesztésére sor került, de mivel ezt követően pár hónapon belül ismételt AE roham lépett fel további kivizsgálásra központunkba irányították.

Az ACEI-t szedő AE betegek medián életkora a tünetek megjelenésekor 57 év volt (min: 16 év, max: 87 év). A gyógyszer szedésétől az AE megjelenéséig eltelt medián idő 30 hónap volt

(tartomány: 0 – 19,5 év; 25 és 75% percentilis 0, 71). Az első megjelenés alkalmával huszonhárom beteg számolt be arról, hogy az élete során már az ACEI szedése előtt is volt valaha AE-ja, de a gyógyszer szedése alatt az AE-s roham ismét megjelent, illetve súlyosabbá vagy gyakoribbá vált. Az ACEI szedés alatt megjelenő első AE roham a 149 beteg 50,3%-ában az arcon, 40,9%-ában az ajkakon és 33,5%-ában a nyelven jelent meg (a mesopharynxot 18,8%-ban, a végtagokat 18,8%-ban, a nyakat és a gége területét 7,4%-ban, a genitáliát 4%-ban, a törzset 3,4%-ban, a hasat pedig 2%-ban érintette.) 84 betegnél (56,3%) az első AE tünet multilokalizációban jelentkezett.

A 149 beteg közül a felső légutakat érintő AE súlyossága miatt 5 betegnél (3%) traheotómiára került sor. Az AE fennállásának időtartamára vonatkozóan a betegek 59%-a számolt be arról, hogy több mint egy napig álltak fenn a tünetek, 15%-uknál 12-24 óra alatt regrediált az AE, 24%-uknál pedig 12 órán belül szűnt meg. 2%-uk nem tudta meghatározni a pontos időtartamot.

A Központunkban elvégzett első vizsgálatot követő, 2 hónapos nyomonkövetési időben a 149 beteg közül 60 (40,3%) számolt be arról, hogy az ACEI leállítását követően még jelentkezett AE rohama enyhébb formában, de hasonló lokalizációban.

#### **4.2.2 A betegeknél alkalmazott ACEI gyógyszerek**

Az ACEI-ok hatóanyag szerinti megoszlása a következőket mutatta: a betegek legnagyobb része perindopril kezelésben részesült, 32,9% (49 fő), ezt követte a ramiprillal történő kezelés 26,2%-kal (39 fő). A harmadik leggyakrabban alkalmazott ACEI szer az enalapril volt, 25,5%-kal (38), lisinopril a betegek 4,7%-a szedte (7 fő), quinapril 2,7% (4 fő), fosinopril és trandolapril a betegek 2-2%-a szedett (3-3 fő). A 149 beteg 1,3%-a (2 fő) benazepril kezelésben részesült, 2,7%-a (4 fő) nem tudta megmondani az első, illetve a kontrollvizsgálatok alkalmával sem, hogy milyen hatóanyagú ACEI-t szedett, és erről orvosi dokumentáció sem állt rendelkezésünkre. A 149 gyógyszer közül 106 monokomponens, míg 39 kombinált ACEI volt.

#### **4.2.3 A komplementrendszer laboratóriumi és genetikai vizsgálata**

A komplementvizsgálatok alapján 5 beteg esetében diagnosztizáltunk C1-INH- deficienciát. 3 esetben állapítottunk meg C1-INH-AAE-t, melynek háttérében egy esetben Non-Hodgkin limfómát, egy esetben myeloma multiplexet, egy betegnél nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátiát (MGUS) találtunk. 2 beteg esetében C1-INH-HAE-t diagnosztizáltunk, a *SERPING1* génben kóroki mutációt is igazoltunk. A 144/149 betegnél a komplement vizsgálatok normál értékeket mutattak, 1 esetben volt a családi anamnézis pozitív AE tekintetében. Ebben az esetben az elvégzett *F12* és a *PLG* gén molekuláris genetikai vizsgálata kóroki mutációt nem igazolt.

### 4.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

#### 4.3.1 C1-INH-HAE betegek

A vizsgálatba bevont 125 C1-INH-HAE felnőtt (53 férfi és 72 nő, átlagéletkoruk 42 év, minimális életkor 18 év, míg a maximális életkor 86 év) betegnek legalább egy évből rendelkezésre állt kitöltött AE-QoL kérdőíve.

Hatvanegy beteg mind a három egymást követő évben kitöltötte a kérdőívet, 39 betegről volt meg az AE-QoL kérdőív eredménye két egymást követő évből, 25 beteg esetében pedig csak az egyik évből rendelkezünk adatokkal.

##### 4.3.1.1 AE-QoL összpontszám értékelése (nemenként, korcsoportonként és nemek és korcsoportonként)

Az AE-QoL összpontszám mediánja (25% és 75% percentilis) a három évben (2016-2018) együtt 20,6 (5,9; 36,8). Amennyiben minden betegnek csak az első kitöltött eredményét vettük alapul a medián pontszám 19,1 (3,7; 36,3) volt.

Ugyanez az érték 2016-ban 20,6 (2,9; 33,8), 2017-ben 22,1 (6,6; 36,8), 2018-ban 18,4 (5,9; 38,6) volt. Az egyes évek között statisztikailag nem volt szignifikáns különbség az AE-QoL összpontszámának tekintetében, kiugró értékek egyik évben sem mutatkoztak.

Azon 61 beteg adatait elemezve, akik mind a három vizsgált évben leadták a kérdőívet, szintén nem találtunk statisztikailag különbséget az egyes évek között. Az AE-QoL összpontszámok a következőképpen alakultak ebben a csoportban: 2016-ban 25,0 (5,9; 35,3), 2017-ben 26,5 (8,1; 36,8), 2018-ban 20,6 (5,9; 36,0).

Ezt követően különböző szempontok szerint bontottuk csoportokra a vizsgált betegpopulációt. Minden évben összehasonlítottuk a nők és férfiak AE-QoL összpontszámát. A 2017-es évben szignifikáns volt a különbség a két csoport között, a nők magasabb pontszámot értek el (tehát rosszabb életminőséget) ( $p=0,0039$ ), ez a tendencia megfigyelhető volt a másik két évben is. Ezt követően a populációt korcsoportok szerint is felosztottuk: az első csoportot a 18-40 év közöttiek, a második csoportot a 41-60 év közöttiek, a harmadik csoportot pedig a 60 év feletti adták. A legmagasabb pontszámot a második korcsoport érte el. Az 1. és 3., valamint a 2. és 3. korcsoport AE-QoL összpontszámai között szignifikáns különbség állt fenn ( $p=0,0104$  ill.  $p=0,0035$ ). Ez a tendencia évenkénti bontásban is megfigyelhető volt.

Ezután évenként, nemenkénti bontásban hasonlítottuk össze a különböző korcsoportokat a következőképpen: minden évben összehasonlítottuk adott nemből a különböző korcsoportokat, ill. adott évben ugyanazon korcsoportban levő nőket és férfiakat. A nők a férfiakkal összehasonlítva minden korcsoportban magasabb pontszámot értek el (kivéve 2016-ban a 60 év feletti korcsoportban), szignifikáns különbséget 2017-ben két korcsoportban tudtunk kimutatni (18-40 év között  $p=0,0330$ ; 41-60 év közötti korcsoportban  $p=0,0466$ ), de a tendencia a többi évben is megfigyelhető volt. Az egyes korcsoportokat összehasonlítva a nők esetében mindhárom évben a 60 év feletti korcsoport ért el jelentősen alacsonyabb összpontszámot az első és a második korcsoportéhoz képest, ez a férfiaknál nem volt megfigyelhető. Amennyiben mind a 125 betegnek csak egy kérdőívét elemeztük a nemek között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,0526$ ), a korcsoportok között a 18-40 és 60 év feletti ( $p=0,0041$ ) valamint a 41-60 és a 60 év feletti korcsoportok ( $p=0,0040$ ) között állt fent különbség. A nők korcsoport szerinti vizsgálatában az 1. és 3. ( $p=0,0032$ ) valamint a 2. és 3. csoport ( $p=0,0044$ ) között volt szignifikáns különbség. A férfiak esetében egyik csoport között sem állt fent szignifikáns különbség.

#### 4.3.1.2 A négy domén értékelése

Elemeztük a négy domén (Funkció, Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyen, Táplálkozás) évenkénti változását, itt nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes évek között. A legmagasabb pontszámot a betegek a Funkció és Fáradtság/Hangulat doménben érték el. Ezt követően a három évet együtt és külön-külön is vizsgálva összehasonlítottuk a különböző domének pontszámait a két nemben. Ennek során a domének pontszámaiban a nők magasabb pontszámot értek el, mint a férfiak. Azonban amennyiben mind a 125 betegnek csak egy kérdőívét elemeztük statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a domének pontszámaiban ( $p=0,1272$ ,  $p=0,3910$ ,  $p=0,0574$ ,  $p=0,1704$ ).

Mind a négy doménben a 60 év feletti korcsoport érte el a legalacsonyabb pontszámot, mely a Fáradtság/Hangulat domén kivételével összehasonlítva a 18-40 illetve a 41-60 év közötti korcsoporttal szignifikánsnak bizonyult (Funkció:  $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ; Fáradtság/Hangulat:  $p=0,2043$ ;  $p=1037$ ; Félelmek/Szégyen  $p=0,0069$ ;  $p=0,0082$ ; Táplálkozás  $p=0,0075$ ;  $p=0,0004$ ). A három évet külön-külön és együtt vizsgálva összehasonlítottuk a különböző domének pontszámait korcsoportonként is. A legmagasabb pontszámot mind a négy doménben a második korcsoport érte el (kivéve 2018-ban a Félelmek/Szégyen domént).

#### 4.3.1.3 AE-QoL összpontszám és a domének megoszlása az AE rohamszám alapján

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy mindhárom vizsgált évben szignifikáns gyenge pozitív korrelációt találtunk az AE-QoL teljes pontszám érték és az éves HAE rohamszám között. (2016-2018:  $r=0,47$ ; 2016:  $r=0,43$ ; 2017:  $r=0,51$ ; 2018  $r=0,47$ ,  $p$  mind a négy esetben  $<0,0001$ ). A négy domén és az összrohamszám között szintén minden évben pozitív korrelációt találtunk. A populációt az éves rohamszám alapján minden évben két csoportra osztottuk. Az egyik csoportba az adott évben az éves medián rohamszám alattiak, a másik csoportba pedig azok kerültek, akiknek az éves rohamszámuk az adott évben több volt, mint a medián rohamszám. Az eredményekből látszik, hogy mind az összpontszám, mind a domének pontszáma magasabb volt abban a csoportban, amelyiknek évente több rohama volt. A két csoport között az összpontszámok között, illetve az adott domének között szignifikáns különbség mutatkozott.

#### 4.3.1.4 AE-QoL összpontszám és az AE rohamszám elemzése azon betegek esetében akik kevés rohamszám ellenére rossz életminőségről, illetve akik sok rohamszám ellenére jó életminőségről számoltak be

Az AE-QoL összpontszám és az éves rohamszám közötti kapcsolatot vizsgálva felfigyeltünk arra, hogy a betegeknek van egy kisebb csoportja, akik jobb életminőség mellett magasabb rohamszámmal rendelkeznek, illetve egy olyan csoport is, akik igen rossz életminőséget jeleztek kevés rohamszám mellett. Az „A” csoportba kerültek ( $n=17$ ) azok, akiknek az AE-QoL pontszáma a 75 percentilis felett, de a rohamszám a medián ( $<5$  roham/év) alatt volt (ők voltak azok, akik a kevés rohamszám ellenére rossz életminőséget éltek meg), a „B” csoport tagjait ( $n=11$ ) pedig azok alkották, akiknek az AE-QoL pontszáma a medián alatt, de a rohamszám a 75 percentilis felett ( $>16$  roham/év) volt (ők voltak azok, akik a magas rohamszám ellenére jó életminőséggel rendelkeztek).

Mindkét csoport a Fáradtság/Hangulat („A” csoport:  $r=0,54$ ,  $p=0,0099$ ; „B” csoport:  $r=0,72$ ,  $p=0,0048$ ), Félelmek/Szégyen („A” csoport:  $r=0,55$ ,  $p=0,0077$ ; „B” csoport:  $r=0,54$ ,  $p=0,0467$ ) domén esetében mutatott pozitív korrelációt az összpontszámmal. A „B” csoportnál ez az összefüggés a Táplálkozás doménnél is kimutatható volt ( $r=0,7$ ;  $p=0,0057$ ).

#### 4.3.1.5 AE-QoL összpontszám és komplementparaméterek közötti korreláció

Vizsgálatunk során az AE-QoL kérdőívek kiértékelése után kapott teljes pontszám értékeket összehasonlítottuk a komplement laboratóriumi eredményekkel. Az AE-QoL összpontszám és a C4, C1-INH koncentráció szintek és a C1-INH funkcionális aktivitás között évenkénti bontásban nem találtunk szignifikáns összefüggést. A komplementparaméterek közül a C4

( $p < 0,0001$ ; Spearman  $r = -0,26$ ) és a C1-INH funkcionális aktivitás ( $p = 0,0002$ ; Spearman  $r = -0,22$ ) gyenge negatív korrelációt mutattak az éves összrohamszámmal.

### 4.3.2 C1-INH-AAE betegek

A 10 C1-INH-AAE beteg (5 nő, 5 férfi, min. életkor 49 év, max. 83 év; medián: 59 év) AE-QoL összpontszámának mediánja 30,89 pont volt (25% és 75% percentilis: 16,18; 54,41), rohamszámuk mediánja 0,5. A domének közül a legmagasabb pontszámot a Fáradtság/Hangulat (medián: 50) és a Félelmek/Szégyen doménban (37,5) érték el. Ezt követte a Táplálkozás (25), illetve a Funkció (6,25). Az éves rohamszám és az AE-QoL összpontszám között szignifikáns korreláció állt fenn ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,0001$ ). Az AE-QoL és a komplementértékek között itt sem találtunk összefüggést. A 10-ből 6 beteg rendelkezett valamilyen haematológiai alapbetegséggel.

Azon C1-INH-AAE-hiányos betegek, akiknek alapbetegsége volt, rosszabb életminőséget jeleztek (medián: 36,76 vs. 25), valamint a Fáradtság/Hangulat (55 vs. 25) és Félelmek/Szégyen (43,75 vs. 22,92) doménekben is jóval magasabb pontszámot értek el átlagosan, ezzel szemben a Funkció (0 vs. 28,1) és Táplálkozás (18,75 vs 25) domént az alapbetegség nélküliek ítélték rosszabbnak.

## 5 Következtetések

1. A C1-INH-HAE betegek körében a betegség diagnózisát megelőzően lényegesen több volt a légúti ödéma miatt bekövetkező fulladásos haláleset, mely ráirányítja a figyelmet a korai diagnózis fontosságára. A diagnosztizált betegeket így időben el tudjuk látni a HAE roham kezelésére alkalmas gyógyszerrel.
2. A C1-INH-AAE betegek körében magasabb, kb. 10%-os volt a UAE előfordulása az összrohamszámhoz viszonyítva, összehasonlítva a C1-INH-HAE-s betegeknél tapasztalt 4%-os előfordulással. A különbség szignifikáns volt.
3. A UAE első megjelenésétől a diagnózisig eltelt idő hosszabb volt a C1-INH-HAE-s betegek esetében, mint a C1-INH-AAE-s betegeknél.
4. Azon betegek esetében, akiknek az anamnézisében UAE szerepelt, szignifikánsan alacsonyabb volt a diagnóziskor mért funkcionális C1-INH aktivitási szintje.
5. A UAE rohamok gyakrabban jelentkeztek dohányzó betegeknél.
6. Az ACEI-t szedő, AE-s tüneteket mutató betegek több mint felében nem cserélték le az AE-t provokáló ACEI-t más hatásmechanizmusú antihipertenzív szerre. Ez arra utal, hogy az ACEI szedése és az AE megjelenése közti kapcsolatot az orvosok kevésbé ismerik.
7. Eredményeink alapján javasoltuk az ACEI-AAE-s betegek diagnosztikai algoritmusának módosítását az alábbiak szerint: az ACEI elhagyásával egyidőben teljesszerű komplementvizsgálat szükséges a C1-INH hiány megerősítésére vagy kizárására. Amennyiben a teljesszerű komplementvizsgálatok mintázata normális és az AE tekintetében negatív a családi anamnézis, kimondható az ACEI-AAE diagnózisa. Amennyiben a családi anamnézis az AE vonatkozásában pozitív, genetikai vizsgálatok szükségesek.
8. Bár az AE-QoL kérdőív 4 hetes időintervallumra validált. Vizsgálatunk bebizonyította, hogy az összpontszám jól korrelál az egész éves rohamszámmal, mely felveti, hogy az éves kontrollvizsgálatok során az AE-QoL kérdőívvel történő felmérés megfelelő a betegek életminőségének hosszútávú feltérképezésére. Érdemes lenne az AE-QoL kérdőív validálása egyéves időintervallumra.
9. Definiálható egy olyan kisszámú betegcsoport, akik a kevés rohamszám ellenére rossz életminőségről, illetve a magas rohamszám ellenére jó életminőségről számoltak be. Ebben a csoportban a Fáradtság/Hangulat és a Félelmek/Szégyen domének mutattak az AE-QoL összpontszámmal pozitív korrelációt. Ezen domének dominanciája igazolja, hogy a hosszú távú profilaxis indikálása során nemcsak a rohamok számának mennyiségi megléte, hanem a betegség életminőségre gyakorolt hatása is döntő fontosságú lehet. Az AE-QoL kérdőívek használata segítségünkre lehet az egyéni terápiás stratégia kialakításában és a hosszú távú profilaktikus kezelés indikálásában.
10. A legmagasabb AE-QoL összpontszámot (a legrosszabb életminőséget) a 18-60 év közöttiek érték el. Az életminőség változásra ez a munkaképes korosztály a legérzékenyebb.
11. Nem volt korreláció az AE-QoL összpontszám és a komplement paraméterek között. Tehát a komplement vizsgálatok eredményei nem alkalmasak az életminőség felmérésére.

## 6 Saját publikációk jegyzéke

### 6.1 Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. Balla, Z., Zsilinszky, Z., Pólai, Z., András, N., Kőhalmi, K. V., Csuka, D., Varga, L., & Farkas, H. (2021). The Importance of Complement Testing in Acquired Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(2), 947–955. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.052> **IF: 11,022**
2. Balla, Z., Ignác, B., Varga, L., Kőhalmi, K. V., & Farkas, H. (2021). How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clinical reviews in allergy & immunology*, 61(1), 50–59. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08850-9> **IF: 10,817**
3. Balla, Z., András, N., Pólai, Z., Visy, B., Czaller, I., Temesszentandrás, G., Csuka, D., Varga, L., Farkas, H. (2021). The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Clinical and Translational Allergy*. DOI: 10.1002/ct2.12083 **IF: 5,871**

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: **27,71**

### 6.2 Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

Pólai, Z., Balla, Z., András, N., Kőhalmi, K. V., Temesszentandrás, G., Benedek, S., Varga, L., & Farkas, H. (2021). A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Journal of internal medicine*, 289(4), 547–558. <https://doi.org/10.1111/joim.13182> **IF: 13,068**