

Hereditær angioödéma (HANO/HAE)

FARKAS HENRIETTE

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika,
Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Budapest

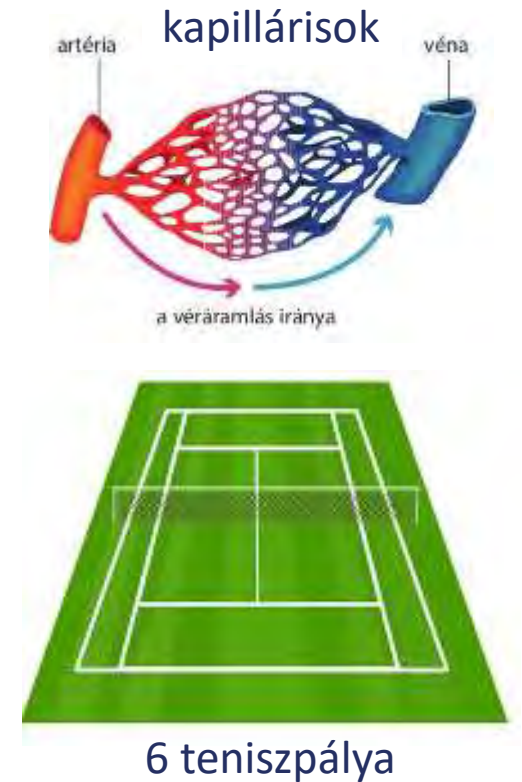


SEMMELWEIS
UNIVERSITY 1769

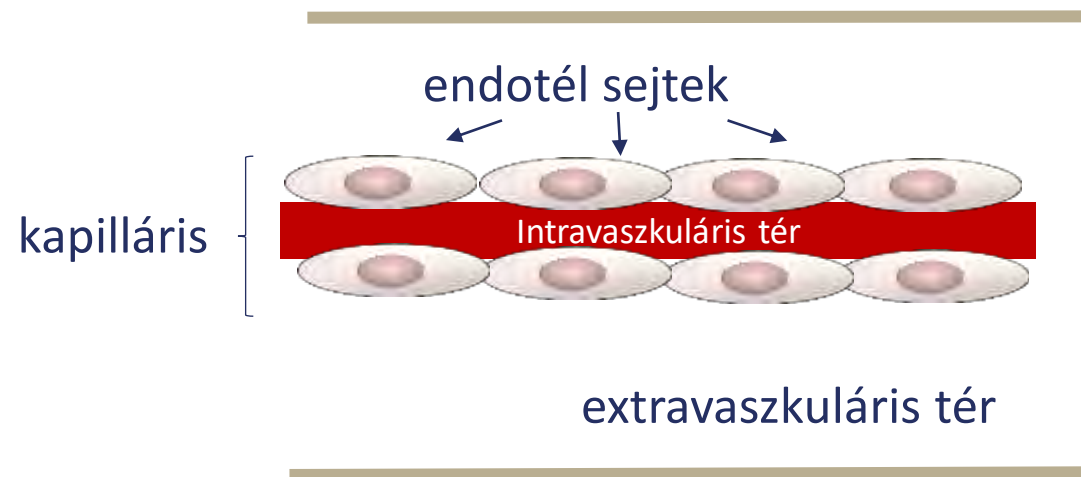
Angioödéma



- hirtelen fellépő
- visszatérően jelentkező
- 3-5 nap alatt spontán is regredáló,
- szubkután és/vagy szubmukózus szövetekre lokalizálódó
- vazoaktív mediátorok felszabadulása miatt kialakuló, **fokozott kapilláris vaszkuláris permeabilitás** következtében létrejövő duzzanat



Kapillárisok – Angioödéma





Hasonló tünetek, különböző etiológia

Darázsméreg allergia



ACEI okozta angioödéma



Hereditár angioödéma (HAE)



Angioödéma klasszifikációja

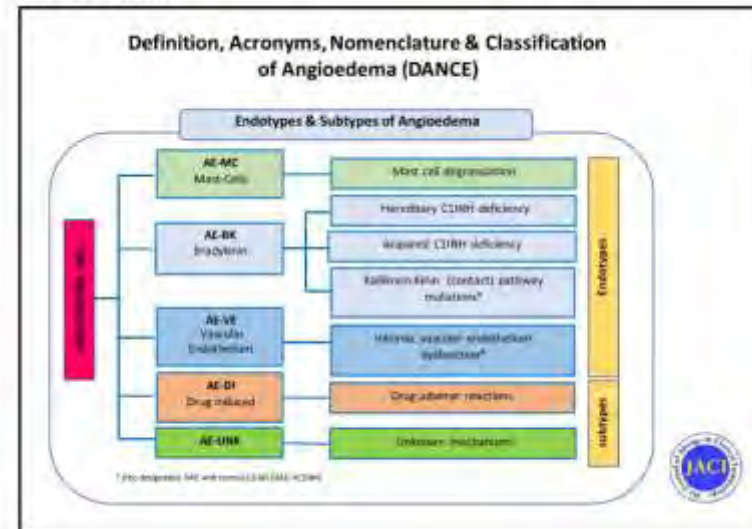


Anaphylaxis, drug allergy, urticaria, and angioedema

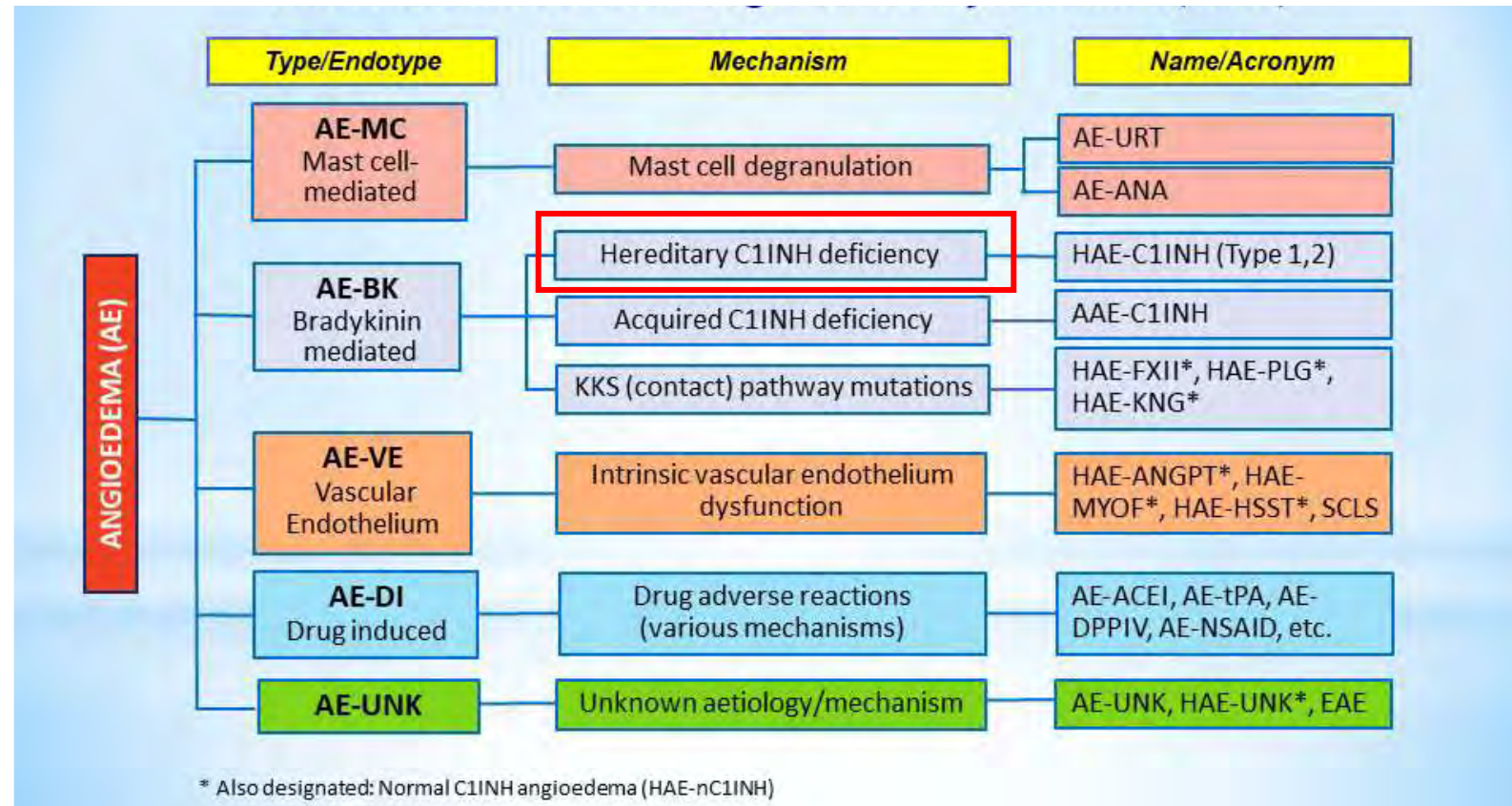
Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus

Avner Reshef, MD, Thomas Buttgeit, MD, Stephan D. Betschel, MD, Teresa Caballero, MD, PhD, Henriette Farkas, MD, PhD, DSc, Anette S. Grunmach, MD, PhD, et al

GRAPHICAL ABSTRACT



Angioödéma klasszifikációja



HAE-C1INH
HAE-FXII
HAE-PLG
HAE-ANGPT
HAE-KNG
HAE-MYOF
HAE- HSST

SERPING1 gén
12-es Faktor gén
Plasminogen gén
Angiopoietin1 gén
Kininogen1 gén
Myoferlin gén
Heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gén

HAE-C1INH

- **ritka**, autoszomális domináns öröklődésű kórkép

HAE-C1INH: C1 inhibitor hiány következtében kialakuló örökletes angioödéma

Ritka kórképek jellemzői

- előfordulási gyakoriság kisebb, mint 1/2000
- 6000-8000 féle ritka betegséget azonosítottak
- 50-75%-a gyermekeket érint
- betegek 30%-a meghal ötéves kor előtt
- ritka betegségek 80%-a genetikai eredetű



Miért fontos a HAE ismerete?



ritka betegség– az orvosok nem ismerik



tünetek hasonlóak más betegségekhez

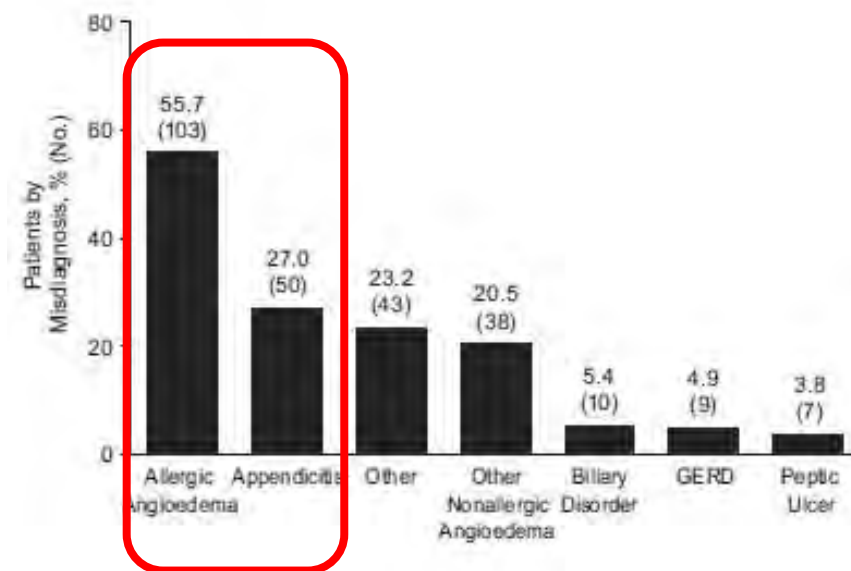


speciális laboratóriumi vizsgálatot és kezelést igényel

Téves diagnózisok



- A betegek 44.3% számol be 1 vagy több téves diagnózisról
- A betegek gyakran esnek át szükségtelen sebészi vagy endoszkópos beavatkozásokon
- Leggyakoribb téves diagnózis: allergiás kórkép, appendicitis

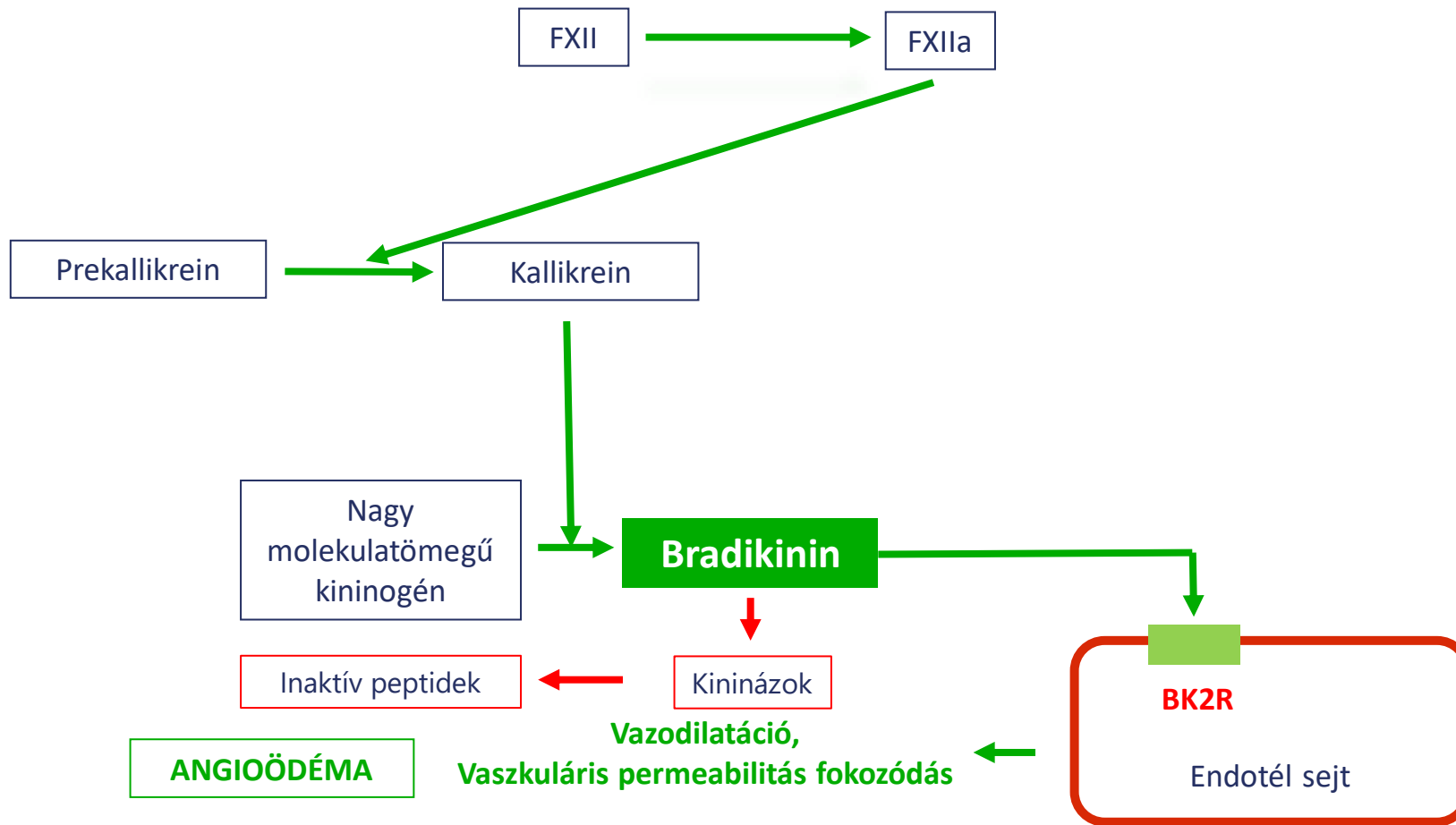


HAE-C1INH

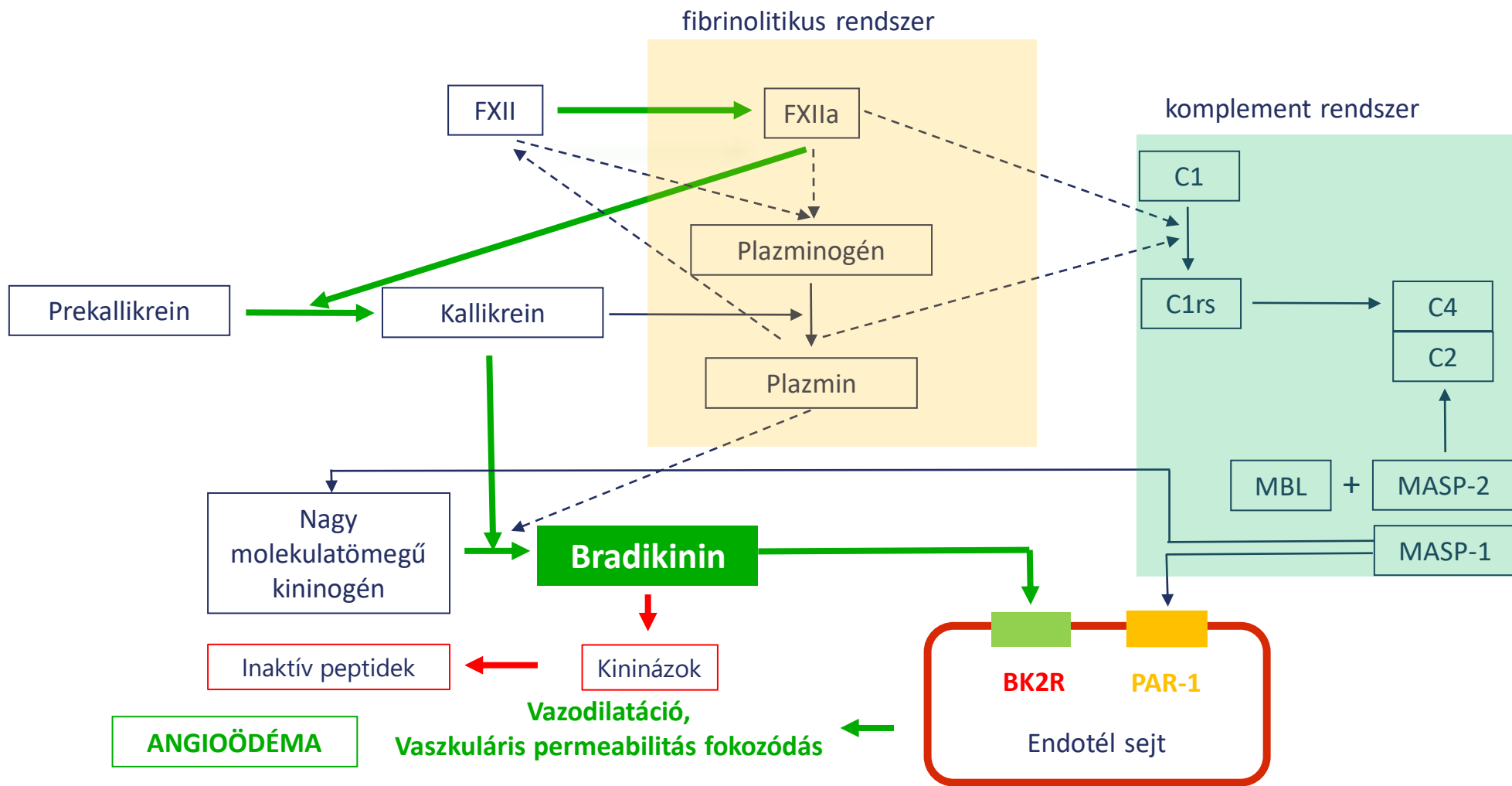
- **ritka**, autoszomális domináns öröklődésű kórkép
- előfordulási gyakorisága: 1 : 50 000
- *C1 inhibitor* kódoló *SERPING1* génben kb 800 variánst írtak le
- következmény: csökkent mennyiségű vagy diszfunkcionális C1INH
- visszatérő szubkután és szubmukózus ödémás epizódok jellemzik, csalánkiütés nem kíséri
- **bradikinin mediálta angioödémák csoportjába tartozik**

HAE-C1INH: C1 inhibitor hiány következtében kialakuló örökletes angioödéma

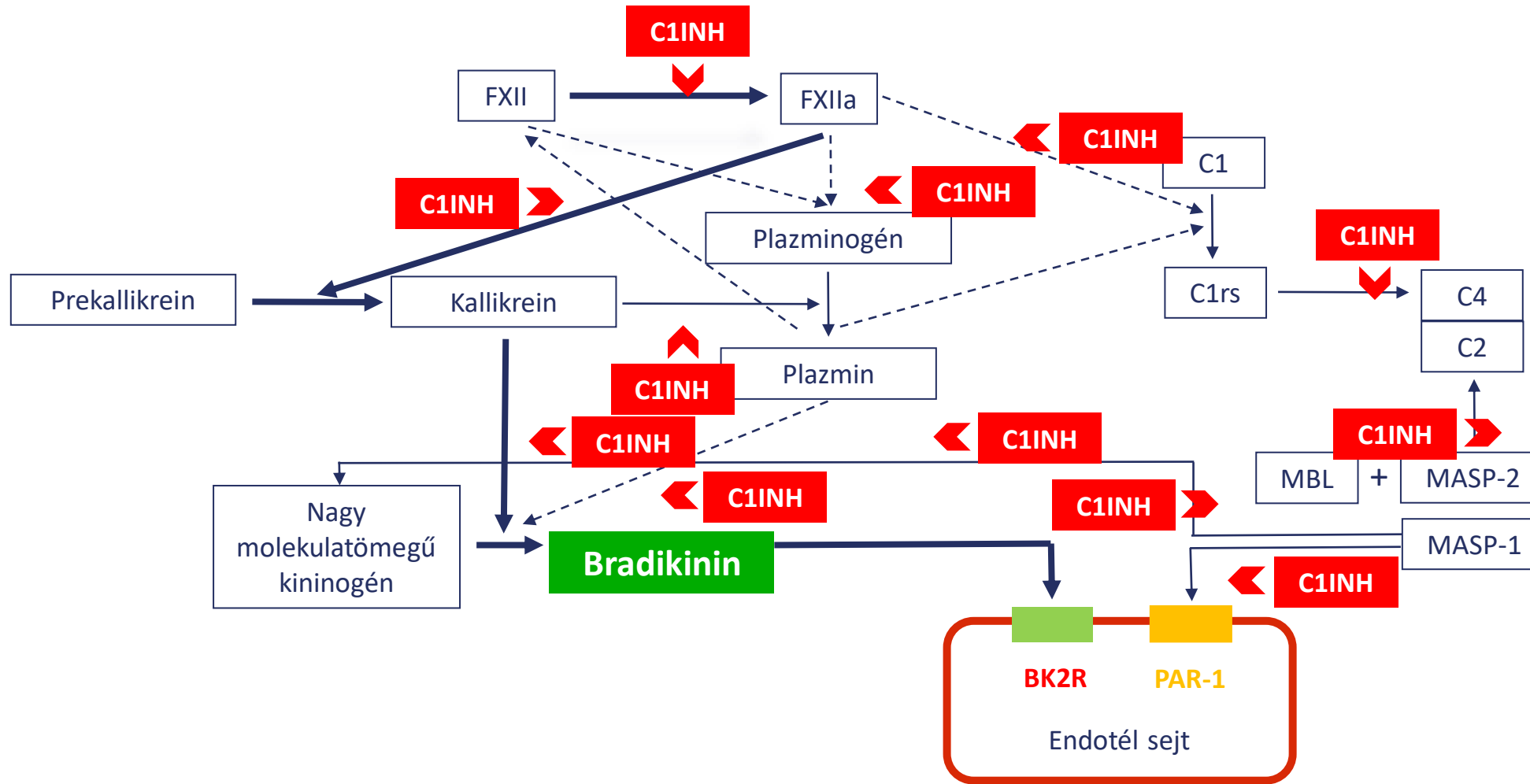
Kallikrein-kinin rendszer – bradikinin képződés



Kallikrein-kinin rendszer – bradikinin képződés

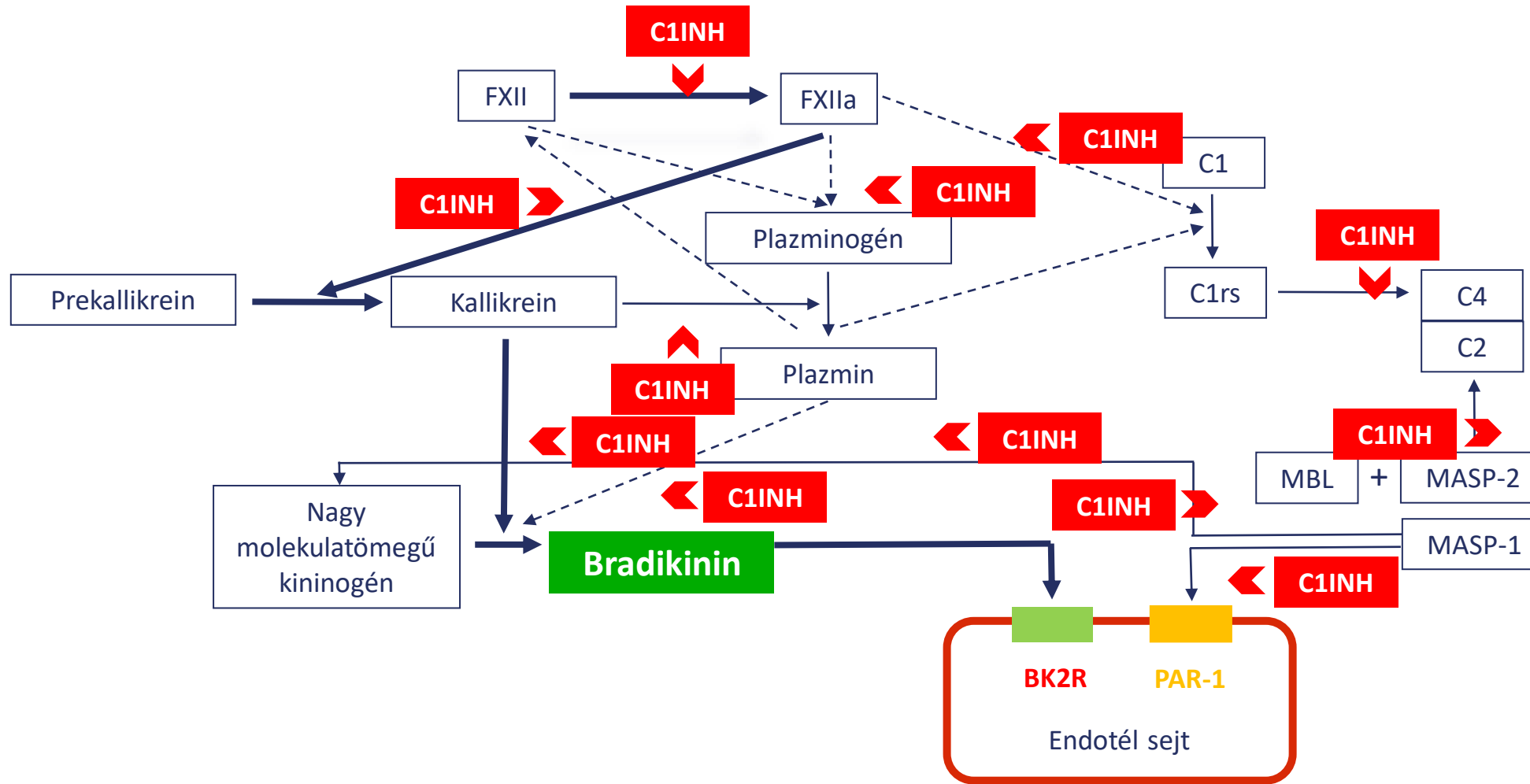


C1 inhibitor szabályozó fehérje



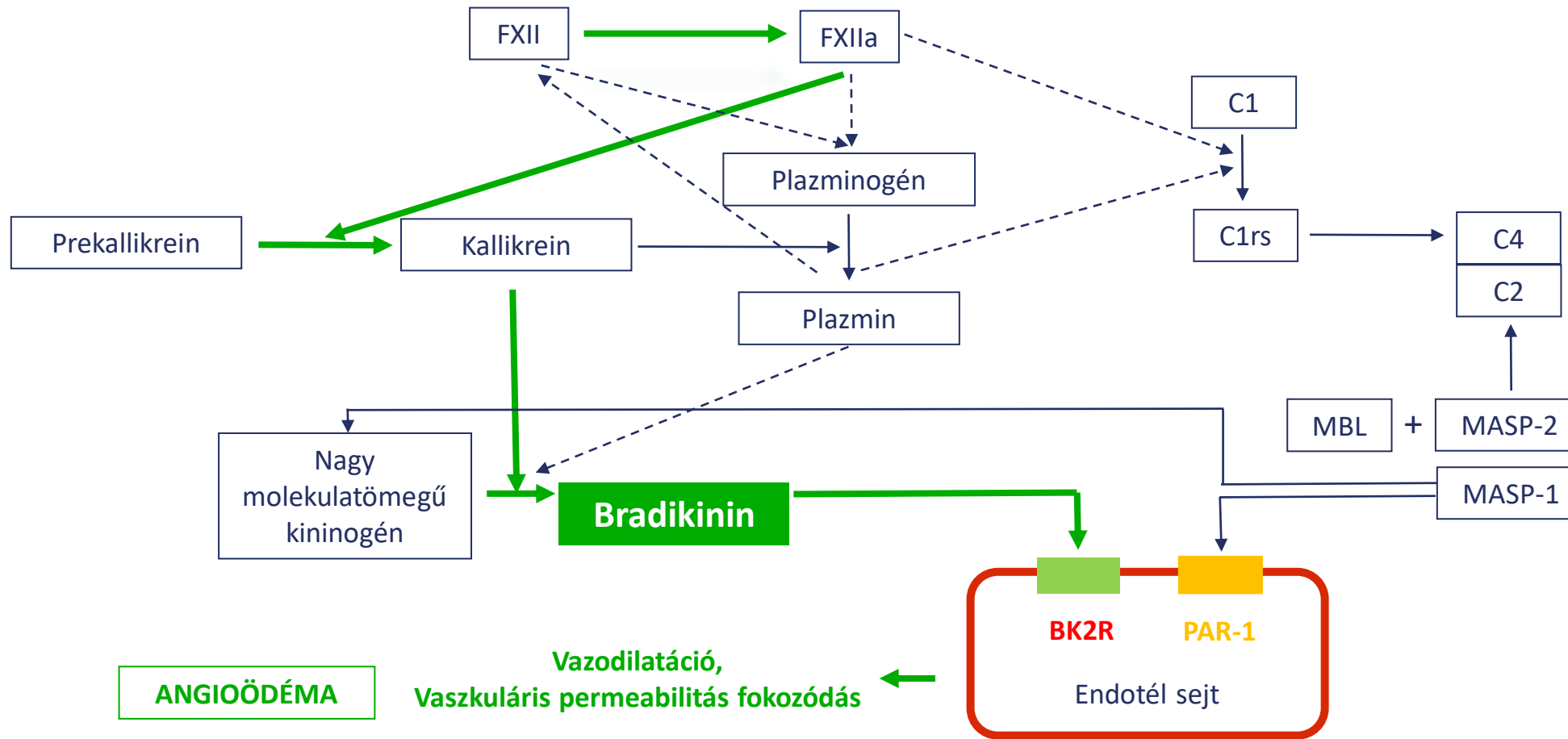
C1INH: C1 inhibitor

HAE-C1INH patomechanizmusa



C1INH: C1 inhibitor

HAE-C1INH patomechanizmusa



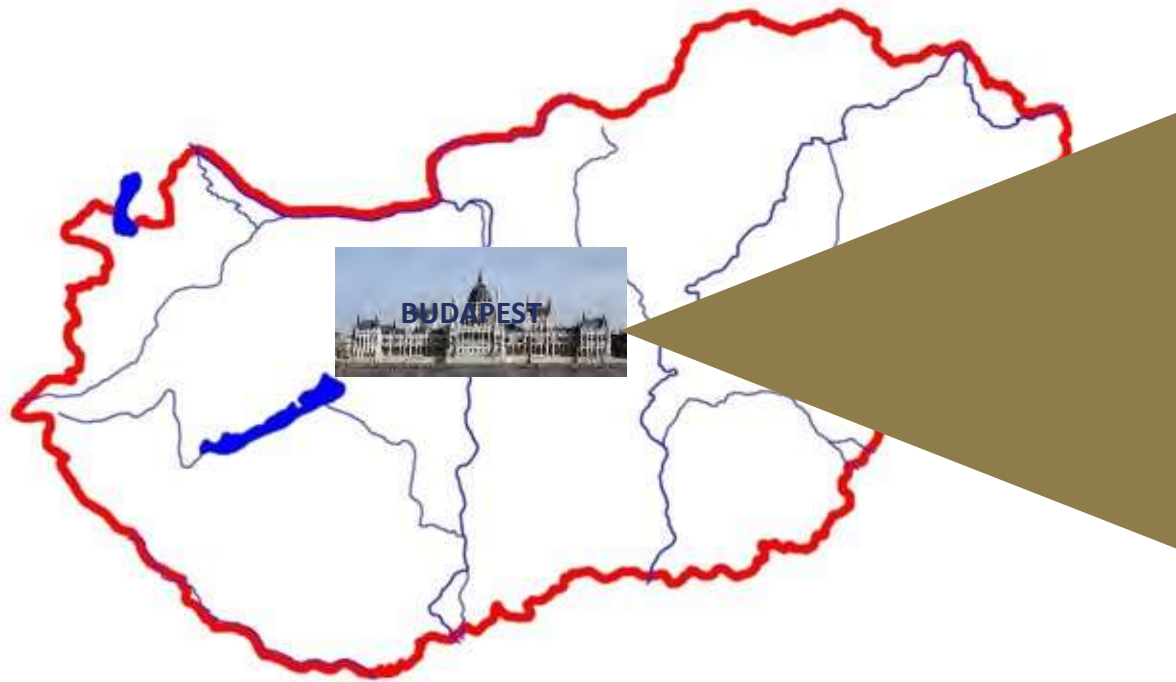
Angioödéma Központ

Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ

Semmelweis Egyetem

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

224 HAE beteg



Betegek ellátása

- Diagnózis
- Betegoktatás
- Kezelés
- Nyomon követés

HAE betegek ellátása

- **Diagnózis**
 - Betegoktatás
 - Kezelés
 - Nyomon követés
- **klinikai tünetek**
 - komplement teszt
 - genetikai teszt
 - családi anamnézis

KLINIKAI TÜNETEK



Szubkután ödéma



Szubkután ödéma – genitália



Erythema marginatum / prodromális tünet



Szubmukózus ödéma – felső légút

Diszfágia

Gombócérzés

Rekedtség

Stridor

Légszomj

Afónia



Szubmukózus ödéma – bélrendszer

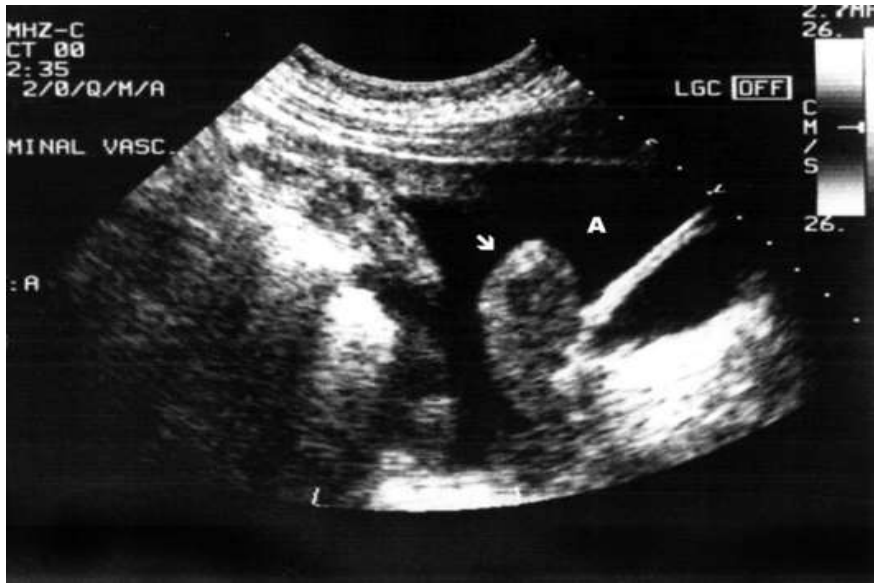
- Görcsös hasi fájdalom
- Hányinger és hányás
- Roham utáni vizes hasmenés
- Keringési összeomlás (hipovolémia következménye)

Akut hasi katasztrófa képét utánozhatja

Appendicitis acuta a leggyakoribb téves diagnózis

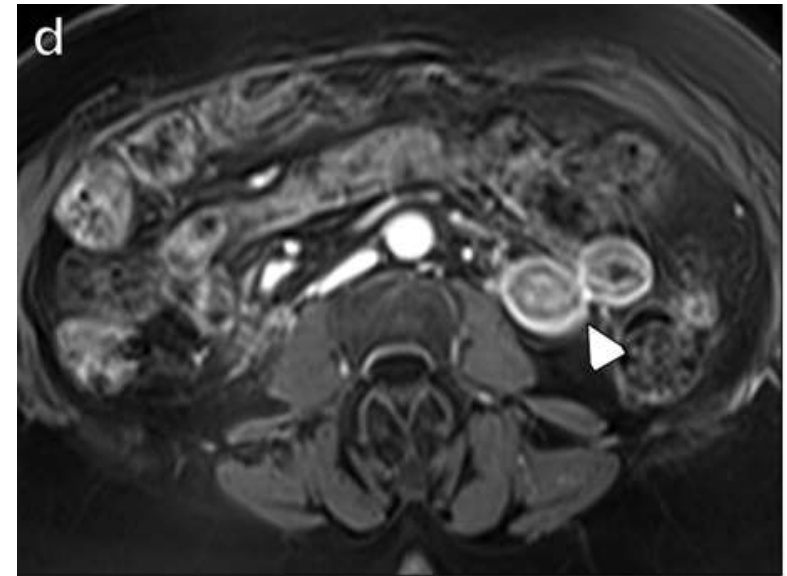
Szubmukózus ödéma – bélrendszer

hasi UH és/vagy CT/MRI

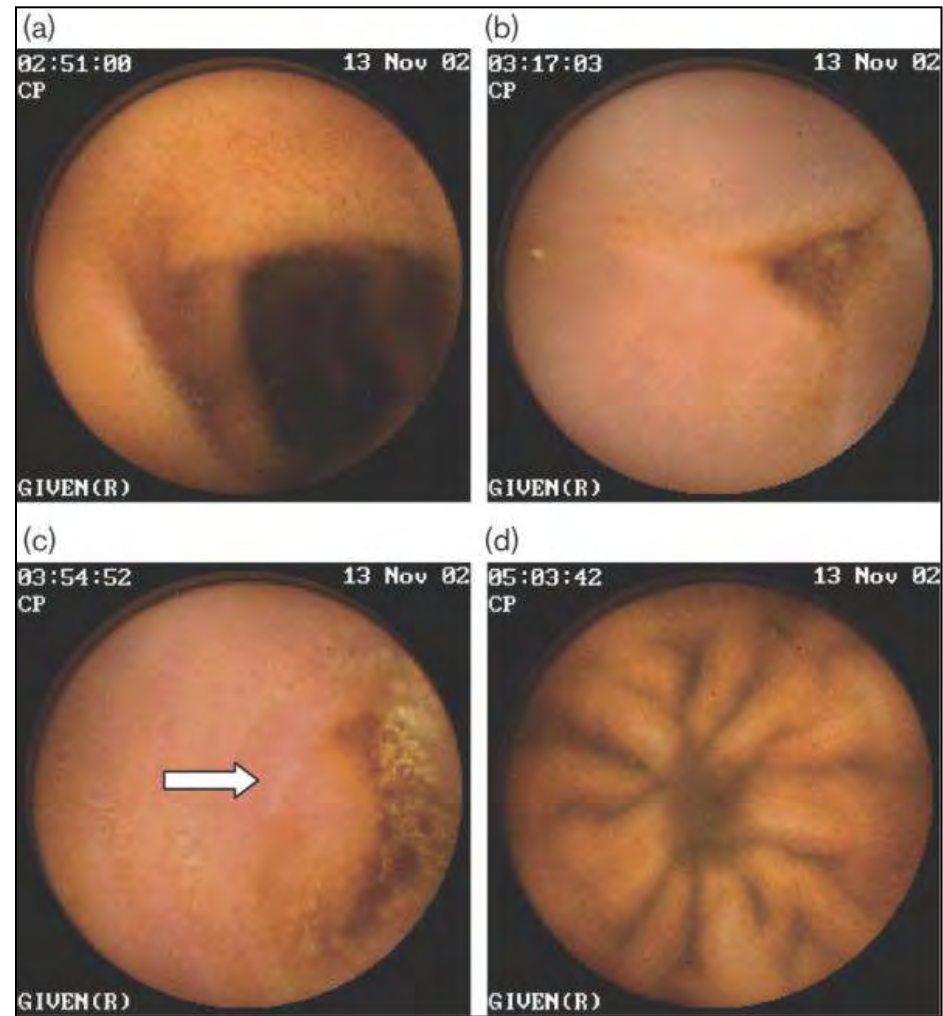


nyílak: bélfal ödéma

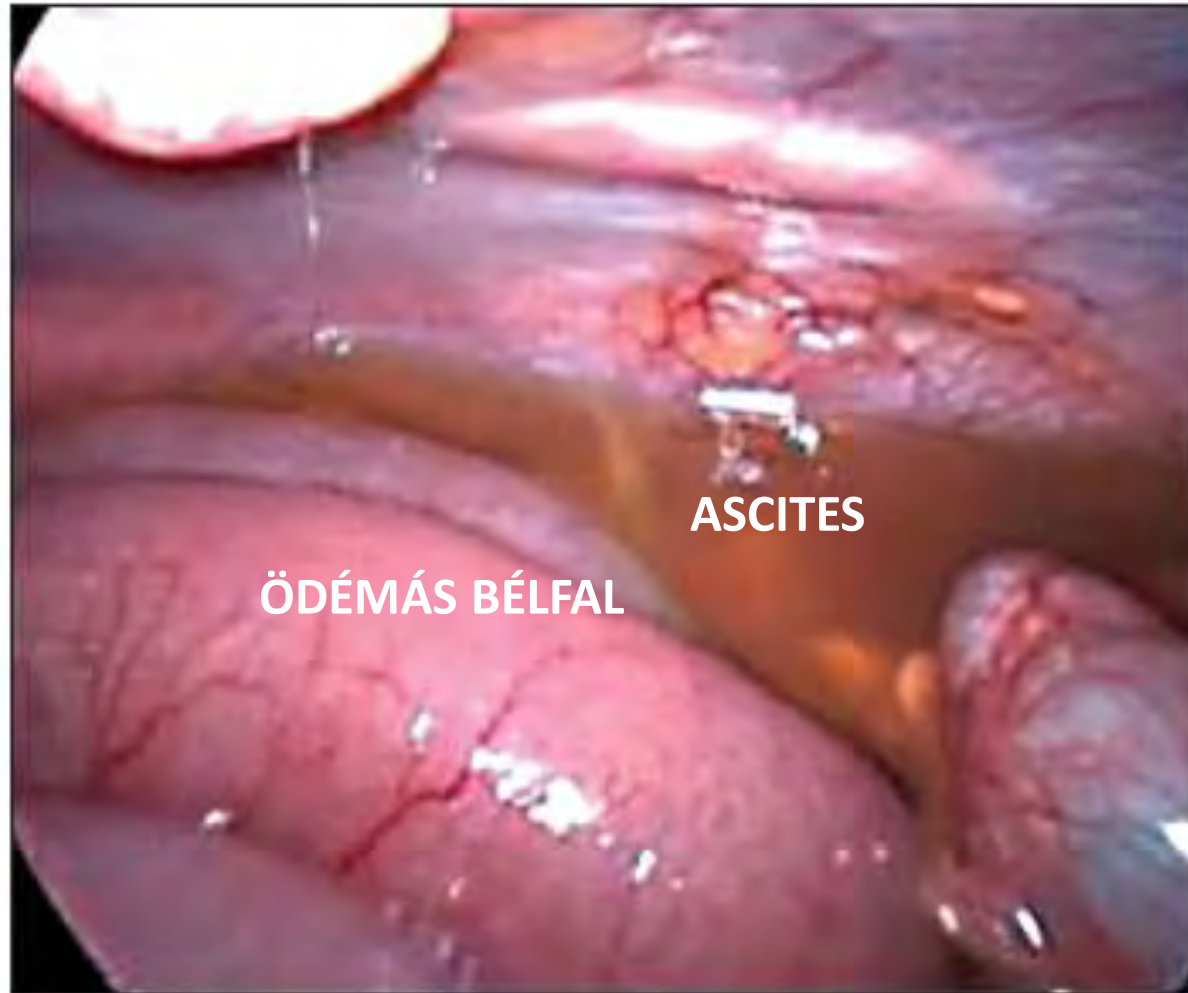
A: ascites



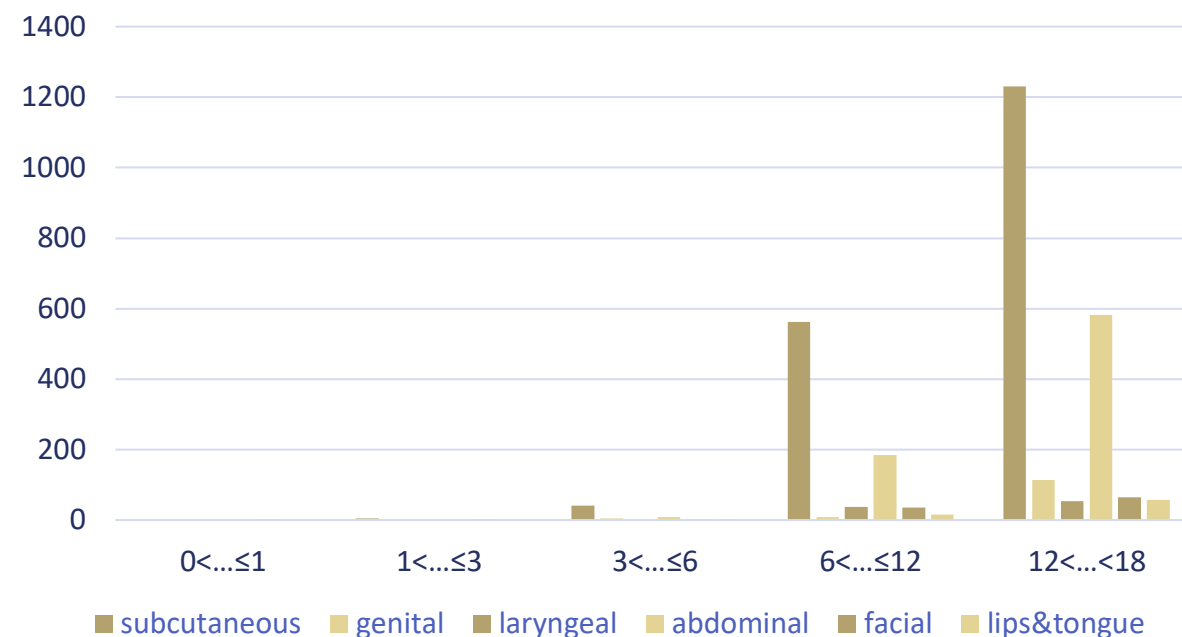
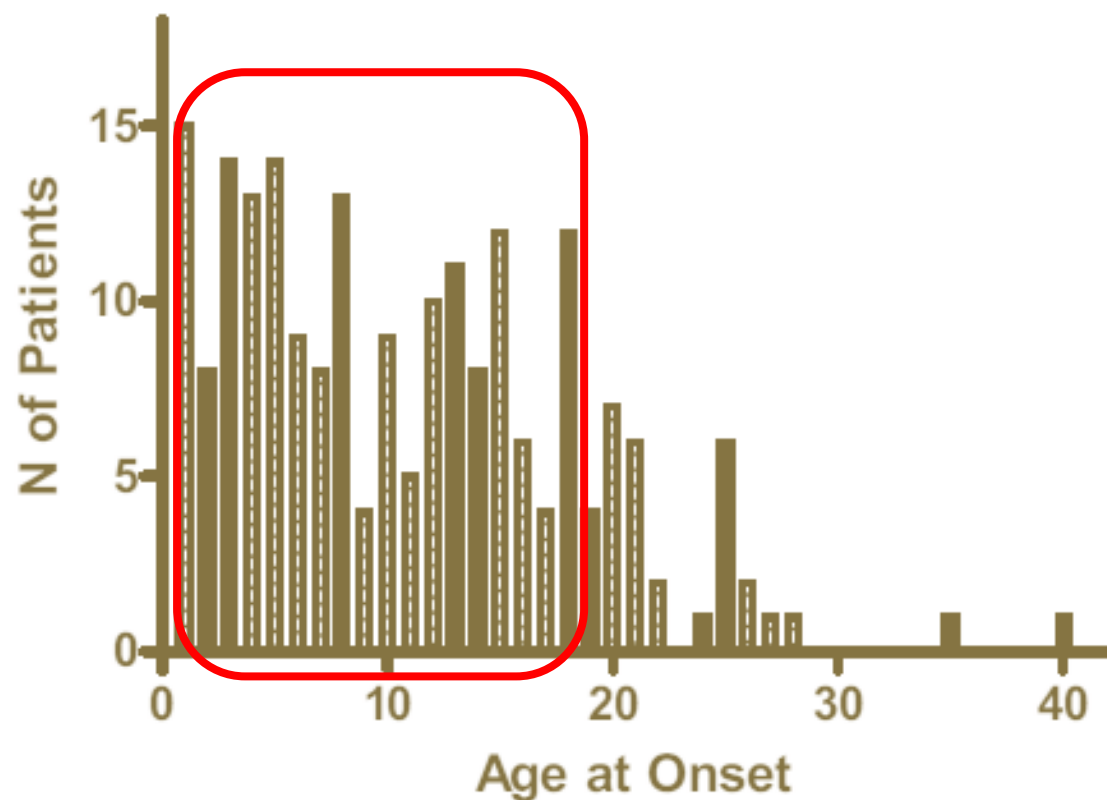
Szubmukózus ödéma – bélrendszer



Szubmukózus ödéma – bélrendszer



Klinikai tünetek – az HAE roham megjelenési ideje



Betegek ellátása

- **Diagnózis**
 - Betegoktatás
 - Kezelés
 - Nyomon követés
- klinikai tünetek
 - **komplement teszt**
 - genetikai teszt
 - családi anamnézis

Komplement teszt

Vérminta

perifériás vér



köldökszínór vér



ha a variáns ismert a családban

Komplement vizsgálat

betegség		C1INH funkció	C1INH koncentráció	C4
HAE-C1INH	I típus	↓	↓	↓
	II típus	↓	normális/↑	↓

HAE betegek ellátása

- **Diagnózis**
- Betegoktatás
- Kezelés
- Nyomon követés
- klinikai tünetek
- komplement teszt
- **genetikai teszt**
- családi anamnézis

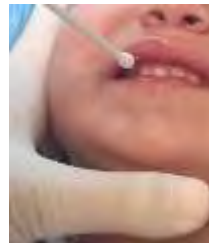
Genetikai teszt

Vérminta

perifériás vér



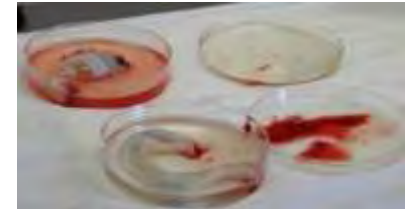
buccális sejt



köldökszínór vér



köldökszínór sejt



ha a variáns ismert a családban

Indikáció

- prenatális és pre-implantációs diagnózis
- családszűrés

Vérminták szállítása

komplement vizsgálatra

12 órán belül



Natív cső

>12 óra



-20 C°

genetikai vizsgálatra



EDTA cső

Angioödéma
Központ,
Füst György
Komplement
Laboratórium

Konzilium, előjegyzés

Farkas Henriette

30 2380603

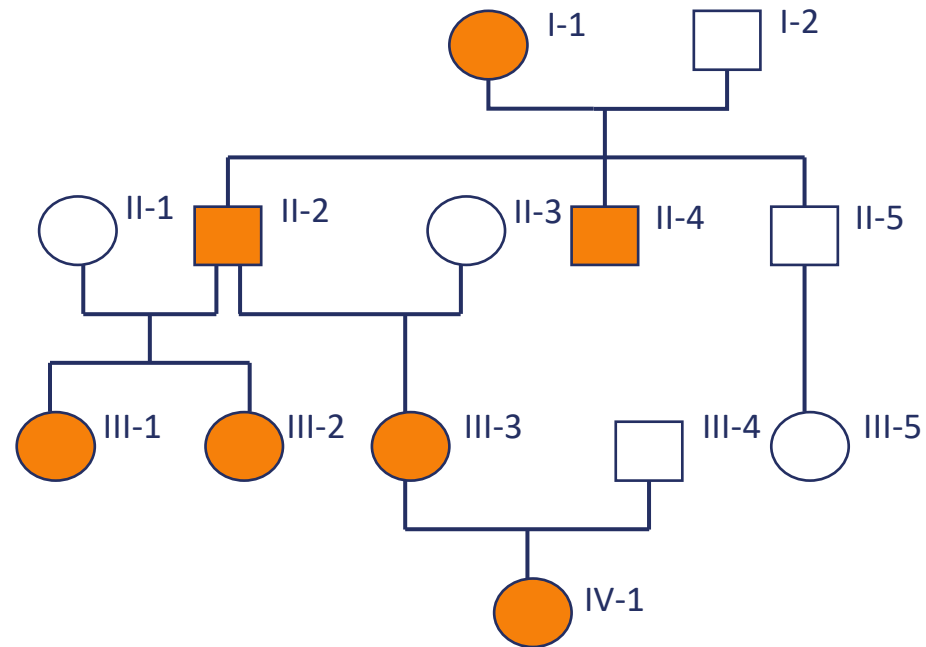
Bali Judit

20 5980633

HAE betegek ellátása

- **Diagnózis**
- Betegoktatás
- Kezelés
- Nyomon követés
- klinikai tünetek
- komplement teszt
- genetikai teszt
- **családi anamnézis**

Családi anamnézis



- autoszomális domináns módon öröklődő betegség
- az esetek 25%-ban a családi anamnézis negatív, *de novo* mutáció

Betegek ellátása

- Diagnózis
- **Betegoktatás**
- Kezelés
- Nyomon követés

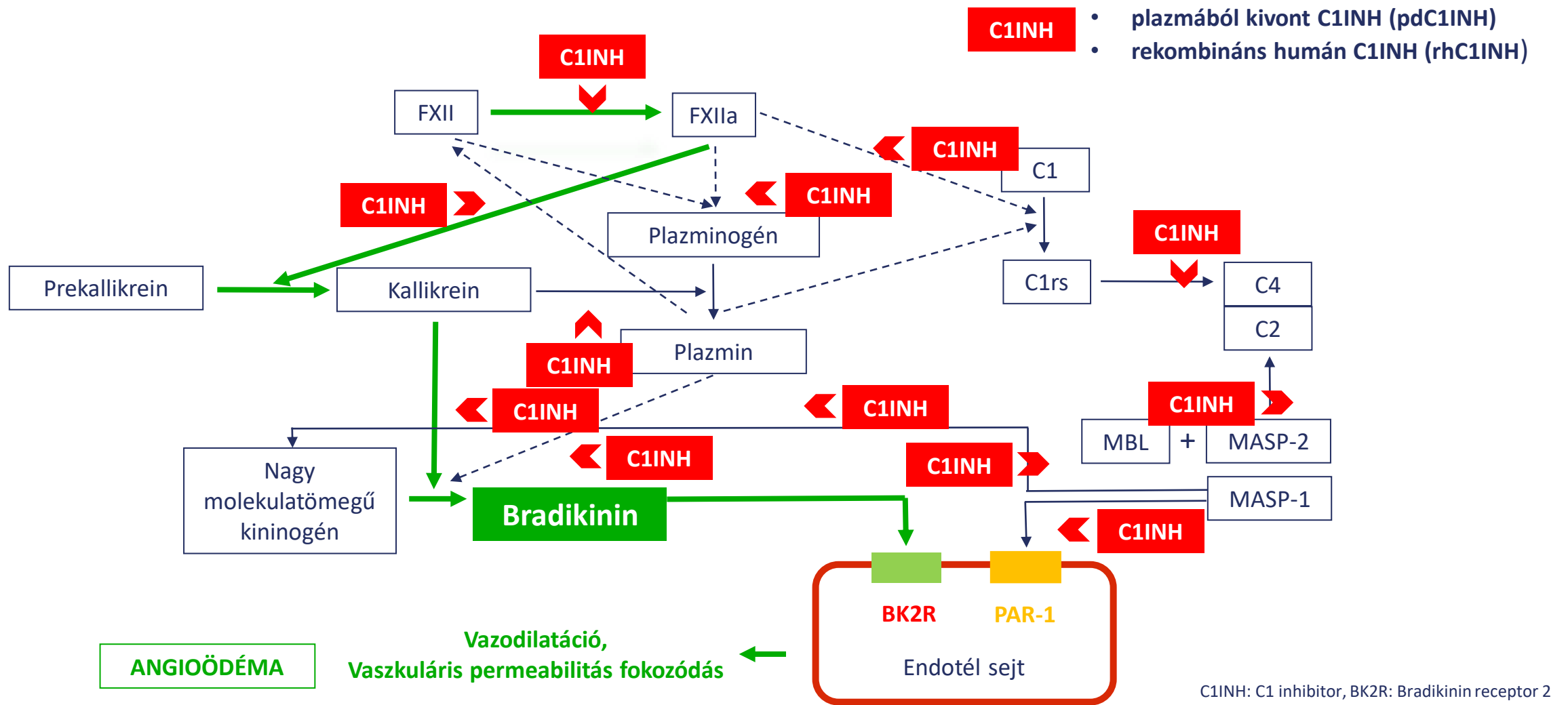
Betegoktatás



HAE betegek ellátása

- Diagnózis
- Betegoktatás
- **Kezelés**
- Nyomon követés

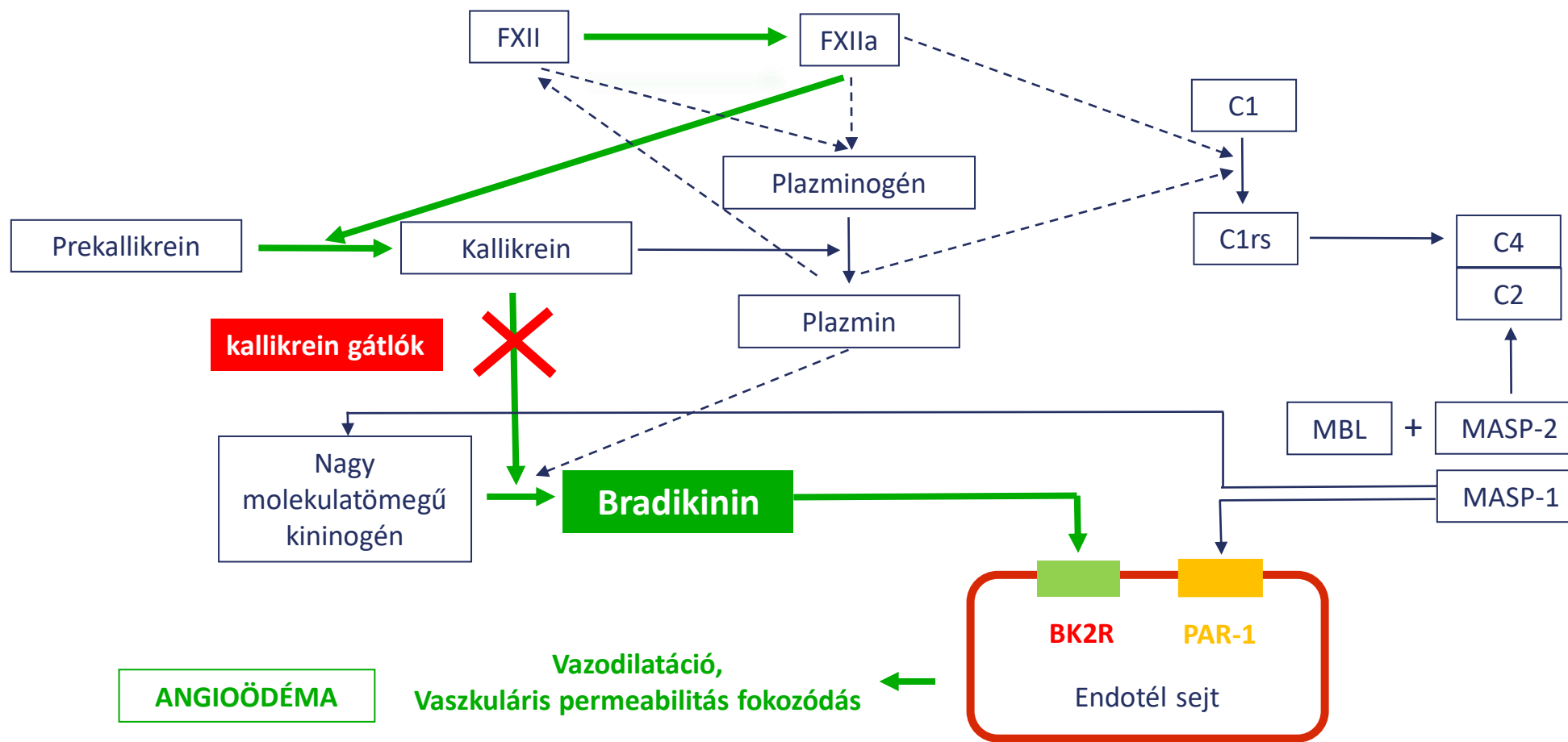
Kezelés – hiányzó C1 inhibitor pótlása



Plazma kallikrein gátlása

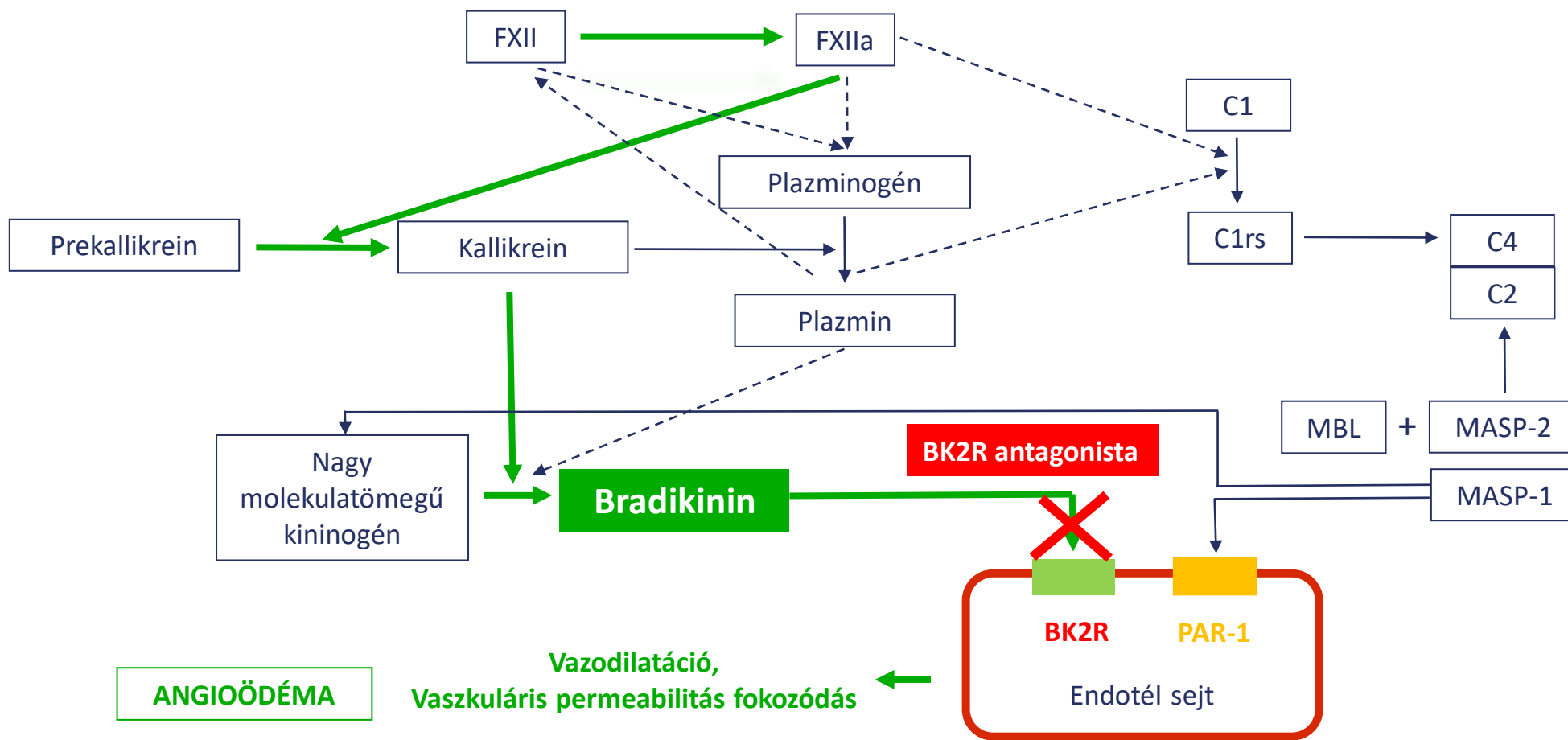
kallikrein gátlók

- kis molekula
- monoklonális antitest
- antiszenz oligonukleotid



BK2R: Bradikinin receptor 2

Bradikinin B2 receptor blokkolása



BK2R: Bradikinin receptor 2

Terápiás stratégia

akut kezelés

- a HAE roham gyors megszüntetése
- minden HAE roham kezelhető
- 2 HAE roham kezelésére elegendő gyógyszer állandó elérhetősége

profilaxis

Rövid távú

Hosszú távú

Akut kezelés

hatás	gyógyszer		adagolás	
hiányzó C1INH pótlása	plazmából kivont C1INH	Berinert	intravénás	önadagolás
	rekombináns C1INH	Ruconest		
bradikinin B2 receptor blokkolása	icatibant	Firazyr/ Icatibant	szubkután	
kallikrein gátlása	sebetralstat	Ekterly	per os	

Terápiás stratégia

akut kezelés

- a HAE roham gyors megszüntetése
- minden HAE roham kezelhető
- 2 HAE roham kezelésére elegendő gyógyszer állandó elérhetősége

profilaxis

Rövid távú

Hosszú távú

- Műtéti, fogászati beavatkozások előtt

Provokáló tényezők

mechanikai trauma
várandósság, ösztrogének
fogászati, műtéti beavatkozás
ACE gátló

Terápiás stratégia

akut kezelés

- a HAE roham gyors megszüntetése
- minden HAE roham kezelhető
- 2 HAE roham kezelésére elegendő gyógyszer állandó elérhetősége

profilaxis

Rövid távú

- pdC1INH
Berinert iv.

Hosszú távú

Terápiás stratégia

akut kezelés

- a HAE roham gyors megszüntetése
- minden HAE roham kezelhető
- 2 HAE roham kezelésére elegendő gyógyszer állandó elérhetősége

profilaxis

Rövid távú

- Műtéti, fogászati beavatkozások előtt

Hosszú távú

- a betegség teljes kontrolljának elérése
- a betegek életének normalizálása

Hosszú távú profilaxis

hatás	gyógyszer		adagolás		
hiányzó C1INH pótlása	plazmából kivont C1INH	Berinert	intravénás	hetente 2x	önadagolás
		Berinert sc	szubkután		
kallikrein inhibitor monoklonális antitest	lanadelumab	Takhzyro	szubkután	havonta 2x	
kallikrein inhibitor kis molekula	berotralstat	Orladeyo	<i>per os</i>	naponta 1x1	
XII faktor gátló monoklonális antitest	garadacimab	Andembry	szubkután	havonta 1x	
antiszenz oligonukleotid prekallikrein gátlása	donidalorsen	Dawnzera	szubkután	havonta 1x	

Betegek ellátása

- Diagnózis
- Betegoktatás
- Kezelés
- **Nyomonkövetés**

betegnapló adatai



életminőség felmérés



laborvizsgálatok



ANAMNÉZIS

*családban angioödémás
tüneteket tapasztaló
családtagok*

KLINIKAI TÜNETEK

*szubkután ödémák
felső légúti/gége ödéma
csalánkiütés nem kíséri
visszatérő hasi panaszok*

HAE-C1INH

DIAGNÓZIS

*komplement teszt
genetikai vizsgálat*

TERÁPIA

*standard terápiára nem
reagál C1INH pótlás
kallikrein gátlás
BKR2 blokkolás*