

**Hormonális változások hatása a C1-inhibitor deficiencia
következtében kialakuló hereditár angioödémás betegek
klinikai tüneteire**

Doktori tézisek
Dr. Czaller Ibolya

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók:

Dr. Böszörményi Nagy György, Ph.D., ny. egyetemi tanár
Dr. Molvarec Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Tamás László, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Bogos Krisztina, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Pónyai Györgyi, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2017

1. BEVEZETÉS

A C1-inhibitor hiánya következtében kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) egy ritka, autoszomális domináns módon öröklődő kórkép, amelyet bradykinin felszabadulás következtében kialakuló visszatérő, rohamokban fellépő szubkután és/vagy szubmukózos ödémák megjelenése jellemez. A betegség számos genetikai mutációját azonosították, mely a funkcionális C1-INH deficienciájához vezet. Korrelációt a genotípus és a betegség klinikai fenotípusa között ezidáig nem sikerült kimutatni. A funkcionális C1-INH aktivitás (C1-INH_f) szintje azonban korrelációt mutat a betegség súlyosságával.

Az ödémás rohamok lokalizációja, gyakorisága, súlyossága, első megjelenésének, fennállásának ideje rendkívül változatos lehet, még egy családon belül is, jelentős intra és interindividuális különbséget mutat. Az ödémás rohamok kiváltásában szerepet játszhat - többek között - mechanikai trauma, pszichés stressz, infekciók, műtéti és diagnosztikus célú beavatkozás a fej-nyak területén, bizonyos gyógyszerek, mint pl. az ACE inhibitorok, illetve a szervezet szexuális hormon egyensúlyának megváltozása, pubertás, menstruáció, orális ösztrogén tartalmú fogamzásgátló szerek szedése, ösztrogén hormonpótló kezelés és a terhesség. A rohamok megjelenési ideje, súlyossága, lokalizációja előre nem jósolható meg. Antifibrinolitikumok, attenuált androgének profilaktikus adásával a rohamok száma csökkenhető. Az attenuált androgének pontos hatásmechanizmusa nem ismert, alkalmazása empirikus tapasztalatokon alapszik. Növelik a májban a plazma fehérjék termelődését, ahogyan C1-INH mRNS expresszióját is a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben. Az androgének thyroxin-binding globulin (TBG) csökkentő hatását is leírták, mely bazális metabolizmus növekedéssel jár. Ennek során normál tartományon belüli pajzsmirigy szabadhormon változást figyeltek meg.

Tekintettel arra, hogy a C1-INH-HAE klinikai tünetei potenciálisan életveszélyes állapotot idézhetnek elő, illetve terhesség és szoptatás alatt a profilaktikusan alkalmazott gyógyszerek (attenuált anabolikus szteroidok, antifibrinolitikumok) kontraindikáltak vagy nem ajánlottak, a betegek kezelése gyakran okoz az orvos számára kihívást. A nemzetközi terápiás ajánlások szerint, jelenleg egyetlen terápiás lehetőség terhes C1-INH-HAE nőbeteg kezelésére a plazma derivált (pd)C1-inhibitor koncentrátum adása. Terhes C1-INH-HAE-s nőbetegek pdC1-INH koncentrátummal történő kezeléséről kevés közölt adat van és azok is főleg esetismertetések formájában kerültek közlésre. Csupán egy konferencia absztraktot találtunk, amelyben a szerzők 22 fő C1-INH-HAE-s terhes nőbeteg prospektív nyomonkövetéséről számolnak be. FDA szerint „C” terhességi gyógyszerkategóriás szer.

Az angioödémás tünetek súlyosbodása háttérben egyéb, nem nemi hormonális egyensúlyzavar (pl. manifeszt vagy látens pajzsmirigybetegség) is állhat. A pajzsmirigyhormonok a sejtm metabolizmus szabályozásán keresztül, számos plazmafehérje termelődését (köztük a komplementeket is) serkentik. A hereditár angioödéma és pajzsmirigy funkció összefüggésére vonatkozóan mindössze néhány publikációban található adatok. Ezek a közlemények elsősorban az immunregulációs betegségek előfordulását tárgyalják C1-INH-HAE-ban és ezen belül a thyreoiditisre is kitérnek. Autoimmun kórképekben a fokozott immunkomplex képződés további C1-INH konzumpciót idézhet elő, ezáltal súlyosbítva a C1-INH-HAE tüneteit. Tapasztalatok szerint a pajzsmirigybetegek gátlószeres vagy hormonpótló kezelése az ödémás rohamok számának csökkenését eredményezi. Normál pajzsmirigy funkciójú C1-INH-HAE-s betegek hormon paramétereinek és komplement szintjeinek, továbbá angioödémás rohamszámainak esetleges összefüggéseiről, valamint az attenuált anabolikus szteroidokkal történő hosszú távú profilaktikus kezelés

pajzsmirigyfunkciót befolyásoló hatásáról C1-INH-HAE-ban közlemény még nem született.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Mivel az angioödémás rohamok alakulásáról, C1-INH-HAE-s nőbetegek terhességeinek és posztpartum időszakának lefolyásáról s azt befolyásoló tényezőkről eddigiekben limitált klinikai tapasztalat állt rendelkezésre. A pajzsmirigyhormonok és a C1-INH-HAE-t jellemző komplement szintek közötti kapcsolatról, azok angioödémás tüneteikre gyakorolt hatásairól, ezidáig még nem volt adat. Célkitűzésünk a következő kérdések megválaszolása volt:

1. Különbözik-e C1-INH-HAE-s terhes nőbetegeink körében a koraszülések, nőgyógyászati komplikációk aránya az átlag magyar populációtól?
2. Megváltozik-e a betegség klinikai lefolyása, rohamok frekvenciája, lokalizációja, súlyossága a terhesség trimeszterei illetve postpartum időszaka alatt? S, ha igen, akkor azt mennyiben befolyásolják a már ismert kiváltó tényezők, vagy a C1-INH deficienciát öröklő magzati jelenléte?
3. Hatásos-e, biztonságosan alkalmazható-e, a pdC1-INH koncentrátum terápia akut és profilaktikus céllal, C1-INH-HAE-s nőbetegeink körében?
4. Különbözik-e a normál pajzsmirigyfunkcióval bíró C1-INH-HAE betegcsoportunk, az átlag magyar egészséges populációtól?
5. Kimutatható-e összefüggés, C1-INH-HAE betegek komplement és pajzsmirigy paramétereinek, továbbá betegek klinikai tünetei között?
6. Van-e különbség a danazollal kezelt és nem kezelt C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyfunkciós szintjei között?
7. Mutatnak-e a fibrinolitikus rendszer aktivitására utaló paraméterek összefüggést, a C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyfunkciós paramétereivel?

Mindezen kérdések a C1-INH-HAE patomechanizmusa szempontjából fontos, a hormonális befolyás szerepével, azok klinikai tünetekkel való kapcsolatával, és potenciális új provokáló faktorok felderítésével foglalkoznak.

3. MÓDSZEREK

C1-INH-HAE-s terhes nőbetegek csoportja, a vizsgálat kivitelezése és az adatfeldolgozás szempontjai

A Magyarországi Angioödéma Központban nyilvántartott, 72 nőbetegünk adatait tekintettük át. Retrospektív vizsgálatunkban 41 nőbetegünk, 118 terhességének lefolyását elemeztük az 1979 és 2009 közötti időszakból.

Az adatgyűjtést az Országos C1-INH-HAE Regiszter, az orvosi kartonokban rögzített klinikai adatok, kórházi zárójelentések, betegnaplók alapján és kérdőívek segítségével végeztük – különös tekintettel a rohamfrekvenciára, rohamlokalizációra és azok súlyosságára, a terhességet potenciálisan befolyásoló tényezőkre, a terhesség lefolyására, a szoptatás időszakára és az ezek előtt vagy alatt alkalmazott angioödémás rohamok terápiájára. Felmértük a terhességeket megelőző 2 éves időszak, a terhességek alatt és a postpartum időszakban megjelent angioödémás rohamok lokalizációját és súlyosságát. Az elszenvedett rohamokat trimeszterenként is értékeltük, az alábbi pontrendszer segítségével. 0=tünetmentes trimeszter; 1=enyhe után, vagy hasi rohamok; 2=súlyos után, vagy mérsékelt-súlyos hasi, vagy gége ödéma kialakulása. Vizsgálatunk a Regionális Etikai Bizottság jóváhagyásával és minden beteg tájékozott beleegyezésével zajlott.

Pajzsmirigyhormon és komplement paraméterek vizsgálata, és a betegadatok

Retrospektív eset-kontroll vizsgálatunk Országos Angioödéma Központ 2011-es évi adatain alapult. Mind a 146 regisztrált betegünk

családvizsgálat, klinikai tünetek és komplement paraméterek (C1q, C4, C1-INH antigenikus és funkcionális szint) alapján diagnosztizált hereditár C1-INH deficiens beteg. Betegnaplókban vezetett, továbbá kontroll vizsgálataik során bemutatott orvosi dokumentációk alapján regisztráltuk a rohamok megjelenésének időpontját, lokalizációját, súlyosságát, továbbá az alkalmazott terápia típusát. A reguláris kontrollok alkalmával (tünetmentes állapotban), meghatároztuk a pajzsmirigyhormon (thyreoidea-stimuláló hormon (TSH), szabad thyroxin (fT4), szabad trijód-thyronin (fT3)) és a pajzsmirigyellenes antitest (anti-thyreoglobulin (a-TG), anti-thyroperoxidáz (a-TPO)), és komplement (C4, antigenikus és funkcionális C1-INH) paramétereiket. Továbbá limitált betegszámban a fibrinogén, D-dimer és protrombin fragment 1+2 (F1+2) szintek kerültek meghatározásra.

Az egészséges kontrollcsoportnál a pajzsmirigyhormon (TH) paramétereiket (TSH, fT4, fT3) és a pajzsmirigy antitesteket (a-TG, a-TPO) határoztuk meg. A 16 évesnél fiatalabb (n=16), autoimmun vagy klinikailag bármilyen manifeszt vagy látens pajzsmirigy betegségben szenvedő (n=13) beteget kizártuk a további vizsgálatból. Kizárólag a normál pajzsmirigyhormon paraméterekkel bíró, koruknak és klinikumuknak megfelelő normál referencia tartományba eső hereditár C1-INH-deficiens és egészséges kontroll személyek kerültek a vizsgálatba beválasztásra.

117 fő euthyreoid C1-INH deficiens egyént (107 fő I. típusú, 10 fő II. típusú; 52 férfi (44,4%), 65 nő (55,6%), átlag életkoruk 39,7 év, min-max: 16-81 év) vizsgáltunk. Alcsoportképzésre danazol szedés alapján került sor. A nemre, korra illesztett kontrollcsoportot 150 egészséges euthyreota (70 férfi (46,7%), 80 nő (53,3%), átlag életkoruk 38,5 év, min-max: 16-73 év) egyén képezte. A vizsgálatban résztvevő kontroll személyeknek, nem volt ismert betegségük, nem szedtek gyógyszert, és egyik egyén esetében sem találtunk C1-INH-HAE-ra utaló klinikai vagy laboratóriumi adatot. A kutatást a Semmelweis Egyetem etikai bizottsága (TUKEB) engedélyezte.

Laboratóriumi módszerek

A szérumban antigénikus C1-INH és C4 koncentrációját radiális immundiffúzió alapú módszerrel, a funkcionális C1-INH szinteket ELISA segítségével C1-Inhibitor Enzyme Immunoassay kittel (Quidel, San Diego, CA, USA) határoztuk meg. A szérumban TSH, fT4, fT3, anti-TPO, és antithyroglobulin szintek mérését automatizált Liaison kemilumineszcens immunoassay analízissel (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italy) végeztük. A fibrinogén szintet Clauss módszerrel határoztuk meg. A F1+2 (Enzygnost) koncentráció és a D-dimer (Innovance D-dimer kit) szintek mérése kereskedelmi forgalomban kapható kiték felhasználásával történtek a gyártó útmutatása szerint.

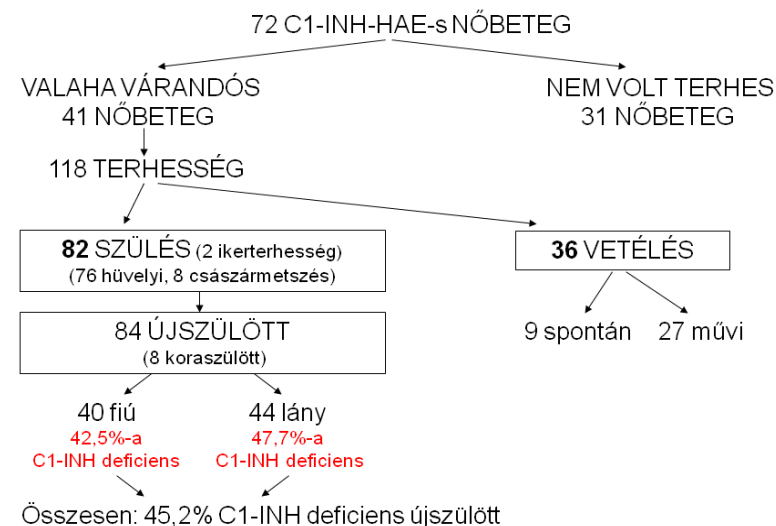
Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket SPSS (version 20 – SPSS Inc, Chicago, Illinois) program felhasználásával végeztük. Mivel a változók nem normál eloszlásúak voltak, ezért nem-paraméteres próbákat alkalmaztunk. Egy mintán belüli két jellemző kapcsolatának megítélésére Chi-négyzet illetve Fisher féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Friedman-próbát alkalmaztunk a kéttényezős, összetartozó mintás varianciaanalízis elvégzéséhez. Két vagy több független alcsoport összehasonlítására Mann-Whitney illetve Kruskal-Wallis próbákat, korrelációk számítására Spearman féle korrelációs együtthatót használtunk. Minden statisztikai elemzés kétoldalas volt és $p < 0,05$ jelentett szignifikáns különbséget.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A vizsgáltban szereplő nőbetegek terhességeinek jellemzése

A vizsgált 118 C1-INH-HAE-s terhesség (köztük 2 ikerterhesség) 84 újszülött (40 fiú, 44 lány) világra jöttéhez és 36 abortuszhoz (9 spontán, 27 művi) vezetett (**1. ábra**). Összehasonlítva a magyar átlag populációval, a spontán abortuszok aránya nem volt magasabb a vizsgált C1-INH-HAE-s populációhoz viszonyítva (25% vs. 7,6%).



1. ábra: C1-INH-HAE-s nőbetegek és újszülöttjeinek demográfiai adatai.

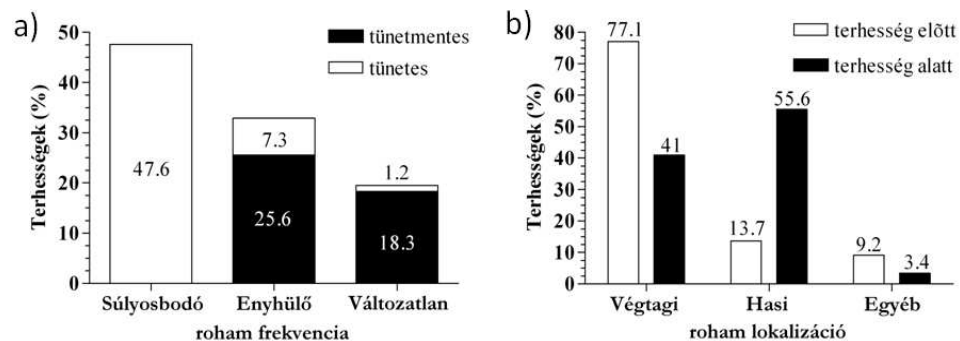
4.2. Kihordott terhességek ($n=82/118$)

A 82 partus idején a nőbetegek medián életkora 25 év (min-max: 18-42 év) volt. Átlagosan 2 gyermeknek adtak életet. Halva születés nem fordult elő, 8 esetben (9,7%) történt koraszülés, ami megfelel a magyar populációs átlagnak (8-12%). A koraszülöttek fele volt C1-INH deficiens. A születések átlagosan a 38-39. hét között történtek, 76-an hüvelyi úton (90%), 8-an császármetszéssel (10%) születtek. C1-INH-HAE-s betegek körében ez utóbbi beavatkozást (10%) nem találtuk gyakoribbnak, mint ami az átlag magyar populációra jellemző (25%).

4.3. Rohamgyakoriság és rohamlokalizáció

A C1-INH-HAE betegek terhességeinek 48%-nál a tünetek súlyosbodása következett be, a terhességek 33%-a a rohamok enyhülését vonta maga után. A terhességek 19%-át a bekövetkező élettani változások nem befolyásolták, vagy az azt megelőző 2 év átlagos rohamszámának megfelelő rohamot produkáltak terhességük évében. Összességében a kihordott terhességek 44%-a volt tünetmentes. (**2/a ábra**). A többi 46

tünetes terhességben (56%), 26 főtől született 48 gyermek kihordása során különböző lokalizációjú angioödémás rohamokról számoltak be a betegek.



2. ábra: A terhesség hatása a rohamfrekvenciára (a). A terhességek alatt és előtt zajlott C1-INH-HAE rohamok eloszlása (b).

A betegek terhességeit megelőző intervallumban a végtagi ödémák előfordulása volt jellemző (77%). A terhességek alatt leggyakrabban hasi ödéma fordult elő (56%), mely részben a kizárólag hasi ödémás rohamokból (37%), részben szimultán zajló hasi és végtagi (kombinált) rohamokból (19%) tevődött össze. Kombinált roham megjelenése esetén a legsúlyosabb roham lokalizációt vettük figyelembe, mert az indokolhatja az akut rohamoldást (2/b ábra).

Összehasonlítva ugyanazon nők terhességei előtt és alatt tapasztalt rohamok lokalizációját azt tapasztaltuk, hogy terhesség alatt szignifikánsan gyakrabban fordult elő hasi ödémás roham (Chi-négyzet teszt, $p < 0,0001$).

4.4. A rohamok megjelenési ideje és karakterisztikája

Angioödémás rohamok az I. trimeszterben 40 (terhességek 49%-ában), a II. trimeszterben 30 (terhességek 37%-ában), míg a III. trimeszterben 31 terhesség (terhességek 37%-ában) során jelentkeztek. Az egyes terhességeken belül, a tünetsúlyosság és a rohamok testi lokalizációját figyelembe véve az I. trimeszter bizonyult a legkritikusabb időszaknak. Abszolút tünetszám tekintetében azonban a III. trimeszter állt az élen (1.

táblázat). A terhességek kihordása alatti időszakot, 17 roham/emberév jellemezte. Ugyanezen C1-INH-HAE betegek terhességei előtti időszak átlagos éves rohamszáma ezzel szemben, csak 4 roham/emberév volt. A graviditás alatti időszakban, szignifikáns 4,2-szeres rohamszámbeli növekedést mutattunk ki. (Mann-Whitney teszt, $p=0,0392$).

Multipara nőbetegeink 78%-a ($n=21/27$ fő) állította, hogy adott terhességeik rohamfrekvencia és súlyosság szempontjából hasonlóan zajlanak. Ezt felmérésünk tüneti pontszámai is alátámasztották. Hét beteg 10 *terminusa alatt* alakult ki ödémás roham. Hat esetben enyhe lefolyású szubkután roham jelent meg végtagokra lokalizáltan, s mindössze egy esetben jelentkezett genitáliára lokalizálódó ödéma, mely a komplikációmentes hüvelyi szülést nem akadályozta. Egy esetben gége ödéma, két esetben pedig szimultán hasi és végtagi ödéma alakult ki. *Postpartum időszakban* a betegek egy kisebb részénél ($n=6$) átmeneti rohamgyakoriság emelkedést tapasztaltunk. A tünetek elsősorban hasi rohamok formájában váltak gyakoribbá. Ezen 7 betegnél 5 végtagi és 20 abdominális ödémás roham jelentkezett mindössze 4 hónap alatt.

1. táblázat: Trimeszterek értékelése a C1-INH-HAE rohamok alapján.

	I. trimeszter 0-12hét	II. trimeszter 13-24 hét	III. trimeszter 25-40 hét	Terminus alatt	Postpartum idején (4hó)
Rohamos terhességek száma	40	30	31	10	6
Rohamok súlyossága átlag (SD)	0,585 (0,666)	0,402 (0,564)	0,561 (0,787)	0,304 (0,628)	0,260 (0,681)
Rohamok száma átlag (SD)	3,78 (7,07)	2,29 (5,40)	6,59 (12,39)	0,12 (0,33)	0,28 (0,45)

Terhesség alatti rohamszám és rohamsúlyosság szempontjából szignifikáns fluktuációt figyeltünk meg (Friedman teszt, $p=0,0022$ és $p=0,0092$).

4.5. Az első angioödémás roham megjelenésének ideje és a terhesség alatti rohamszámok alakulása

Terhességeik alatt szignifikánsan magasabb rohamszámot mutattak (Mann-Whitney teszt, $p < 0,0001$), akik életük első ödémás rohamát 8 éves koruk előtt szenvedték el, mint azok akiknél a betegség csak ennél idősebb korban manifesztálódott (**2. táblázat**).

Kruskal-Wallis teszt alapján, erős szignifikáns különbséget találtunk a 0-8 és 9-18 évesen, első rohamukat elszenvedők alcsoportok között. Továbbá (határérték alatti, de még mindig szignifikáns összefüggést) mutattunk ki a 0-8 és >18 évesen életük első rohamát elszenvedők között, ugyancsak a legkorábban tünetet produkáló alcsoport rohamainak javára. Mivel a fiziológiás nemi hormonális változások 8 éves kor után kezdődnek, ezt az értéket választottuk vágópontnak.

2.táblázat: A terhesség alatti rohamszámok alakulása, az első angioödémás roham megjelenésének ideje szerint osztott alcsoportokban.

	I. TRIMESZTER	II. TRIMESZTER	III. TRIMESZTER	ÖSSZTÜNET PONTSZÁM átlag (±SD)	p-érték (Kruskal-Wallis teszt)	p-érték 0-8 vs. 9-18 éves alcsoport	p-érték 0-8 vs. >18 éves alcsoport
0-8 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (28 terhesség ^a)	7,46 (10,218)	5,61 (8,13)	15,61 (16,63)	28,71 (27,956)	0,0006	<0,001	<0,05
9-18 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (27 terhesség)	1,48 (2,901)	0,48 (1,477)	2,41 (6,71)	4,37 (7,596)			
>18 évesen első tünetes nőbeteg átlag (±SD) tüneti pontszáma (23 terhesség)	2,65 (4,292)	0,78 (1,565)	1,65 (3,737)	5,09 (8,028)			
Összesen: (78+4^b terhesség)							

^a Benne 2 ikerterhességgel

^b Ez a 2 fő (2-2 terhességgel) jelenleg is tünetmentes (még soha sem volt rohamuk)

4.6. Provokáló faktorok hatása terhességben

Azon betegekben, akiknél a menstruáció korábban ödémás rohamot kiváltó tényezőként szerepelt, a III. trimeszterben szignifikánsan kevesebb tünet fordult elő, mint a többi nőbetegben. Ezzel szemben, akik a mechanikai

traumát terhességtől függetlenül rohamkiváltó tényezőként nevezték meg, azoknál minden trimeszterben szignifikánsan több rohamot regisztráltunk, mint az ilyen behatásra érzékenységet korábban sem mutató betegeknél. Legerősebb összefüggés a III. trimeszterben jelentkezett ($p < 0,0001$).

4.7. A magzat hatása az anyai angioödémás tünetekre

Vizsgálatunkban a C1-INH-HAE átörökítettsége 45% volt (38/84), ami egybeesik a Mendeli öröklésment alapján várható öröklődési aránnyal. Megfigyeltük, hogy a C1-INH deficiens magzat jelenléte a harmadik trimeszterben jelentősen növelte édesanyja ödémás rohamainak számát ($p=0,039$) (**3. táblázat**). A magzat nemével nem találtunk összefüggést a C1-INH-HAE-s anya tüneteinek súlyosságát és gyakoriságát illetően a terhesség alatt.

3.táblázat: C1-INH deficiens magzat hatása az anya angioödémás tüneteire terhesség alatt.

TRIMESZTER	n=46 NEM C1-INH DEFICIENS MAGZATTAL várandós anyák átlag (±SD) rohamszáma	n=38 C1-INH DEFICIENS MAGZATTAL várandós anyák átlag (±SD) rohamszáma	p-érték (Mann-Whitney U teszt)
I.	3,54 (8,07)	5,03 (7,77)	0,076
II.	1,35 (2,35)	3,47 (7,43)	0,166
III.	5,07 (11,55)	9,08 (13,86)	0,039

A feltüntetett értékek átlagok (±SD); n: a kihordott terhességek száma

4.8. A humán plazma derivált C1-INH koncentrátum hatékonysága és biztonságossága

Amennyiben a pdC1-INH koncentrátum elérhető volt, kizárólag ezt használtuk a terhességek alatti angioödémák kezelésére. Így 30 nőbeteg kapott összesen 91 ampulla (500 NE-et tartalmazó) humán pdC1-INH koncentrátum készítményt, 118 terhességük alatt akut vagy profilaktikus terápia részeként (**4. táblázat**).

4. táblázat: A pdhC1-INH használata terhesség, szülés, és postpartum időszakban. (1 ampulla pdC1-INH koncentrátum: 500 NE-t tartalmaz.)

	TERMINUSSAL ZÁRT TERHESSÉG	ABORTUSSZAL VÉGZÖDÖTT TERHESSÉG	SZÜLÉS	POSTPARTUM ÉS SZOPTATÁSI IDŐSZAK
Beadott C1-INH amp. száma:				
AKUT ROHAMOLDÁSRA	36	8	0	12
RÖVID TÁVÚ PROFILAXISRA	0	6	9	0
HOSSZÚ TÁVÚ PROFILAXISRA	20	0	0	0
ÖSSZES ESET [ampulla]	56	14	9	12
összesen 91ampulla				

Akut esetben a tünetek javulása a beadást követően 15-60 percen belül mutatkozott. Profilaxisban adva a pdC1-INH minden esetben hatásosan kivédte az angioödéma kialakulását. Tünetprogresszió, rohamvisszatérés nem jelentkezett. Két esetben alkalmaztunk *hosszú távú profilaxist*, mivel ödémás rohamaik súlyos formában szinte másnaponta jelentkeztek, a terhességük előtt alkalmazott danazol profilaxis felfüggesztését követően. A C1-INH kezelt édesanyák gyermekei közül egy sem volt koraszülött. A spontán vetélések háttérben (pdC1-INH-től független) egyéb okok álltak. Minden, pdC1-inhibitorral kezelt női betegünk (a C1-INH deficiencia átörökítését leszámítva) egészséges újszülöttet hozott világra. Vírusátvitel egy esetben sem történt (HBV, HCV, HIV).

4.9. Pajzsmirigy paraméterek C1-INH-HAE betegekben és egészséges kontrollokban

A 117 hereditár C1-INH hiányos beteg és az egészséges kontroll csoport pajzsmirigy paramétereinek jellemzése az **5. táblázatban** látható.

A TSH és az anti-TG szintekben a betegek és a kontrollok között nem volt a különbség. A C1-INH-hiányos betegekben az fT4 és fT3 szintek szignifikánsan alacsonyabbak, míg az anti-TPO szintek szignifikánsan magasabb (még mindig referencia tartományon belüli) értékeket mutattak az egészséges kontrollokhoz képest.

5. táblázat: Pajzsmirigyhormon szintek C1-INH-HAE betegekben és az egészséges kontrollokban. (IQR: interkvartilis tartomány)

TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	KONTROLL csoport (n=150)	C1-INH-HAE betegek (n=117)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,6 (1,0 – 2,2)	1,5 (1,0 – 2,2)	0,72
fT4 (10,9-21,9 pmol/L)	15,2 (13,3 – 17,1)	14 (12,5 – 16,0)	0,002
fT3 (3,4-6,5 pmol/L)	5,1 (4,5 – 5,7)	4,6 (4,2 – 5,0)	<0,0001
a-TG (5-100 IU/mL)	6 (2,0 – 13,5)	5 (5,0 – 5,3)	0,22
a-TPO (1-16 IU/mL)	1,5 (0,3 – 4,2)	2,5 (1,5 – 5,2)	<0,0001

(Kizárólag a referencia tartományon belüli a koruknak és a klinikumnak megfelelő, pajzsmirigyhormon szintekkel bíró egyéneket elemeztünk.)

4.10. A pajzsmirigy és komplement paraméterek közti kapcsolat C1-INH-HAE betegekben

A pajzsmirigy és komplement paraméterek közti lehetséges összefüggést, azonos időben levett vérmintákból vizsgáltuk 115 C1-INH-HAE betegen. Két beteg esetében a C1-INH_f nem állt rendelkezésre.

Megvizsgáltuk a C1-INH_f medián (30%) alatti, feletti betegek arányát, a fT4 szint szerinti medián alatti és feletti normál tartományú betegek körében. Azt találtuk, hogy az alacsony-normál fT4 szintű betegek körében nagyobb volt a csökkent C1-INH_f aktivitású betegek aránya, mint a magas-normál fT4 szintű betegek körében (37/58 ill. 24/57; p=0,020; df:1; Pearson Chi² érték: 5,429). Alacsony-normál fT4 szint esetén, az alacsonyabb C1-INH_f kockázata 2,4-szerese, a magas-normál fT4 szintű C1-INH-HAE betegekéhez képest (OR (95%CI): 2,42 (1,14-5,13)).

A C1-INH_a szinteket a szabad TH szintekkel összevetve, nem találtunk összefüggést (p=0,968). A C4 szintek és az fT4 szintek között pedig csak marginális összefüggést találtunk (p=0,054; df:1; Pearson Chi² érték: 3,726).

4.11. C1-INH-HAE betegek pajzsmirigy paramétereit, angioödémás rohamszámuk szerint

A vizsgált 117 C1-INH-HAE betegünkénél a medián éves rohamszámuk meghatározását követően (medián: 4 angioödémás roham/év), a betegeket két (≤ 4 , vagy >4 rohamot éves rohamszámmal bíró) alcsoportra osztottuk. Majd ezen alcsoportok TH paramétereit elemeztük.

6. táblázat: A ≤ 4 illetve >4 roham/évet elszenvedő C1-INH-HAE betegek pajzsmirigyhormon szintjei.

TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	Beteg alcsoport ≤ 4 roham /év (n=63)	Beteg alcsoport >4 roham /év (n=54)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,5 (1,0-2,3)	1,4 (0,9-2,0)	0,28
fT4 (10,9-21,9 pmol/L)	15,2 (12,8-16,5)	13,3 (12,1-15,0)	0,01
fT3 (3,4-6,5 pmol/L)	4,8 (4,2-5,1)	4,5 (4,2-4,9)	0,08
a-TG (5-100 IU/mL)	5 (5,0-5,0)	5 (5,0-5,5)	0,20
a-TPO (1-16 IU/mL)	2,4 (1,6-5,7)	2,6 (1,5-5,1)	0,54

Ahogy az a **6. táblázatban** látható, alacsonyabb fT4 szintet találtunk a nagyobb éves rohamszámmal (>4 roham/év) rendelkező betegcsoport körében, mint akiknél kevesebb (≤ 4 roham/év) roham fordult elő. Kontingencia táblát és χ^2 tesztet használva, megvizsgáltuk a fT4 szint szerint medián alatti és feletti normál tartományú betegek arányát, a fent már említett medián 4 roham/év szerint szétválasztott két csoportban. Azt találtuk, hogy a magasabb rohamszámú betegek közt, nagyobb volt az alacsony-normál tartományú fT4 szintű betegek aránya, mint azok között, akiknek kevesebb rohamuk volt évente. (34/54 ill. 26/63; $p=0,02$; $df:1$; Pearson χ^2 érték: 5,477). Az fT3 szintekkel összevetve ugyancsak hasonló szignifikáns eredményeket kaptunk (36/54 ill. 27/62; $p=0,01$; $df:1$; Pearson χ^2 érték: 6,216). A TSH szinteket tekintve nem találtunk szignifikáns összefüggést.

4.12. Pajzsmirigyhormon szintek a danazollal kezelt és nem kezelt C1-INH-HAE betegekben

A vizsgált 117 fős C1-INH-HAE beteganyagunkat *danazolt nem szedő* (n=63) és *danazolt szedő* (n=54) (azaz hosszú távú profilaktikus terápiában részesülő) csoportbontásban elemeztük tovább. (**7. táblázat**).

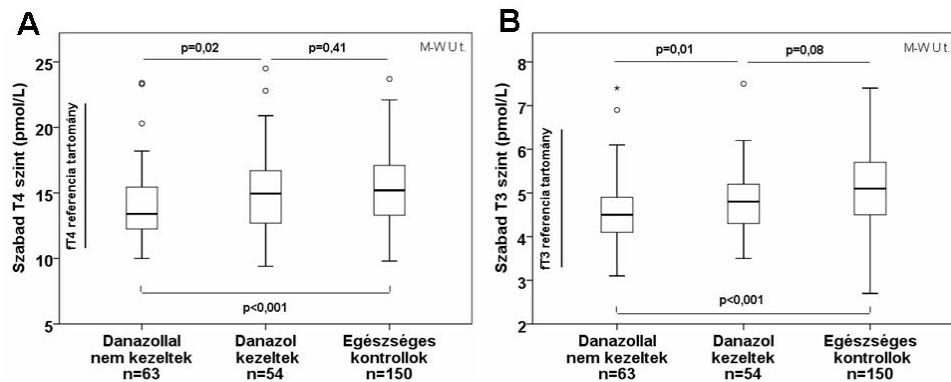
7. táblázat: Pajzsmirigyhormon szintek a danazolt nem szedő és danazol kezelt hereditár C1-INH deficiens csoportokban.

TH paraméterek (referencia tartomány)	Medián (IQR)		Mann-Whitney U-teszt p érték
	Danazollal nem kezelt C1-INH-HAE betegek (n=63)	Danazol kezelt C1-INH-HAE betegek (n=54)	
TSH (0,3-3,6 mU/L)	1,3 (0,9-2,2)	1,5 (1,1-2,2)	0,36
fT4 (10,9-21,9 pmol/L)	13,4 (12,2-15,3)	15 (12,7-16,8)	0,02
fT3 (3,4-6,5 pmol/L)	4,5 (4,0-4,9)	4,8 (4,3-5,2)	0,01
a-TG (5-100 IU/mL)	5 (5,0-5,1)	5 (5,0-5,4)	0,61
a-TPO (1-16 IU/mL)	2,3 (1,5-4,5)	2,8 (1,6-6,2)	0,60

A hosszú távú danazol kezelt betegekben a fT4 és fT3 szintek egyaránt szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, a danazollal nem kezeltékhez képest. (Mann-Whitney U-teszt.; $p=0,02$ és $p=0,01$). Szintén szignifikáns különbséget találtunk a danazolt nem szedő és az egészséges kontrollcsoport fT4 és fT3 szintjei között ($p<0,001$; **3. ábra**).

Ugyanakkor a danazollal kezelték és az egészséges kontrollok fT4 és fT3 szintje, nem különbözött szignifikánsan egymástól ($p=0,41$ és $p=0,08$) (**3. ábra**). Akár a danazol kezelt, akár danazollal nem kezelt C1-INH-HAE betegek anti-TPO szintjét vizsgáltuk, azok mindkét összehasonlításban szignifikánsan magasabbnak bizonyultak az egészségesekhez viszonyítva (mindkét esetben $p=0,001$).

A többi pajzsmirigy-paraméter szint tekintetében, a danazol kezelés szerint kettébontott csoportokban nem volt további kimutatható szignifikáns különbség.



3.ábra: A fT4 (3/A ábra) és fT3 szintek (3/B ábra) a danazol kezelt és nem kezelt betegekben. (Rövidítés: M-W U-t: Mann–Whitney U-teszt)

4.13. Pajzsmirigyhormon paraméterek kapcsolata D-dimer, F1+2, és fibrinogén szintekkel C1-INH-HAE betegekben

A 117 C1-INH-HAE betegünk közül, 31 esetében volt lehetőségünk az azonos évi tünetmentes időszakban levett vérmintáiból vizsgálni, a fibrindegradációs termékek (D-dimer, F1+2) és a fibrinogén szintjét. Spearman korrelációval a fT4 szintek és a D-dimer szintek szignifikáns, ellentétes irányú korrelációját tapasztaltuk ($p=0,02$; $R:-0,406$). Ezt követően vizsgáltuk a medián fT4 érték alatti (alacsony-normál) és feletti (magas-normál) csoportban a betegek megoszlását, a D-dimer $0,5 \mu\text{g/mL}$ -s vágópont (normál-kóros határérték) alatti és feletti értékek szerint szétválasztott csoportokban. (D-dimer medián: $0,6 \mu\text{g/mL}$). Eredményeink alapján az alacsony-normál fT4 tartományú betegek aránya a magas D-dimerű betegekben magasabb, a magas-normál fT4 szintű betegek aránya pedig az alacsony D-dimerű csoportban volt szignifikánsan magasabb (14/16 és 2/11; $p=0,009$; Fisher egzakt teszt).

Habár a F1+2 fibrindegradációs termékek szintje és az fT4 szintek szerint csoportosítva a betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget, mégis úgy tűnik, hogy a tendenciát tekintve a magasabb F1+2 szintekhez inkább alacsonyabb fT4 szintek tartoztak, és fordítva. A fibrinogén és a szabad

pajzsmirigyhormon szintek közt nem sikerült összefüggést kimutatnunk, valószínűsíthetően a kis esetszám miatt.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. C1-INH-HAE-s nőbetegeink a magyar átlaghoz hasonló koraszülési illetve császármetszési aránnyal rendelkeznek.

2. A betegek többségében megváltozik a rohamok frekvenciája és lokalizációja. A terhesség súlyosbíthatja, enyhítheti, vagy nem módosítja a betegek ödémás rohamait. A terhesség alatti rohamszámok és rohamsúlyosságok szignifikáns fluktuációt mutatnak.

a) Az első trimeszter a legnehezebben viselt időszak. A legtöbb angiödémás roham a harmadik trimeszterben jelentkezik. A betegek többségében a terhességek tüneti szempontból hasonlóan zajlanak.

b) Hasi rohamok a terhesség alatt gyakrabban fordulnak elő. A terminusok rohamszegények. Postpartum időszakban a betegek egy részénél, szintén hasi rohamok kerülnek előtérbe.

c) A korai bevezető tünetet produkálók, terhességeik alatt magasabb rohamszámot mutatnak. A menstruációt korábban ödémás rohamot kiváltó tényezőként megjelölő nőbetegeink, a III. trimeszterben szignifikánsan kevesebb tünetet mutatnak. Azon nőbetegek akik a mechanikai traumát korábban rohamkiváltó tényezőként nevezték meg, minden trimeszterben szignifikánsan több rohamot szenvednek el.

d) A C1-INH deficiens magzattal várandós édesanyák ödémás rohamainak száma, a harmadik trimeszterben szignifikáns mértékben növekszik.

3. A pdC1-INH koncentrátum az FDA terhességi gyógyszerkategóriák alapján a „C” kategóriába sorolt szer. Tudomásunk szerint ez a legnagyobb esetszámú vizsgálat, amely a készítmény biztonságosságát támasztja alá. Hereditár angiödémás terhes beteganyagunkon, akut és profilaktikus céllal egyaránt sikerrel alkalmaztuk. Jelenleg a pdC1-INH koncentrátum a

legmegfelelőbb kezelés, mely sem az anyára, sem a magzatra nem jelent veszélyt.

4. C1-INH-HAE betegekben a pajzsmirigy szabadhormonok szintje szignifikánsan alacsonyabb, míg az anti-TPO szintje szignifikánsan magasabb, az egészséges kontrolcsoportéhoz képest.

5. Az alacsony-normál FT4 szintű betegek nagyobb arányban rendelkeznek medián alatti C1-INH aktivitással, és fordítva. Továbbá a magasabb éves rohamszámmal rendelkező betegek FT4 szintje alacsonyabb.

6. A hosszú távú profilaktikus danazol kezelés alatt álló betegcsoport pajzsmirigy szabadhormon szintjei szignifikánsan magasabbak, a danazzal nem kezelt betegcsoportéhoz képest. Ugyancsak szignifikáns különbség adódik a danazolt nem szedő és az egészséges kontrolcsoport FT4, FT3 szintjei között. Viszont a danazzal kezelt csoport és az egészséges kontrollok szabadhormonszintjei nem különböznek szignifikánsan egymástól. E megfigyelés új alternatívát nyújthat a danazol hatásmechanizmusának megismerését célzó kutatásokhoz.

7. A fibrinolitikus rendszer aktivitására utaló paraméterek és pajzsmirigyfunkciós értékek közt sikerült összefüggést kimutatni. Az FT4 szintek és a D-dimer szintek szignifikáns, ellentétes irányú korrelációját találtuk. Az alacsony-normál FT4 tartományú betegek aránya a magas D-dimerű betegekben magasabb, a magas-normál FT4 szintű betegek aránya pedig az alacsony D-dimerű csoportban szignifikánsan nagyobb.

Így az hogy az alacsony-normál szabadhormon szintű betegeket több angioödémás roham jellemzi, összefüggésben állhat a fibrinolitikus rendszer aktiválódásával is, melyre az emelkedett D-dimer szintek is utalhatnak.

Összességben elmondható, hogy a fiziológiás hormonális változások befolyásolják a C1-INH-HAE-s betegek ödémás rohamainak gyakoriságát. A kapott eredmények azt sugallják, hogy a C1-INH-HAE patofiziológiájában az endokrin rendszernek is kiemelt szerepe van.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló angol nyelvű közlemények:

1) Czaller I, Csuka D, Zotter Z, Veszeli N, Takács E, Imreh É, Varga L, Farkas H. (2016) Thyroid hormones and complement parameters in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 117(2): 175-179. IF: 3,475* (2015)

2) 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(1): 44-49. IF: 1,764 (2010)

3) Farkas H, Csuka D, Gács J, Czaller I, Zotter Z, Füst G, Varga L, Gergely P. (2011) Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Immunol*, 141(1): 58-66. IF: 4,046 (2011)

4) 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. IF: 3,358 (2014)

Egyéb, az értekezés témájától független angol nyelvű közlemények:

1) Bohács A, Bikov A, Ivancsó I, Czaller I, Böcskei R, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Tamási L. (2016) Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. *Respir Care*, 61(4): 502-509. IF: 1,922* (2015)

2) Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G. (2013) Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*, 131(3): 909-911. IF: 11,248 (2013)

3) Csuka D, Kelemen Z, Czaller I, Molnár K, Füst G, Varga L, Rajczy K, Szabó Z, Miklós K, Bors A, Farkas H. (2011) Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease: is it worth the effort? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(3): 238-244. IF: 1,757 (2011)

- 4) Czaller I, Molnár K, Csuka D, Varga L, Farkas H. (2011) Successful outcome using C1-inhibitor concentrate in acute pancreatitis caused by hereditary angioedema. *Gastroenterol Nurs*, 34(1): 60-63.
IF: 0,705 (2011)
- 5) 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(9): 1025-1027.
IF: 2,561 (2010)
- 6) 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(4): 419-426.
IF: 3,032 (2010)
- 7) Kristóf K, Madách K, Czaller I, Bajtay Z, Erdei A. (2009) Mathematical analysis of clinical data reveals a homunculus of bacterial mimotopes protecting from autoimmunity via oral tolerance in human. *Mol Immunol*. 46(8-9): 1673-1678.
IF: 3,202 (2009)

Az értekezés témájától független hazai szakmai lapokban megjelent közlemények:

- 1) Bíró A, Dombai B, Oroszi D, Eszes N, Czaller I, Tamási L. (2016) Asztma okozta rizikó terhességben. *Med. Thor*, 69(1): 35-39.
- 2) Czaller I, Csomor J, Demeter J, Losonczy Gy, Gálffy G. (2014) Szolid tumornak indult, non-Hodgkin lymphoma pulmonalis manifesztációja lett. *Med. Thor*, 67(5): 340-344.
- 3) Gálffy G, Tamási L, Szondy K, Czaller I, Losonczy Gy, Müller V. (2012) Tüdődaganat kemoterápiája mellett észlelt korai és késői hányinger – hányás gyakorisága különböző antiemetikum-kezelések mellett. *Med. Thor*, 65(5): 358-364.
- 4) Gálffy G, Czaller I. (2012) Sikeres célzott kezelés időskori, nem-kissejtes tüdőcarcinoma esetén. *Med. Thor*, 65(4): 273-274.