

A nemi hormonok változásának hatása a hereditaer angioneuroticus oedemában szenvedő betegek rohamainak gyakoriságára

Felvinci Réka, Visy Beáta, Németh Éva, Varga Lilian, Jakab László, Farkas Henriette

BEVEZETÉS – Hereditaer angioneuroticus oedemában a szervezet hormonális egyensúlyának változása befolyásolja a betegségben fellépő oedemás rohamok számát. Felmérésünkben elsősorban arra kerestük a választ, hogy a rohamok gyakorisága összefügg-e a pubertással, a menstruációs ciklussal, fogamzásgátló tabletták alkalmazásával, a terhességgel, a szüléssel és a menopausával. Felvetettük azt a kérdést is, hogy ha a magzat örökölte a betegséget, akkor ez mennyiben befolyásolta a rohamok gyakoriságát a terhesség alatt.

BETEGEK, MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK – Retrospektív elemzésünkbe 53 nőbeteget vontunk be. Kérdőíves felmérést és részletes nőgyógyászati szűrővizsgálatot végeztünk. Azt találtuk, hogy a pubertás idején a betegek 34%-ánál, a menstruáció alatt 58%-uknál, az orális fogamzásgátlót szedők 63%-ánál emelkedett a rohamok száma. A postmenopausában 36%-uknál csökkentek a tünetek. Azoknak a nőknek az esetében, akiknél a terhesség befolyással volt a betegségre, a hereditaer angioneuroticus oedemában szenvedő magzat növelte az oedemás rohamok számát.

KÖVETKEZTETÉS – Vizsgálatunk alátámasztja, hogy a fiziológiai nemi hormonális változásokkal járó állapotok befolyásolják a hereditaer angioneuroticus oedemában szenvedő betegek oedemás rohamainak gyakoriságát, mégpedig egyénekenként különböző mértékben és különbözőképpen. Elemzésünk felhívja a figyelmet arra, hogy a betegek életük hormonális változásainak idején mind a gondozást, mind a terápiát illetően fokozott odafigyelést igényelnek.

**hereditaer angioneuroticus oedema,
C1-inhibitor fehérje,
a nemi hormonok egyensúlyváltozása**

THE EFFECT OF SEXUAL HORMON ALTERATIONS ON THE FREQUENCY OF OEDEMATOUS ATTACKS IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA

INTRODUCTION – Changes in the body's hormonal equilibrium may alter the frequency of angioedema attacks in patients with hereditary angioneurotic edema. We assessed the relations between the angioedema attacks and puberty, menstruation, anticonceptant pill taking, pregnancy, delivery and menopause. We also studied the possible impact of an embryo with hereditary angioneurotic edema on the frequency of attacks during pregnancy.

PATIENTS, METHODS AND RESULTS – 53 female patients were included in the study. Data was surveyed by a questionnaire and detailed gynecological examination. We pointed out that the frequency of the attacks increased in 34% of the patients during puberty, in 58% of the patients at the time of menstruation and in 63% of the contraceptive pill users. In 36% of the women the frequency decreased in the postmenopausal state. In case the pregnancy affected the disease, the embryo with hereditary angioneurotic edema increased the number of attacks during pregnancy.

CONCLUSION – Our analysis shows that conditions with sexual hormone alterations have an effect on the number of edematous attacks, therefore patients with hereditary angioneurotic edema need more attention both in nursing and therapy when they are in a life-period of hormonal change. Our results offer the opportunity of a better prediction of edematous attacks thus the opportunity of better therapy and better quality of life.

**hereditary angioneurotic edema,
inhibitor protein,
alterations in sexual hormonal equilibrium**

Felvinci Réka, Németh Éva: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar/
Semmelweis University, Faculty of Medicine; Budapest
dr. Visy Beáta: Fővárosi Önkormányzat Madarász Utcai Gyermekkorház és Rendelőintézet/
Madarász Street Children's Hospital; Budapest
dr. Varga Lilian, dr. Jakab László, dr. Farkas Henriette (levelező szerző/correspondent):
Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
3rd Department of Internal Medicine;
H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: farkash@kut.sote.hu

Érkezett: 2004. november 8. Elfogadva: 2005. február 1.

A hereditær angioneuroticus oedema (HANO) a C1-inhibitor fehérje (C1-INH) autoszómális domináns öröklődésű hiánya (1–4). A betegség mortalitása fel nem ismert esetekben 25–30%-os, ezért a diagnózis korai felállítása rendkívül fontos (5, 6). A kórképnek két fenotípusa ismeretes (7): Az I. típusban a C1-INH fehérje szérumszintje és aktivitása is csökkent. A II. típusban a fehérje szérumszintje normális vagy kórosan emelkedett, a fehérje azonban funkcióképtelen (8). A C1-INH-hiánynak szerzett formája is van, amely autoimmun betegségekhez, tumorokhoz, infekciókhoz, lymphoproliferatív kórképekhez társulhat, illetve az úgynevezett autoimmun formában C1-INH ellenes autoantitesteket lehet kimutatni a betegek szérumában. A C1-INH-hiány a komplementrendszer klasszikus útjának spontán aktiválódását okozva megnöveli a szövetekben a bradikinin és a kininszerű C2-fragmentumok koncentrációját. A hisztamin nem vesz részt a folyamatban (1, 9). A vazóaktív faktorok hatására az érpermeabilitás fokozódik, ennek következtében oedemák keletkeznek (10). A vizenyők jelentkezhetnek submucosus, illetve subcutan lokalizációban (1. ábra). A submucosus bélfaloedema hányással, hasmenéssel, kifejezett hasi görcsökkel jár, és súlyos esetben akut has tüneteit utánozhatja, míg a gégeben kialakuló oedema beavatkozás nélkül fulladásos halált okozhat (5, 11, 12). A leggyakrabban a végtagokon, az arcon, a nyakon, és a genitálékon jelentkező subcutan oedemák általában nem járnak fájdalommal, bőrpírral, viszketéssel, a betegek azonban igen kellemetlen feszülésérzéstől számolnak be. Az oedemák (különösen a subcutan lokalizációjúak) egy-három napon belül többnyire spontán regrediálnak. Súlyos vagy életveszélyes állapotban a hiányzó fehérje pótlása szükséges, amely C1-INH-koncentrátum alkalmazásával történik (13–15). A kezelés hatására az oedema néhány órán belül regrediál. Az egyéb etiológiájú oedemákkal ellentétben az adrenalin, az antihisztaminok és a glükokortikoszteroidok hatástalannak. A betegség profilaktikus terápiája attenuált androgének (15–17) és antifibrinolitikumok (18–20),

illetve bizonyos esetekben C1-INH-koncentrátum (21, 22) alkalmazásából áll.

Oedemás rohamokat provokálhat többek között mechanikai trauma (23), pszichés stressz, infekció (24), műtéti és diagnosztikus célú beavatkozás a fej és a nyak területén (25), illetve a szervezet hormonális egyensúlyának megváltozása. Alábbiakban ismertetett vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogyan befolyásolják az oedemás rohamok gyakoriságát azok az állapotok, amelyek a szervezet nemi hormonjainak fiziológiai változásaival járnak.

Betegek és módszerek

A magyarországi HANO Központban 58 nőbeteg gondozunk. Retrospektív vizsgálatunkban nem szerepel az az öt leánygyermek, aki a vizsgálat idején még pubertás előtt állt. Így 53 beteget vontunk be a vizsgálatba.

A felnőtt nőktől kérdőív segítségével gyűjtöttünk információt arról, hogyan és milyen mértékben befolyásolták oedemás rohamaik számát a következő állapotok: pubertás, menstruációs ciklus, terhesség, szülés, szoptatás, antikoncipiens alkalmazása, menopausa, továbbá várandósoknál az a körülmény, hogy a születendő gyermek örökölte-e a betegséget vagy sem.

Részletes nőgyógyászati szűrés során kizártuk a következő esetlegesen társuló betegségeket: myoma uteri, endometriosis, polycystás ovarium szindróma, emlőbetegség, spontán abortus, emlő-, méh-, petefészekrák.

Eredmények

Ötvenhárom felnőtt nőbetegünknek küldtünk kérdőívet. Közülük 50 érkezett vissza (94%), mindegyik értékelhető volt. A vizsgálatban szereplő betegek életkora 13–75 év, átlagéletkoruk 39,12 év. A betegség típusa szerinti megoszlás a következő: a HANO I-es típusában 44 beteg, II-es típusában hat beteg szenved. Az 50 beteg közül 36 nő volt termékeny korban, 14 nő pedig már nem menstruált.

Pubertás

A kérdőívek értékelése a következő eredményekre vezetett (1. táblázat): A pubertás az 50 nő közel harmadánál (34%) járt gyakoribb oedemás tünetekkel, azaz a már meglévő tünetek gyakoribbá és súlyosabbá váltak, illetve ekkor jelentkeztek az első oedemás rohamok. A nők 62%-ánál a pubertás nem okozott változást, és csupán 4%-uknál észleltünk javulást. Azoknak a menopausán átesett nőknek a 60%-ában, akiknél a pubertás során gyakoribbá váltak az oedemák, postmenopausában csökkentek a tünetek. A rohamok gyakoribbá válását közülük egy esetben sem tapasztaltuk a postmenopausa idején.

1. ÁBRA

Subcutan oedema kézen



1. TÁBLÁZAT

Összefüggés az oedemás rohamok száma és a pubertás, a postmenopausa, valamint a menstruációs ciklus között

| Női hormonális állapot | A rohamok száma | | | |
|------------------------|-----------------|-------------|-----------|---------------|
| | Csökkent | Növekedett | Megszűnt | Nem változott |
| Pubertás (n=50) | 4% (2/50) | 34% (17/50) | 0% | 62% (31/50) |
| Postmenopausa (n=14) | 36% (5/14) | 14% (2/14) | 0% | 50% (7/14) |
| Mensesek között (n=19) | 53% (10/19) | 0% (0/19) | 0% | 47% (9/19) |
| Menses előtt (n=19) | 26% (5/19) | 26% (5/19) | 0% | 47% (9/19) |
| Menses alatt (n=19) | 11% (2/19) | 58% (11/19) | 5% (1/19) | 26% (5/19) |

A figyelemreméltó változásokat a táblázatokban kiemeltük.

2. TÁBLÁZAT

Összefüggés az oedemás rohamok száma és a terhesség között azoknak a várandósoknak a körében, akiknél a terhesség változás-hoz vezetett (n=41)

| Terhesség (n=41) | Rohamok száma | | | | | | | |
|---------------------|---------------|--------------------|-------------|--------------------|-----------|--------------------|---------------|--------------------|
| | Csökkent | HANO-s gyermek* | Növekedett | HANO-s gyermek* | Megszűnt | HANO-s gyermek* | Nem változott | HANO-s gyermek* |
| I. trimeszter | 24% (10/41) | 10% (1/10) | 54% (22/41) | 45% (10/22) | 7% (3/41) | 67% (2/3) | 15% (6/41) | 83% (5/6) |
| II. trimeszter | 29% (12/41) | 8% (1/12) | 34% (14/41) | 50% (7/14) | 7% (3/41) | 67% (2/3) | 29% (12/41) | 67% (8/12) |
| III. trimeszter | 44% (18/41) | 17% (3/18) | 37% (15/41) | 73% (11/15) | 7% (3/41) | 67% (2/3) | 12% (5/41) | 40% (2/5) |

*Az adott terhességekből hány HANO-s gyermek született (%).

Menopausa után

A menopausa után a HANO-s nők 36%-a esetében csökkent a rohamok száma, 14%-uknál viszont emelkedett. Megfigyeltük, hogy azok esetében, akiknek a panaszait annak idején a pubertás nem befolyásolta jelentősen (és már nem menstruálnak), a menopausa sem okozott változást. Azoknak a postmenopausában lévő nőknek az esetében viszont, akiknek a pubertás fokozta a tüneteit, a menopausa általában javulást hozott.

Menstruációs ciklus

Elemeztük a tünetek változását a menstruációs ciklus három különböző szakaszában. A ciklus 19 nő betegségét befolyásolta: *mensesek között* 53%-uknál csökkent, 47%-uknál nem változott a rohamok gyakorisága, *közvetlenül menses előtt* 26%-ukban csökkent és azonos arányban emelkedett számuk. *A menstruáció alatt* 58%-uk esetében gyakoribbá váltak a rohamok. A menstruációs ciklusok alatti rohamgyakoriságot tekintve ez az eredmény szignifikáns volt ($p=0,042$). Érdekes azonban, hogy egy nő panaszai menses alatt teljesen megszűntek.

Terhesség

A választ adó 50 nő összesen 91-szer esett teherbe, és összesen 75 gyermek született meg. Közülük 29 örö-

költe a betegséget (39%) és 46 egészségesen született. Betegeinktől 91 terhességről kaptunk információt.

A 75 gyermek közül magzati korukban 41-en befolyásolták valamiképpen a várandósok oedemás rohamainak számát (tehát növekedett vagy csökkent a szám, illetve teljesen megszűntek a rohamok az adott időszakban). Ezekből a tüneteket valamilyen módon befolyásoló terhességekből 18 HANO-s gyermek született. A 41 terhesség trimeszterekre lebontott részletes elemzése után a következő adatokat rögzítettük (2. táblázat).

Azokból a terhességekből, amelyeknek *1. trimeszterében* csökkentek az anyák panaszai (24%), 10% HANO-s gyermek született, azokból pedig, amelyek ekkor növelték a rohamgyakoriságot (54%), 45% volt a HANO-s világrajötték aránya. Két nő rohamai megszűntek a terhesség ideje alatt, összesen három terhességükből egy egészséges és két HANO-s gyermek született.

A *2. trimeszter* alatt a terhességek 29%-ában csökkentek a gravidák panaszai. Érdekes, hogy közülük csupán egy magzat örökölte a HANO betegséget, míg azokból a terhességekből, amelyek növelték a rohamok számát (34%), minden második gyermek betegséggel született.

A *3. trimeszter* alatt a terhességek 44%-ában csökkentek a panaszok, és ezekből 17% HANO-s gyermek született. Ezzel szemben 73% HANO-s gyermek született azokból a terhességekből, amelyek növelték a várandósok rohamainak számát (37%). Az egyes tri-

3. TÁBLÁZAT

| Az oedemás rohamok száma a terhesség során egészséges, illetve HANO-s magzat esetén | | | | |
|---|--------------------------|-------------|-----------|---------------|
| 1. csoport | Egészséges magzat (n=46) | | | |
| | Csökkent | Növekedett | Megszűnt | Nem változott |
| I. trimeszter | 20% (9/46) | 26% (12/46) | 2% (1/46) | 52% (24/46) |
| II. trimeszter | 24% (11/46) | 15% (7/46) | 2% (1/46) | 59% (27/46) |
| III. trimeszter | 33% (15/46) | 9% (4/46) | 2% (1/46) | 57% (26/46) |
| 2. csoport | HANO-s magzat (n=29) | | | |
| | Csökkent | Növekedett | Megszűnt | Nem változott |
| I. trimeszter | 3% (1/29) | 34% (10/29) | 7% (2/29) | 55% (16/29) |
| II. trimeszter | 3% (1/29) | 28% (7/29) | 7% (2/29) | 66% (19/29) |
| III. trimeszter | 10% (3/29) | 38% (11/29) | 7% (2/29) | 45% (13/29) |

meszterekben észlelt rohamgyakoriság nem adott szignifikáns eredményt ($p=0,16$).

A magzat betegsége

Az eredmények alapján felvetődött a kérdés, hogy a magzatok HANO betegsége valóban növeli-e édesanyjuk terhesség alatti rohamainak számát (3. táblázat). Összevetettük az egészséges magzatot hordó anyák terhességeit (1. csoport) a HANO-s magzatot hordókéval (2. csoport). A terhességek közel 50%-a nem okozott változást a rohamok gyakoriságában, sem egészséges, sem HANO-s magzat esetén. Azok esetében, akiknél a terhesség befolyásolta az oedemás rohamok számát, amennyiben a magzat egészséges volt, az első két trimeszterben megközelítőleg 20-20%-ban csökkent, illetve emelkedett a rohamszám. Ha a magzat örökölte a betegséget, ugyanebben az időszakban csak 3%-ban csökkent, viszont 24-34%-ban emelkedett az oedemák előfordulása. A harmadik trimeszter során egészséges magzat esetén közel 35%-ban csökkent a tünetek száma és közel 10%-ban emelkedett, míg beteg magzat esetén éppen fordítva alakult: 10%-uknál csökkent és közel 35%-uknál emelkedett a rohamszám.

Azokban a terhességekben, amelyekben mindhárom trimeszterben több oedemás roham jelentkezett, mint a várandósság előtt (kilenc ilyen terhesség volt, és ezekből hat HANO-s gyermek született), a HANO betegség manifesztálódása a születendő gyermekben hatszor gyakoribb lett a mindvégig alacsonyabb rohamszámú graviditásokhoz képest. (Tíz olyan terhesség volt, amelyben az oedemák száma mindhárom trimeszterben csökkent az élet más időszakaihoz képest, és ezekből egy beteg gyermek született.)

Szülés

Mind a 75 szülést illetően választ kaptunk kérdéseinkre. Összesen 9%-ban volt szükség császármetszésre, és

ezekből egy HANO-s gyermek született. Ismeretes, hogy a szülés okozta mechanikai trauma hatására oedemás roham alakulhat ki (23). Betegeink 9%-ánál jelent meg genitális oedema, amely spontán regrediált. Egy esetben vált szükségessé C1-INH-koncentrátum adása. A terhességek 8%-ában volt kívánatos a profilaktikus kezelés (attenuált androgén, antifibrinolitikum).

Szoptatás

A 75 megszületett gyermek szoptatásáról és annak befolyásoló hatásáról is nyilatkoztak az édesanyjak. Az anyák rohamait megközelítőleg azonos arányban befolyásolta ez a hormonális állapot. Hét-hét nő esetében gyakoribbá váltak a HANO-s tünetek, illetve teljesen megszűntek, nyolc nő esetében pedig csökkent a számuk.

Nőgyógyászati betegségek

Összehasonlítottuk a nőgyógyászati betegségek előfordulását a normál- és a HANO-s populációban (4. táblázat). Perricone és munkatársai irodalmi adatai alapján a polycystás ovarium szindróma prevalenciája HANO-s betegeknél gyakoribb, mint a normálpopulációban

4. TÁBLÁZAT

| Nőgyógyászati betegségek előfordulása HANO-s betegek között (n=50) | |
|--|-------------|
| Nőgyógyászati betegségek | Előfordulás |
| Myoma uteri | 8% (4/50) |
| Polycystás ovarium szindróma | 4% (2/50) |
| Spontán abortusz | 14% (7/50) |
| Emlőbetegség | 4% (2/50) |
| Hormonterápiában részesült | 16% (8/50) |

(26). Ezt a megállapítást a mi vizsgálatunk nem támasztotta alá. A myoma uteri előfordulását 8%-osnak találtuk; spontán vetélése betegeink közül hét nőnek volt.

Ösztrogéntartalmú fogamzásgátlót betegeink 16%-a szedett a HANO diagnosztizálását megelőzően. Az antikonciptív hatására 63%-uk esetében gyakoribbá váltak az oedemás rohamok, ezért az orális fogamzásgátlót elhagyták. Tapasztalataink alapján – a szakirodalmi adatokkal összhangban (11, 27) – azt az álláspontot képviseljük, hogy HANO-s betegek esetében kontraindikált az ösztrogéntartalmú antikonciptívselek alkalmazása.

Megbeszélés

A hormonális változással járó állapotokban különböző nemi hormonok játszanak szerepet. Nőkben a pubertás előrehaladtával az ösztradiol, a sárgatestserkentő hormon (LH) és a folliculusstimuláló hormon (FSH) szérumszintje emelkedik a korábbiakhoz képest, a menopausa után pedig csökken az ösztradiol- és a progeszteronszint. A menstruációs ciklus 13–17. napja körül az LH-, az FSH- és az ösztradiolszint emelkedett, a menses idején azonban mind a progeszteron, mind az ösztradiol szérumszintje alacsony. A terhesség első trimeszterében a magas humán choriongonadotropin- (hCG-) és progeszteronszint mellett alacsony az ösztrogén szintje; a harmadik trimeszterben a progeszteron- és az ösztrogénszint ér el csúcst. A tejelválasztás megindulását az ösztrogénszint hirtelen csökkenése és a magas prolaktinszint váltja ki.

Számos összefoglaló jellegű közleményben találunk utalást arra, hogy a nemi hormonok fiziológiás változásai különbözőképpen befolyásolják a HANO tüneteit (1). Korábbi vizsgálatainkban a nemi hormonok szérumszintjeit hasonlítottuk össze a betegek oedemás rohamainak számával férfiak és nők esetében (28). A vizsgálat alapján megállapítottuk, hogy nőknél a subcutan oedemás rohamok a szérumban emelkedett progeszteronszintje esetén ötször gyakrabban fordultak elő, továbbá a szérumban prolaktinszintje összefüggött a hasi submucosus oedemák gyakoriságával. Frank és munkatársai kimutatták, hogy hysterectomia, illetve oophorectomia után csökken a rohamok száma (5).

Ebben a munkánkban elsőként vizsgáltuk a különböző élettani hormonális állapotok (pubertás, menstruáció, menopausa stb.) és a betegség súlyossága, illetve a tünetek gyakorisága közti összefüggést.

Elemzésünk felhívja a figyelmet arra, hogy ezekben az állapotokban az orvosnak nagyobb figyelemmel kell irányítania a kezelést és a betegek sokkal szorosabb követése és terápiás igényeik érzékeny monitorozása szükséges. Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy a pubertás a HANO-s nők közel harmadában *növeli* az oedemás rohamok számát, míg a postmenopausa 36%-uknál *csökkenti* azokat (1. táblázat). Megfigyeltük, hogy akiknél a pubertás jelentős mértékben befolyásolta az oedemás rohamok számát, azoknál a postmenopausa is jelentős módosító tényezőnek bizonyult. Ez-

zel szemben, akire a serdülőkor nem hatott jelentős mértékben, arra a postmenopausa sem volt számottevő hatással.

A menstruációs ciklus és a rohamszámok között a betegek közel felében találtunk összefüggést (1. táblázat). Közülük 53%-nál *csökkentek* a klinikai tünetek a mensesek között, menstruáció alatt pedig 58%-uk esetében *emelkedett* a rohamok száma.

A terhesség és a rohamok száma között az összes terhesség közel felében (41/75) mutatkozott összefüggés (2. táblázat). Vizsgálatunkból megállapítottuk, hogy a nők majdnem felében az első trimeszter alatt *nőtt* a rohamok száma, míg a harmadik trimeszterben közel 50%-uknál *csökkent*. Ez a megfigyelés azért érdekes, mert éppen az első trimeszter alatt kontraindikált minden gyógyszer – köztük a HANO-ban alkalmazott profilaktikus gyógyszerek – alkalmazása terhes nők számára. A második trimeszterben ugyanolyan mértékben csökkent vagy nőtt az oedemás rohamok száma, közel 30-30%-ban. Korábbi irodalmi adatok szerint a szérumban emelkedett progeszteronszintje összefügg az oedemás rohamok számával (28), ezért feltételezhetjük, hogy a terhesség első trimeszterében a progeszteronszint emelkedése váltja ki gyakrabban a rohamokat. Az első trimeszterben a humán choriongonadotropin szintje is emelkedett, tehát a rohamok kialakulásáért részben ez a hormon is felelős lehet; e feltételezés alátámasztása azonban még további kutatásokat igényel.

Összevetettük az egészséges magzattal hordó nők tüneteit a HANO-s magzattal várandós nők tüneteivel (3. táblázat). Megállapítottuk, hogy azok között, akiknél a terhesség befolyásolta a betegség klinikai megjelenését, a HANO-s magzat jelenléte növelte édesanyja oedemás rohamainak számát.

Mivel gyakran tapasztaltuk, hogy az oedemákat tekintve súlyosabb terheségből született gyermekeken gyakrabban a HANO betegség manifesztálódása, felvetődött az anyai-magzati „osztozás” kérdése a C1-INH fehérjén. Elképzelhetőnek tartjuk, hogy a C1-INH-hiányos magzat az anyai vérből pótolja szükségleteit, amelyben szintén alacsony a C1-INH szintje, így édesanyja számára a terhesség – főként az oedemákat egyébként is provokáló pszichés vagy fizikai terhelések során – gyakrabban oedemás rohamokkal jár. Egészséges magzat és beteg anya esetében a magzati vér esetleg kompenzálja az anya C1-INH-hiányát, így javíthat állapotán.

Korábbi vizsgálataink eredményeinek tükrében – miszerint a prolaktinszint összefüggést mutat a hasi oedemák számával – érdekes kérdés volt, hogy a magas prolaktinszinttel járó szoptatás hogyan befolyásolja a tüneteket. Az anyák rohamait megközelítőleg *azonos arányban* befolyásolta ez a hormonális állapot. Megállapítottuk, hogy a szoptatás alatt hét nő esetében gya-

Eredményeink lehetővé tesznek bizonyos mértékű prognosztizálást, így újabb távlatok nyílhatnak meg a betegek gyógyszeres terápiájának beállításában.

koribbá váltak a HANO-s tünetek, hétnél teljesen megszűntek, nyolc nő esetében pedig csökkent a számuk.

Betegeink nőgyógyászati betegségei közül a fokozott kockázat miatt a méhmyomát és a polycystás ovarium szindrómát tartjuk fontosnak, amelyek előfordulása irodalmi adatok szerint gyakoribb a normálpopulációhoz képest (4. táblázat). Alátámasztottuk azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint az orális fogamzásgátlók az ösztradiolszint emelése révén provokálhatják vagy súlyosbíthatják a klinikai tüneteket (27). Ösztrogéntartalmú fogamzásgátlásban nyolc betegünk részesült (betegségük diagnosztizálását megelőzően) és nyolcból öt esetben gyakoribbá váltak az oedemák.

Vizsgálatunk alátámasztja, hogy a fiziológias nemi hormonális változásokkal járó állapotok befolyásolják a HANO-s betegek oedémás rohamainak gyakoriságát, mégpedig egyenként különböző mértékben és különbözőképpen. Általános szabályokat nem állapíthatunk meg, hiszen egyéb nem hormonális tényezők hatásával is számolnunk kell. A vizenyők kialakulását az összes befolyásoló tényező közös eredője határozza meg.

A jelen eredmények további elméleti kutatás alapját jelenthetik. Magyarázatra vár, hogy a nemi hormonok milyen mechanizmus révén befolyásolják az egyébként örökletes betegség súlyosságát, illetve konkrétan a C1-

inhibitor fehérje mennyiségét vagy aktivitását. A fiziológias hormonális állapotok (pubertás, menstruáció, terhesség stb.) és a háttérükben zajló hormonális változások mellett számos más tényező is befolyásolhatja a HANO-s rohamok súlyosságát és gyakoriságát, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a C1-INH számos más (fibrinolitikus, kinin, véralvadási) kaskádrendszerben is szabályozófunkciót tölt be.

Eredményeink lehetővé tesznek bizonyos mértékű prognosztizálást, így a további faktorok figyelembevétele mellett újabb távlatok nyílhatnak meg a betegek gyógyszeres terápiájának beállításában, illetve életmódjuk javításában.

A HANO ritka betegség, előfordulási gyakorisága 1:10 000-1:50 000, ezért a vizsgálható betegek száma korlátozott. A kis adatszám miatt a statisztikai próbák nehezen értékelhetők. Vizsgálatunk a hazai betegek állapotát tényszerűen foglalta össze, bizonyító értéke a későbbi nemzetközi adatokkal történt összevonas után válhat jelentőssé. Az eredmények érdekessége és fontossága felveti az igényt egy multicentrikus, nagy adatszámú dolgozó európai vizsgálat elvégzésére, amelyből értékes statisztikai adatokat és konklúziókat nyerhetünk. Ennek érdekében egy európai uniós pályázat (PREHAET QLG1-CT-2002-01359) keretén belül ez a tanulmány 10 ország, köztük hazánk részvételével 2002-ben már megkezdődött.

IRODALOM

1. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37-4.
2. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987;346:1525-30.
3. Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, et al. A hereditær angioneurotic oedemáról. *LAM* 1998;8(1):22-8.
4. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the Third C1 Esterase Inhibitor Deficiency Workshop and beyond. (Guest editor: Farkas H.). *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
5. Frank MM, Gelfand J, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-93.
6. Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: Its diagnostic and management perspectives. *Am J Med* 1990;88:656-4.
7. Tosi M. Molecular genetics of C1-inhibitor. *Immunobiol* 1998;199:358-5.
8. Rosen FS, Charache P, Pensky J, et al. Hereditary angioneurotic edema: Two genetic variants. *Science* 1965;148:957-8.
9. Schoemaker LR, Schurman SJ, Donaldson VH, et al. Hereditær angioneurotic oedema: characterisation of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol* 1994;95:22-8.
10. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharm* 1996;33:359-60.
11. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and chemical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
12. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema; an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995;90:471-4.
13. Bergamaschini L, Agostoni A, Cicardi M, et al. C1-INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy* 1983;38:81-4.
14. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, et al. C1-inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Ped Res* 1994;35:184-7.
15. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;25:1631-3.
16. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8.
17. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanazolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:181-7.
18. Birgerso L. Tranexamic acid in the treatment of hereditary angioedema (letter). *Am J Med* 1991;91:102.
19. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, et al. Epsilon aminocaproic acid therapy for hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. *N Engl J Med* 1972;286:808-12.
20. Nilsson IM, Andersson L, Bjorkman SE. Epsilon aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent based on 5 years' clinical experience. *Acta Med Scand* 1966;448(Suppl.):1-46.
21. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677-2.
22. Mohr M, Pollok Z, Kopp B, et al. The use of a C1-inhibitor concentrate for short-term preoperative prophylaxis in two patients with hereditary angioedema. *Anaesth* 1996;45:626-30.
23. Agostoni A. Inherited C1-inhibitor deficiency. *Complement Inflamm* 1989;6:112-8.
24. Kaufman N, Page JD, Pixley RA, et al. Alpha2-macroglobulin-kallikrein complexes detect contact system activation in hereditary angioedema and human sepsis. *Blood* 1991;77:2660-7.
25. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, et al. The efficacy of short term Danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillo-facial and dental procedures. *J Oral and Maxil Surg* 1998;57:404-8.
26. Perricone R, Pasetto N, De Carolis O, et al. Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 1992;90:401-3.
27. Borradori L, Marie O, Ryboyad M, et al. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica* 1990;181:35-8.
28. Visy B, Füst G, Varga L, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol* 2004;60:508-5.