MAKIT 53. Kongresszus

2025.05.08-10. Kecskemét

HANO Szekció absztraktok

Horváth Hanga Réka 1, Visy Beáta 1 2, Kőhalmi Kinga Viktória 1 3, Balla Zsuzsanna 1 4, Andrási Noémi 1 5, Czaller Ibolya 1 6, Zotter Zsuzsanna 1 7, Farkas Henriette 1

Herediter angioödéma hosszú távú profilaxisa Magyarországon az elmúlt négy évtizedben

Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest; 2# Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest; 3# Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék, Semmelweis Egyetem, Budapest; 4# HNOPraxis Schaffhausen, Schaffhausen, Switzerland; 5# Gyermekgyógyászati Klinika, Tűzoltó Utcai Részleg, Semmelweis Egyetem, Budapest; 6# Tüdőgondozó, Szent Margit Rendelőintézet, Budapest; 7# Bristol Urological Institute, Bristol, United Kingdom

Célkitűzés: A herediter angioödéma (HANO) egy ritka, öröklődő betegség, amely visszatérő rohamokban jelentkező szubmukózus és/vagy szubkután angioödémával jellemezhető. A HANO az ödémás rohamok kiszámíthatatlansága miatt jelentős pszichoszociális terhet ró a betegekre. Emiatt a kórkép kezelésének egyik fő célja az ödémás rohamok megelőzése, melyet hosszú távú profilaxis (long-term prophylaxis, LTP) alkalmazásával érhetünk el. Az elmúlt ötven év során számos LTP-ra alkalmazható kezelés vált elérhetővé, a hagyományos nem specifikus terápiáktól [gyengített androgének (pl. danazol), antifibrinolitikumok (pl. tranexámsav)] a modern, specifikusabb gyógyszerekig [intravénás (iv.) vagy szubkután (sc.) C1 inhibitor (C1INH) koncentrátum, lanadelumab, berotralstat]. Jelen vizsgálatunkban célunk az Országos Angioödéma Központ megalapítása óta eltelt negyven év alatt a magyar HANO-s betegek által LTP-ra használt szerek felmérése, és az alkalmazott gyógyszerek hatásosságának és biztonságosságának elemzése volt. Betegek és módszerek: Központunk HANO Regiszteréből kigyűjtöttük az 1979 és 2023 közötti időszakra vonatkozóan a betegek által használt LTP-ra, a HANO-s rohamok gyakoriságára, a betegek által jelzett mellékhatásokra és a laboratóriumi paraméterekre (teljes vérkép, vérkémiai vizsgálatok, komplementvizsgálatok, vizeletvizsgálat) vonatkozó adatokat. Összesen 211 beteg adatait elemeztük, medián 17 éves nyomonkövetéssel. Eredmények: Magyarországon a danazol LTP 1985-ben került bevezetésre, míg a tranexámsav 1995-ben. Bár 2000 előtt a betegek több, mint fele részesült danazol profilaxisban, ez az arány napjainkra fokozatosan 13,6%-ra csökkent. Ezzel párhuzamosan a LTP-ban nem részesülő betegek aránya 40%-ról fokozatosan 72,7%-ra nőtt. A tranexámsav használat a 2000-es évek elején volt a legelterjedtebb, ekkor a betegek 13,9%-a részesült a kezelésben. Ez mára egyetlen betegre (0,6%) korlátozódik. Tizenkét beteg részesült 1999 óta hosszabb-rövidebb ideig tartó off-label iv. C1INH profilaxisban. Modern LTP terápiák (sc. C1INH, berotralstat, lanadelumab vagy garadacimab) klinikai vizsgálataiban 2014 óta tizenegy beteg vett részt. „Post-trial access" keretében egy beteg berotralstatot, míg egy másik beteg lanadelumabot kapott a gyógyszerek elérhetővé válásáig. A gyógyszerek törzskönyvezését követően 2022-ben négy beteg esetében tudtunk bevezetni sc. C1INH, nyolc betegnél pedig lanadelumab kezelést. A danazol és a tranexámsav hatékonyan csökkentette az ödémás rohamok számát a betegek 60%-ában. Az általunk alkalmazott minimális hatásos dózis mellett egyik kezelés során sem tapasztaltunk klinikailag jelentős változást egyetlen vizsgált laboratóriumi paraméterben sem. A sc. C1INH és a lanadelumab kezelésben részesülő betegek a kezelés megkezdését követően kevesebb ödémás rohamról és jobb életminőségről számoltak be, mint a kezelést megelőző időszakban. A betegek a kezelés során nem tapasztaltak súlyos mellékhatást, és

nem tapasztaltunk klinikailag jelentős változást a laboratóriumi paramétereikben sem. Összefoglalás: Magyarországon LTP-ra a globális trendeknek megfelelően egyre kevesebbszer alkalmazunk danazolt vagy tranexámsavat, míg megfigyelhető a modern szerek térnyerése. Jelenleg (2025-ben) már 13 beteg részesül lanadelumab és 6 beteg berotralstat kezelésben. Mind a modern, mind a hagyományos LTP opciók biztonságosnak és hatékonynak bizonyultak betegpopulációnkban, megfelelő monitorozás mellett.

Voloncs-Mindszenthy Lili 1, Horváth Hanga Réka 1, Andrási Noémi 2 3, Szilágyi Tamás 4, Farkas Henriette 1

Herediter angioödémához társuló komorbiditások hazai felmérése

1# Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem; 2# Gyermekgyógyászati Klinika, Tűzoltó Utcai Részleg, Semmelweis Egyetem; 3# Semmelweis Egyetem Doktori Iskola; 4# Szent János Kórház Ortopéd-Traumatológia Osztály

A herediter angioödéma (HAE) egy ritka, öröklődő betegség, amelyet leggyakoribb formájában a C1 inhibitor fehérje (C1INH) hiánya okoz (HAE-C1INH). A kórkép jellemző klinikai tünete a visszatérő, különböző lokalizációban jelentkező szubkután és/vagy szubmukózus angioödéma. A C1INH egy szerin proteáz inhibitor, amely több plazmaenzim kaszkádrendszer (például a komplementrendszer klasszikus és lektin útja, a plazma kinin-kallikrein rendszer, a kontakt aktiváció és a fibrinolízis) szabályozásának fontos eleme, így számos élettani folyamatban van meghatározó szerepe. A C1INH aktivitása HAE-C1INH-ban jelentősen csökken. A fehérje szerteágazó funkciója miatt felmerül különböző komorbiditások lehetősége ebben a speciális betegpopulációban. Célunk az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központunkban gondozott HAE-C1INH betegek komorbiditásainak felmérése volt, valamint ezek prevalenciájának összehasonlítása a magyar átlagpopuláció adataival. Betegek és módszerek: Prospektív, longitudinális tanulmányunkban 178 (95 férfi, 83 nő) felnőtt HAE-C1INH beteget vizsgáltunk, akik 1979 és 2023. november 30. között álltak gondozás alatt Központunkban. A HAE-C1INH betegek komorbiditásait a nyomon követés során évente nyert demográfiai, klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményei alapján mértük fel, amely adatokat HAE Regiszterünkből nyertünk ki. A betegek adatait korcsoportok szerinti bontásban (18-25, 25-35, 35-45, 45-55, 55-65, 65-75, 75+) is elemeztük. A magyar átlagpopulációra vonatkozó információkat nemzeti és európai statisztikai adatbázisokból, valamint különálló tudományos közleményekből nyertük. Minden komorbiditás esetén az átlagpopulációban tapasztalt prevalencia értéket mind az egyes korcsoportokban, mind a teljes populációra vonatkozóan a HAE-C1INH betegekben tapasztalt prevalencia 95%-os konfidencia intervallumával vetettük össze. Eredmények: Felmérésünk során 159 betegünkben fordult elő legalább egy komorbiditás. Az 51 vizsgált betegségből a fejfájás (58%), a hiperkoleszterinémia (52%), a hipertónia (30%), és a májbetegség (26%) fordult elő a leggyakrabban a HAE-C1INH populációban. A hiperkoleszterinémia minden korcsoportban jelentősen gyakrabban fordult elő HAE-C1INH betegekben az átlagpopulációhoz képest. A legfiatalabb korcsoportot leszámítva a depresszió/szorongás több mint háromszor volt gyakoribb a HAE-C1INH betegpopulációban, mint az átlagpopulációban. A hipertónia a fiatalabb korcsoportokban a HAE-C1INH betegek körében gyakoribb volt, mint az átlagnépesség körében, míg az idősebb korcsoportokban ez az eltérés már nem volt megfigyelhető. Az oszteoporózis és a spondilózis minden korcsoportban jelentősen kisebb prevalenciát mutatott a HAE-C1INH betegek körében, mint az átlagpopulációban. A többi vizsgált betegség sem korcsoportos bontásban, sem a teljes populációk szintjén nem mutatott jelentős különbséget a HAE-C1INH betegek és a magyar átlagpopuláció között. Összefoglalás: Összegzésként elmondható, hogy felmérésünk rávilágított a hiperkoleszterinémia gyakoribb, valamint az oszteoporózis és a spondilózis csökkent előfordulására a HAE-C1INH betegek körében, míg egyetlen súlyos, életet veszélyeztető kórkép sem bizonyult gyakoribbnak a HAE-C1INH populációban. A komorbiditások korai felismerése és kialakulásuk megelőzése érdekében a rendszeres kontroll vizsgálatok elengedhetetlenek.

Szabó Edina 1, Marossy Katalin 1, Horváth Hanga Réka 2, Farkas Henriette 2, Szilágyi Ágnes 1

Új heterozigóta és kettős heterozigóta SERPING1 variánsok azonosítása herediter angioödémában szenvedő betegekben

1# Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest; 2# Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés: A C1-inhibitor (C1INH) hiány következtében kialakuló herediter angioödéma (HAE-C1INH) egy ritka, potenciálisan életveszélyes kórkép, melyet visszatérő angioödémás rohamok jellemeznek. Az autoszomális domináns öröklésmenetű betegség hátterében a C1-inhibitort kódoló SERPING1 gén hibái állnak. Jelen előadásunkban a korábban általunk még nem publikált HAE-C1INH betegekben azonosított SERPING1 variánsokat mutatjuk be. Módszerek: A diagnózis felállítása a laboratóriumunkban végzett komplement mérések (C1INH szint és aktivitás, komplement C4 szint, anti-C1INH antitest koncentráció) eredményei alapján történt. A HAE-C1INH 1-es, vagy 2-es típusával diagnosztizált betegek genomiális DNS-éből polimeráz láncreakciót követően Sanger-szekvenálással vizsgáltuk a SERPING1 gén kódoló régióját. A SERPING1 exonok nagy deléciók, duplikációk miatti esetleges kópiaszám-változásait multiplex ligáció-függő próba amplifikáció (MLPA) módszerrel elemeztük. Eredmények: Két HAE-C1INH betegben két ritka SERPING1 variánst azonosítottunk. Az egyik család három érintett tagja két, korábban nem ismert variációt, a p.T452I és p.G453V aminosavcseréket hordozza. Ezek a közeli lokalizációjú misszensz variánsok a családi öröklődés alapján cisz-konfigurációban helyezkednek el, ami arra utal, hogy egyik vagy mindkettő együttesen felelős a betegségért. Ezzel szemben a másik, két variánssal rendelkező beteg egy feltehetően de novo, korábban patogénként leírt variánst, a p.P498L-t hordozta egy másik misszensz variációval, a p.S255T-vel együtt, amelyet korábban egyetlen HAE-C1INH betegben írtak le. Az index beteg tünetmentes édesapja és nagybátyja, akiknek a C1-inhibitor szintje és aktivitása normális volt, szintén hordozta a p.S255T variánst, ami arra utal, hogy ez a variáns valójában nem kóroki a C1-inhibitor hiány tekintetében. Két másik családban két új, korai stop kodon keletkezéséhez vezető variánst (p.Y199Pfs*57, p.S137X) azonosítottunk. Egy betegben multiplex ligáció-függő próba amplifikációval nagyméretű heterozigóta deléciót mutattunk ki, amely a SERPING1 gén 4-8. exonjait érinti. További négy családban korábban leírt SERPING1 variánsokat (c.-22-19_-22-4del, c.51+2T>C, p.Q348X, p.R466C) azonosítottunk. Következtetések: A laboratóriumunkban rutinszerűen alkalmazott molekuláris genetikai vizsgálatokkal, a SERPING1 gén (beleértve az exonok, az exon/intron határok és a nem transzlálódó régiók) szekvenálásával, valamint az exonok kópiaszámeltérésének vizsgálatával minden HAE-C1INH-ban szenvedő betegben azonosítani tudtuk a betegség hátterében álló kóroki variánst. Emellett eredményeink rávilágítanak az érintett betegek mellett a nem érintett családtagok szűrésének fontosságára, mivel ez a stratégia segíthet egy variáns patogenitásának értékelésében még olyan esetekben is, amikor funkcionális jellemzés nem áll rendelkezésre.

Visy Beáta 1 2, Horváth Hanga Réka 2, Szilágyi Ágnes 3, Sinkovits György 3, Pápai János 4, Seszták Tímea 5, Farkas Henriette 2

Herediter angioödéma korai diagnózisa az adekvát kezelés és a betegbiztonság szolgálatában

1# Nyerges Gábor Infektológiai Osztály, Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet; 2# Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem; 3# Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Kutatólaboratóriuma, Semmelweis Egyetem; 4# Sebészeti Osztály, Gyermekgyógyászati Klinika Bókay Utcai Részleg, Semmelweis Egyetem; 5# Röntgen és Ultrahang Osztály, Gyermekgyógyászati Klinika Bókay Utcai Részleg, Semmelweis Egyetem

A C1 inhibitor hiányos herediter angioödémás (HAE-C1INH) betegek kezelésének egyik pillére az angioödémás rohamok kialakulásának megelőzése. Sebészeti és fogászati beavatkozások ödémás rohamot provokálhatnak, ezért indokolt rövid távú profilaxis alkalmazása ezen beavatkozások előtt intravénásan adható, humán plazmából előállított C1 inhibitor koncentrátummal (pdC1INH) Esetismertetésünkben egy három napos újszülött kórtörténetét mutatjuk be. A HAE-C1INH beteg édesanya várandósságának 34. hetében perinatális ultrahang vizsgálattal a magzat hasüregében a húgyhólyag felett, kissé jobb oldalon 72x59 mm nagyságú, éles, szabályos határú és belfelszínű, homogén folyadékkal telt képlet ábrázolódott. A posztnatális vizsgálatok a jobb hasfelet kitöltő cisztát legnagyobb valószínűséggel ovariális eredetűnek véleményezték, mely sebészeti beavatkozást tett szükségessé. Születést követően a köldökzsinór vérből egy nap alatt komplement vizsgálattal igazoltuk, hogy az újszülött örökölte a betegséget. A szakmai ajánlásoknak megfelelően a három napos újszülött a műtéti beavatkozást megelőzően intravénás pdC1INH koncentrátummal rövid távú profilaxisban részesült, és általános érzéstelenítésben a ciszta eltávolítása megtörtént. A peri- és posztoperatív időszak zavartalan volt, angioödémás roham nem alakult ki, a gyermeket hatnapos életkorában otthonába bocsátották. A későbbiekben perifériás vérből komplement-, illetve genetikai vizsgálattal is megerősítettük a HAE-C1INH diagnózisát. Az újszülöttet az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozásba vettük, intravénás pdC1-INH koncentrátummal elláttuk, nyomon követése folyamatos. A HAE-C1INH ödémás rohamai újszülött korban ritkán fordulnak elő, csupán néhány esetet publikáltak, mindezek ellenére n profilaxist igénylő beavatkozások előtt újszülöttek esetében is ajánlott a rövid távú profilaxis alkalmazása. Ismereteink szerint ez az első olyan esetismertetés, amikor újszülöttkorban került sor rövid távú profilaxisra. A gondosan szervezett csapatmunka lehetővé tette a diagnózis korai megállapítását, ami elengedhetetlen a megfelelő kezelési stratégia kialakításához.

Papp-Lukács Dóra 1, Horváth Hanga Réka 1, Farkas Henriette 1, Szilágyi Ágnes 2

1# Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem; 2# Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Kutatólaboratóriuma, Semmelweis Egyetem

A genetikai szűrés indikációs kérdései ismeretlen eredetű angioödéma esetén: Klinikai és demográfiai elemzés egy magyar betegpopulációban

Célkitűzés: A normál C1 inhibitor (C1INH) szinttel járó, ismeretlen eredetű angioödéma klinikai és genetikai hátterének feltérképezése továbbra is kihívást jelent, mivel a betegség rendkívüli heterogenitást mutat. A genetikai vizsgálatok és a biobankok használata új diagnosztikai és prognosztikai lehetőségeket kínálhat, azonban jelenleg nem egyértelmű, hogy milyen kritériumok alapján indokolt a betegek genetikai szűrése. Tanulmányunk célja egy olyan betegpopuláció klinikai és demográfiai jellemzőinek elemzése, amely visszatérő angioödémás epizódokkal jelentkezett, de nem felelt meg a C1INH hiánnyal járó herediter angioödéma diagnosztikai kritériumainak. Betegek és módszerek: A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik 2009 és 2023 között az Országos Angioödéma Központban visszatérő angioödémás epizódokkal jelentkeztek. A kiválasztás szempontjai a következők voltak: •A beteg angioödémás rohamait nem kísérte urtikária •A tünetek nem hozhatók összefüggésbe ismert allergiával •A tünetek nem angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlók alkalmazása mellett jelentkeztek, vagy annak elhagyása után is jelentkeztek •A beteg angiödémás rohamai nem reagáltak az olyan hagyományos terápiás beavatkozásokra, mint az adrenalin, antihisztamin és kortikoszteroid. •A betegnél korábban már kizártuk a F12 és PLG génekben előforduló, a herediter angioödémával összefüggésbe hozott patogén variánsok jelenlétét. Összesen 101 beteg felelt meg ezeknek a kritériumoknak. A klinikai és demográfiai adatokat retrospektív módon elemeztük, beleértve a betegek életkorát a tünetek kezdetekor, az angioödémás rohamok gyakoriságát és lokalizációját, továbbá a családi anamnézist. A biobankban tárolt mintákból célzott Sanger szekvenálással genetikai vizsgálatokat végeztünk az ANGPT1, MYOF, HS3ST6 és KNG1 gének exonjaira fókuszálva. Eredmények: A vizsgált populációban jelentős klinikai variabilitást tapasztaltunk. Az első tünetek megjelenése széles életkori spektrumon mozgott: bár a medián életkor 37 év volt, több esetben 60 év felett jelentkeztek az első angioödémás epizódok. Az angioödémás rohamok leggyakrabban az arcon jelentkeztek, a betegek 83%-a számolt be az arcot érintő rohamról. A családi anamnézis nem minden esetben mutatott egyértelmű öröklődési mintázatot: míg a betegek 36%-ának elsőfokú rokonainál is előfordult angioödéma, a többi esetben sporadikus előfordulás volt megfigyelhető. A genetikai szűrés során egy betegben kimutattuk az ANGPT1 p.Ala119Ser mutációt, amely késői kezdetű, sporadikus fenotípussal társult. Összefoglalás: Eredményeink rávilágítanak az idiopátiás angioödéma diagnosztikai nehézségeire, valamint arra, hogy jelenleg nem létezik egységes irányelv a genetikai szűrés indikációjára ebben a betegcsoportban. Az általunk vizsgált populáció klinikai jellemzői jelentős szórást mutatnak, mind az életkor, mind a rohamok lokalizációja, mind a tünetek kezdetének időpontja tekintetében. Ezek az eltérések felvetik a kérdést: milyen klinikai karakterisztikák alapján kellene genetikai szűrésre irányítani az ismeretlen eredetű angioödémás betegeket? Szükség van-e egy új, célzott diagnosztikai algoritmus kidolgozására, amely jobban figyelembe veszi az atípusos vagy késői kezdetű eseteket? Eredményeink összevetése a nemzetközi irodalomban publikált adatokkal, valamint a biobankok használata és a genetikai vizsgálatok szélesebb körű alkalmazása kulcsszerepet játszhat e kérdések megválaszolásában és a betegcsoport jobb karakterizálásában.