

Hereditær angioneurotikus ödéma: egy ismert, ritka betegség

Moldovan Dumitru¹, Mihály Enikő²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 4.sz. Belgyógyászati Klinika, ²Romániai Hereditær Angioedema Hálózat

Angioedemul ereditar:o imunodeficiență primară bine definită

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală rară mediată genetic, caracterizată prin deficiența genetică cantitativă sau calitativă a C1-inhibitor esterazei (C1-INH) cauzată de diferite mutații în gena anormală a C1-inhibitor-esterazei de pe cromozomul 11. Simptomele includ tumefieri cutanate recurente, atacuri abdominale și laringiene. Simptomele abdominale pot mima apendicită acută sau alte urgențe chirurgicale. Edemul laringian este responsabil al decesului la 20-30% din cazurile netratate. Recunoașterea acestei boli este imperativă, la fel ca disponibilitatea medicației adecvate, deoarece această formă de angioedem nu răspunde la antihistaminice, corticosteroizi sau adrenalină.

Cuvinte cheie: angioedem ereditar, deficiență de C1-INH, management

Hereditary Angioedema a rather well-defined, rare disease entity

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetically mediated disease, associated with quantitative or qualitative genetic deficiency of C1-esterase inhibitor (C1-INH) caused by different point mutations within an abnormal C1-INH gene on chromosome 11. Symptoms include recurrent skin swellings, abdominal and laryngeal attacks. Abdominal symptoms can easily be mistaken for appendicitis or other surgical emergencies. Laryngeal edema is responsible for death in 20-30% of untreated cases. The recognition of this disorder is imperative as well as the availability of the right medication, since this kind of angioedema does not respond to antihistamines, corticosteroids or epinephrine.

Keywords: hereditary angioedema, C1-INH deficiency, management.

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 83-86

www.orvtudert.ro

A hereditær angioneurotikus ödéma (HANO) egy ritka, de potenciálisan életet veszélyeztető, örökletes betegség, amit a C1 inhibitor fehérje csökkent szintje vagy abnormalis funkciója okoz [10]. Az angioödéma első teljes klinikai leírását 1882-ben Heinrich Quincke közölte [18]. 1888-ban Sir William Osler írta le a betegség klinikai tüneteit, és megfigyelései alapján a kórképet az angioneurotikus ödéma örökletes formájának nevezte [16]. A betegség 20-30 %-os mortalitása a diagnosztikai tévedésekkel és a megfelelő kezelés elmaradásával magyarázható [1, 8].

Epidemiológia és etiológia

A reális prevalenciát nehéz meghatározni, a betegség előfordulása irodalmi adatok szerint 1/10000 és 1/50000 között van. Genetikailag meghatározott betegség. A C1 inhibitor (C-INH) génje a 11-es kromoszómán az 1,2-q13 szubregióban helyezkedik el [19]. Több mutáció ismert, az öröklődés menet autoszomális domináns, inkomplett penetrációval. Ha az egyik szülő HANO-ban szenved, a születendő gyermeknek (nemétől függetlenül) 50% az esélye, hogy örökli a betegséget [13]. A családi anamnézis hiánya nem zárja ki a betegséget, mivel az esetek 25%-ban spontán mutáció jön létre, ami öröklődik [9, 19].

Klinikai tünetek

A HANO-ra jellemző a visszatérő, rohamokban jelentkező ödéma, ami a bőrön, a légutak vagy a tápcsatorna nyálkahártyáin jelenik meg. A szubkután ödémák leggyakrabban a végtagokra, az arcra, a nyakra, a törzsre, a gluteális tájékra és a nemi szervekre lokalizálódnak. Az ödémák aszim-

metrikusak, néhány óra alatt alakulnak ki. A bőr sápadt, nem viszket és nem fájdalmas (1. ábra) [4]. Nem társul urticariával [19], de az esetek 30%-ban az ödémát megelőzheti az erythema marginatum [8, 19]. Az urticaria jelenléte más diagnózis keresésére kötelez.

A tápcsatorna nyálkahártyára lokalizálódó ödéma görcsös hasi fájdalmat okoz ami gyakran összetéveszthető az akut hasi kórképekkel és fölösleges műtéti beavatkozáshoz vezet. A tünetek néhány óra alatt fokozatosan alakulnak ki és 2-3 nap alatt szűnnek meg. Jellemző tünet a hányinger, hányás, vizes hasmenés amelyek a nagyfokú folyadékvesztés miatt hypovolaemiás sokkot idézhetnek elő [4, 9]. A rohamok alatt végzett hasi ultrahang vizsgálat során megfigyelhető az ödémás, megvastagodott bélfal, a szabad hasúri folyadék és az akut hepatitis képéhez hasonló májszerkezet [9].

A laringeális lokalizáció ritkább, mint más angioödémák esetében, de súlyosabb. A 25-30%-os mortalitás oka a megfelelő kezelés hiányában bekövetkező fatális légúti obstrukció. A HANO-s betegek ugyanis nem reagálnak kortikoszteroidokra, antihisztaminikumra és adrenalinra [4].

A tünetek az esetek 50 %-ában gyermekkorban, illetve fiatal felnőttkorban kezdődnek. Egy évesnél fiatalabb betegeknél is megjelenhet görcsös hasi fájdalom és ritkán angioödéma. A laringeális tünetek ritkán jelennek meg 3 éves kor alatt, általában később kezdődnek mint a többi tünetek [5]. Az időskori megjelenés főleg a szerzett angioödémára jellemző. Az ödéma okozta tünetek rohamszerűek, megjelenésük gyakorisága változó, lehet hetente, havonta 1-2 alkalommal, de előfordulhat, hogy évekig nem jelentkeznek. Serdülőkorban gyakrabban jelentkeznek míg időskorban a rohamok ritkábbak.

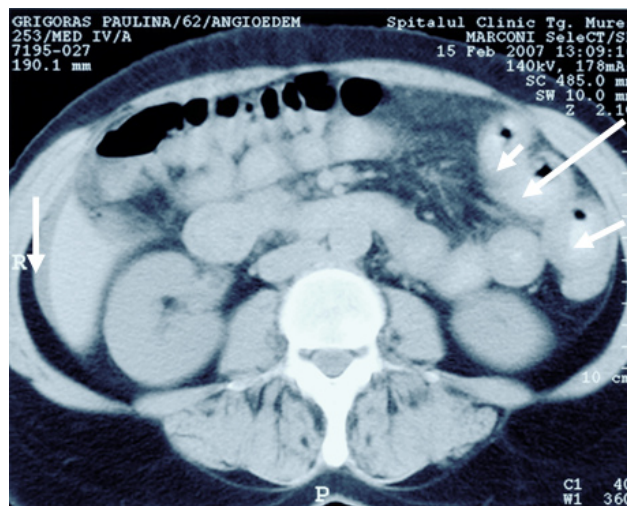
A tüneteket kiválthatják: mechanikai trauma, fertőzések, ACE gátlók, ösztrogén tartalmú fogamzásgátlók [2], fogászati beavatkozások, endoszkópiás beavatkozások a tápcsatornán vagy a légutakon, komoly lelki trauma, menstruáció, hétköznapi dolgok (gépírás, kerti munka, lovaglás, tompa ütés, nemi aktus). Sok esetben a kiváltó tényező nem ismert [1].

Dr. Moldovan Dumitru

Marosvásárhely – Târgu Mureș, str. Sintana 11/a
e-mail: moldovan.dumitru@gmail.com



1. ábra. Kézen megjelenő ödéma



2. ábra. Hasi komputertomográfia roham alatt: megvastagodott ödémás bífal beszűkült bélumennel, perihepatikus folyadékgyülemmel

Betegség kórélettana

A C1-észteráz-inhibitor fehérje fő funkciója a komplement rendszer szabályozása, de ugyanakkor gátló hatása van az egymással szoros kapcsolatban álló alvadási, fibrinolitikus és kinin rendszerekre.

A C1 inhibitor deficiencia miatt a komplement klasszikus útjának autoaktivációja jön létre, amelynek eredményeképpen, consumptiós mechanizmus által, csökken a plazma C2 és C4 szintje. A kontrollálatlan komplement aktiválódás során keletkezett C2 fragmentumok vazoaktív, kininszerű (C2 kinin) mediátorok felszabadulását váltják ki.

Másfelől, ha szövethárosodás jön létre, a Hageman-faktor hatására a prekallikreimból kallikrein, a nagy molekulatömegű kininogénből kallikrein hatására bradikinin szabadul fel. A HANO mediátorai a bradikinin és a C2 kinin. A hisztamin nem vesz részt a folyamatban [10]. A bradikinin vasodilatációt és érpermeabilitás fokozódást okoz, ennek következtében az intravascularis térből folyadék áramlik az extravascularis térbe ödémát okozva. A bradikinin szintje magas az ACE gátlók által okozott angioödémában is, ez az oka ellenjavallatuknak HANO-ban [19].

A génhiba következtében a betegségnek két formája alakulhat ki. A HANO I-es típusában a hibás allélről nem képződik fehérje így a C1-INH szérumkoncentráció alacsony, míg a II-es típusban a C1 INH koncentráció normális vagy

kórosan emelkedett de nem funkcionális [7]. Az utóbbi években írták le a HANO III-as típusát, amely csak nőknél jelenik meg, a tüneteket az endogén vagy exogén ösztrogén szint növekedése váltja ki, a C1-INH szint normális. A genetikai hiba a XII-es, Hageman-faktor génjeiben van, de a pontos patomechanizmus még nem ismert [5].

Az angioödémák szerzett formája a C1-INH deficienciák 10%-át teszi ki. Ez idősebb korban jelenik meg, a családi anamnézis negatív. Két típusát különítjük el. Az I-es típus autoimmun, fertőző, lymphoproliferatív vagy daganatos betegségekhez társul, míg a II-es típus kialakulásában a C1-INH elleni autoantitestek játszanak szerepet. A klinikai tünetek mindkét formában azonosak. A szerzett C1-INH hiányban a csökkent C4 és C1-INH koncentráció mellett, a C1q is alacsony, amely differenciáldiagnosztikai jelentőségű az örökletes és szerzett forma elkülönítésében, mivel a HANO-ban ez az érték normális [2].

Diagnózis

A HANO gyanúja felmerül és szükséges a C1-INH koncentráció és funkció meghatározása, ha a tünetekre jellemző [12]:

1. táblázat. A szérum komplementfaktorainak változásai a hereditér és szerzett angioödéma különböző típusaiban.

Angioödéma	C1-INH aktivitás	C1-INH koncentráció	C1q	C4	Okai
HANO	↓	↓	N	↓	Csökkent a C-1INH termelődés
I típus	↓	N	N	↓	Működésképtelen C1-INH
II. típus	N	N	N	N	-
Szerzett					
I típus	↓	↓	↓	↓	C1-INH fokozott felhasználódása
II típus	↓	N	↓	↓	C1-INH elleni antitestek termelődnek

- *Angioedema*
 - visszatérő
 - 24 óránál hosszabb időtartam
 - nem viszket
 - nem válaszol antihisztaminikum kezelésre
- *Nem társul urticariával*
- *Serpiginous rush*
- *Hasi fájdalom*
 - visszatérő
 - görcsös
- *Pozitív családi anamnézis*
- *Alacsony C4*

A C4 a tünetmentes periódusban is csak az esetek 2%-ában normális.

Kezelés

Fontos hangsúlyozni, hogy a minden típusú angioedema kezeléseként szokásosan alkalmazott adrenalin, kortikoszteroidok és antihisztaminikumok hatástalanok HANO-ban. Az akut laringeális és hasi roham megfelelő kezelése a plasmából kivont C1-INH koncentrátum [6, 18]. Az 500-1000 E intravénásan beadott koncentrátum megszünteti a tüneteket. Ha nem elégséges, 20-30 perc után megismételhető. Ha a C1-INH koncentrátum nem elérhető friss fagyasztott plazma [6], tranexámsav [11] vagy anabolikus szteroidok adhatók. Az oki kezelés mellett szükséges lehet tüneti kezelésre is: fájdalomcsillapítás (súlyos hasi fájdalom esetén), folyadékpótlás (hipotenzió). Progreddiál gégeödéma esetén az orotrachealis intubáció vagy a tracheotomia a megfelelő kezelés.

Rövid távú profilaxis

Ha a beteg sebészeti beavatkozás előtt áll (fogászati, endoszkópiás beavatkozások a fej, nyak területén), ami akut rohamot válthat ki, premedikáció indokolt C1-INH koncentrátummal. Ha a C1-INH nem elérhető, a beavatkozások előtt 4-5 nappal emelt dózisu antifibrinolitikus szerek vagy anabolikus szteroidok adhatók [3, 11, 13].

Hosszú távú profilaxis akkor javasolt tranexámsavval vagy anabolikus szteroidokkal, ha a betegnek már volt életveszélyes állapotot előidéző oedemás rohama, illetve ha a tünetek gyakran jelentkeznek. Az antifibrinolitikus szerek kevésbé hatékonyak mint az anabolikus szteroidok [19], ezért inkább csak gyermekeknél és terheseknél javasoltak, ahol az anabolikus szteroidok ellenjaváltak. Anabolikus szteroidok mellékhatásai: hirsutizmus, virilizáció, hepatocellularis carcinoma, a májfunkciós próbák megváltozása, aterogenezis, növekedési zavar. A napi 200 mg-nál kisebb dózisonál a mellékhatások minimálisak ezért mindig a legkisebb hatékony dózist alkalmazzuk, mert így csökkenthetők a nemkívánt mellékhatások [19].

A HANO elsődleges profilaxisa a provokáló tényezők (fertőzések kezelése, orális fogamzásgátlók, ACE inhibitorok kerülése) kikerülését feltételezi. A profilaxis része az a javaslat is, hogy a beteg rendelkezésére álljon (a saját hűtőszekrényében) egy C1-INH koncentrátum, valamint rendelkezzen egy kár-

tyával vagy figyelmeztető karkötővel, megfelelő oktatást/felvilágosítást kapjon a gyógyszerek használatáról. Fontos, hogy megértse a betegség jellegét és lehetséges szövődményeit (beleértve, hogy a hasi panaszok könnyen összetéveszthetők a sebészeti akut has tüneteivel) [12].

A hepatitis B ellenes védőoltás kötelező azoknál a betegeknél akik bármilyen plazma kivonatos kezelésben részesülnek.

Új terápiás kezelési lehetőségek

Az Icatibant egy szintetikus bradykinin-2-receptor antagonist, amelynek előnye, hogy szubkután és intravénásan is adagolható. Ez a gyógyszer már kereskedelmi forgalomban van. További két, új gyógyszer III. fázisú klinikai tesztelés alatt áll. A rekombináns humán C1-inhibitor transzgénikus nyulak tejéből állítják elő [15], előnye, hogy olcsóbb és kisebb a vírusos vagy prion fertőzés veszélye, mint a piacon létező plazmakivonatoknak, de hátránya a rövid felezési idő. A DX88 egy rekombináns fehérje, ami a C1 inhibitorhoz hasonlóan gátolja a plazma kallikreint [14].

A MOGYE és SOTE együttműködése a HANO-s betegek ellátásában

Románia nagyon lemaradt a C1-INH hiányos betegek ellátásában más országok mögött. Mivel a betegség ritka, nem ismert a családorvosok, de még a szakorvosok körében sem. Hiányzik a HANO laboratóriumi diagnosztizáláshoz szükséges complement labor, nincs HANO központ és nemzeti HANO regiszter sem. Semmilyen kezelés nem áll a betegek rendelkezésére.

2005-ben elkezdtük az együttműködést a Semmelweis Egyetemmel. Résztvettünk két HANO továbbképzőn Budapesten, ismeretterjesztés céljából az elmúlt két évben szerveztünk 3 workshopot a magyar szakemberek részvételével, számos előadást tartottunk a Romániai Allergológia és Klinikai Immunológia Társaság, gyermekgyógyászat, bőrgyógyászat és belgyógyászat konferenciákon. Kiadtunk két cikket és létrehoztunk egy internetes oldalt (www.haenet.ro). Nemrég létrehoztuk a romániai HANO Network Alapítványt, amely próbálja a betegeket feltérképezni. Az együttműködés eredményeképpen 2009-ben 53 betegünknek van laboratóriumi diagnóza, 27 beteget a Budapesti III. sz. Belgyógyászati Klinika laboratóriumában diagnosztizáltak. 19 család van nyilvántartásunkban, 7 beteg II. típusú C1-INH, 46 beteg I. típusú C1-INH hiányban szenved. A felsorolt eredmények mellett még rengeteg tennivaló van: az elkövetkező években szeretnénk létrehozni egy HANO központot, egy standardizált complement labort, HANO regisztert, és életmentő gyógyszert bejegyeztetni.

Irodalom

1. Agostoni A., Cicardi M. – *Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients*. Medicine (Baltimore) 1992, 71:206-215.
2. Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K. E. et al. – *Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop*

- and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114:S51-131.
3. Birgeson L. – *Tranxemic acid in the treatment of hereditary angioedema* {letter}, *Am J Med* 1991, 91:102.
 4. Bork K., Meng G., Staubach P. et al. – *Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course*, *Am J Med*, 2006, 119:267-274.
 5. Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al. – *Hereditary angioedema: a current state-of the art review*. VII. Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:Suppl 2: S30-S40.
 6. Brackertz D., Kueppers F. – *Hereditary angioneurotic oedema*, *Lancet* 1973, 2:680.
 7. Donaldson V.H. – *C1 inhibitor in hereditary angioneurotic edema: Type I and II.*, *Boehring Inst Mitt* 1989, 84: 151-160.
 8. Farkas H., Harmat G., Fay A. et al. – *Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema*, *Acta Derm Venereol*, 2001, 81:376 -377.
 9. Farkas H., Harmat G., Kaposi N.P. et al. – *Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema*, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13:1225-1230.
 10. Farkas H. – *A Hereditær angioneurotikus oedema patomechanizmusa és kiváltásában szerepet játszó provokáló tényezők*, *Magyar Immunológia* 2002, 86:5-11.
 11. Frank M.M., Sergent J.S., Kane M.A. et al. – *Epsilon amino-caproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study*, *N Engl J Med*, 1972, 286:808-812.
 12. Gompels M.M., Lock R.J., Abinun M. et al. – *C1 inhibitor deficiency: consensus document*, *Clin Exp Immunol.*, 2005, 139:379-394.
 13. Moldovan D. – *Angioedemul ereditar: de la un caz la o rețea națională*, *Revista Medic.ro*, 2007, 31: 85-88.
 14. Moldovan D. – *Angioedemul ereditar: o afecțiune cu potențial letal*, *Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică*, 2005, 85:12-17.
 15. Nuijens J., Van Doorn M., Van Dam T. et al. – *A phase I study of recombinant human C1-INH in asymptomatic patients with hereditary angioedema-HAE*. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:1315-1316 [abstract].
 16. Osler W. – *Hereditary angio-neurotic oedema*. *Am J Med Sci*, 1888, 95:362-367.
 17. Pickering R.J., Good R.A., Kelly J.R. – *Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of two patients with fresh frozen plasma*, *Lancet*, 1969, 1:326-330.
 18. Quincke H.I. – *Über akutes umschriebenes Hautodem [About an acute described skin edema]*. *Monatshe Prakt Dermatol*, 1882, 1:129-131.
 19. Zingale L.C., Beltrami L., Zanichellia A. et al. – *Angioedema without urticaria: a large clinical survey*, *CMAJ*. 2006, 175:1065-1070.