

Egy ritka kórkép – a hereditár angioneurotikus ödéma – gondozási vonatkozásai

Varga Judit, Balázsné Szelei Erzsébet, Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb

A publikáció egy „ritka kórképet” és ennek gondozási, ápolási vonatkozásait mutatja be. Klinikánkon közel 10 éve foglalkozunk a hereditár angioneurotikus ödémában (HANO) szenvedő betegek ellátásával. Az első időszakban komoly gondot jelentett a legváltozatosabb tünetekkel jelentkező betegek ellátása, és hosszú tanulási folyamaton mentünk keresztül, amíg elsajátítottuk a kellő ismereteket, és egyre nagyobb biztonságra tettünk szert a rohamok ellátásában. „Ritka kórképek” ellátásának esetében az orvosok, ápolók nagy részének kevés a tapasztalata, az alacsony esetszám és a kórképek sokfélesége miatt.

This article presents the medical and nursing management of a rare disease called hereditary angioneurotic edema (HANO). Since 10 years, the III. Department of Internal Medicine of Semmelweis University provides adequate treatment for patients suffering from the disease. At the beginning we went through a long and comprehensive learning phase until we acquired enough experience and knowledge to provide safe and efficient care for patients having a fleur of the disease. Majority of the doctors and nurses has insufficient experience in managing rare diseases due to the low prevalence and the complexity of the symptoms.

BEVEZETÉS

„Ritka betegségek” néven azokat az életet veszélyeztető vagy tartós, sok esetben súlyos rokkantságot okozó kórképeket nevezzük, amelyeknek alacsony prevalenciája speciális intézkedéseket tesz szükségessé. Ezek az intézkedések vonatkoznak a diagnosztika, a terápia, a kutatás és a gondozás területére egyaránt. Az orvostudomány több ezer ritka betegséget tart számon, ezek közel 80%-a genetikai eredetű. Az egyes kórképek ugyan nem gyakoriak, de összességében mégis jelentős társadalmi-gazdasági problémát jelentenek.

A KÓRKÉP ISMERTETÉSE

1876-ban J. L. Milton számolt be elsőként egy angioödémás betegről. A kórkép teljes klinikai leírása Sir William Osler-től származik 1882-ből. 1917-ben Crowder mutatott rá a betegség autoszomális domináns öröklésmenetére. A klasszikus komplement kaskád első komponensének inhibitorát Levy és Lepow definiálták 1959-ben. A 60-as évek

elején Pensky és munkatársai azonosították a fehérje inhibitor, majd több kutató, Landerman, Donaldson és Evans közöttük, hogy a hereditár angioneurotikus ödéma oka a C1-inhibitor (C1-INH) fehérje hiánya, vagy nem megfelelő működése [1]. A C1-INH májsejtekben, monocitákban, fibroblasztokban, valamint a placenta sejteiben termelődik. Fő feladata a komplement, véralvadási, fibrinolitikus és a kinin rendszerek szabályozása.

Először 1986-ban klónozták a C1-INH-gént, amely a 11-es kromoszómán található. A genetikai elváltozások hátterében leggyakrabban pontmutáció áll, de más típusú elváltozások is megfigyelhetők. Ezek a pontmutációk aminosav-cseréhez, ennek következtében a fehérje abnormális működéséhez vezetnek. A génmutáció következtében kialakult betegség autoszomális domináns módon öröklődik, és két fenotípusban jelentkezik. A fenotípusok alapján az I-es típusban a C1-INH aktivitása és szérumszintje alacsony, míg a II-es típusban a C1-INH szérumszintje normális vagy kórosan fokozott, azonban a fehérje működésképtelen mutáns. Az utóbbi években írták le a HANO III-as típusát. Erre a formára jellemző, hogy a szérum C1-INH koncentrációja és aktivitása is normális, és kizárólag nők esetében fordul elő. Egyre többször számoltak be a C1-INH szerzett hiányáról, amely klinikai megjelenését tekintve hasonló a HANO-hoz, de általában egyéb, az immunrendszer működését érintő kórképekhez társul [2,3,4].

AZ ANGIOÖDÉMÁK ETIOLÓGIA SZERINTI FELOSZTÁSA

Hereditár

- HANO I. és II. típusa
- HANO III. típusa (nők rekurrens, familiáris ösztrogén-indukált angioödémája)

Szerzett

- Szerzett C1-INH hiány
- Fizikai hatásra létrejövő (napfény, hideg, fizikai megterhelés)
- Allergiás eredetű
- Gyógyszer indukálta
- Autoimmun betegségekhez, infekciókhoz társuló
- Ismeretlen eredetű

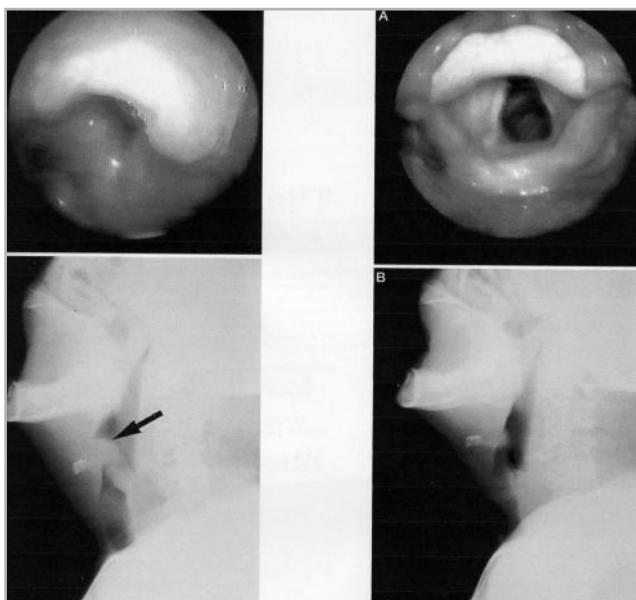
TÜNETEK

A HANO jellemző tüneteit a rohamokban jelentkező ödémák képezik. Az ödémák érinthetik a szubkután és a szub-



1. ábra
Erythema marginatum

mukózus szöveteket is. A szubkután ödémák leggyakrabban a végtagokon, az arcon, a nyakon, a törzsön, a fartájékon és a nemi szerveken jelentkeznek. Az ödémák fájdalmat nem, inkább csak feszítő érzést, esetleg mozgási nehezítettséget okoznak. Nem viszketnek, gyulladáso jelek sem láthatók. Olykor térképszerű vagy hálózatos mintájú bőrváltozások alakulnak ki, főleg a mellkas bőrén (eritéma marginatum, 1. ábra) [5]. A szubmukózus ödéma érintheti a felső légutak nyálkahártyáját. A gyors ütemben fokozódó gégeödéma néhány óra alatt fulladást okozhat. A bélrendszer nyálkahártyáját érintő ödéma görcsös hasi fájdalommal, hányással, hányingerrel, a roham lezajlása után vizes hasmenéssel jár. Oka a bélfal ödéma és a szabad hasúri folyadék megjelenése (2. ábra) [6,7,8]. A tünetek olyan mértékűek lehetnek, hogy akut hasi kórkép tüneteit utánozhatják. Olykor a rendkívül nagyfokú folyadékvesztés következtében hipovolémiás sokk alakulhat ki.



2. ábra
Gégeödéma, kezelés előtt (5a) és után (5b)

Az akut hasi roham kapcsán vizeletretenció is felléphet. Előfordult már perikardiális folyadékgyülem, és központi idegrendszeri ödéma is [1].

A tünetek megjelenése a gyermek vagy fiatal felnőtt korban jellemző. A rohamok gyakorisága változó, jelentkezhetnek hetente, havonta, de évekig fennálló tünetmentesség is előfordulhat. Időtartamuk általában 24-72 óra.

Rohamot különböző provokáló tényezők válthatnak ki. Ilyen provokáló tényező lehet mechanikai trauma, pl.: szövetroncsolással járó orvosi beavatkozások; hormonális változások; gyógyszerek, pl.: ösztrogén tartalmú készítmények; egyes infekciók; stresszhelyzetek.

DIAGNÓZIS

Mint annyi más esetben, itt is rendkívül nagy jelentősége van a pontos anamnézis-felvételnek. Amennyiben a beteg előző kórtörténetében is szerepelnek ismételt előforduló, ödéma képződéssel járó „rosszullétek”, a családban többeknél is előfordult hasonló roham, esetleg utólag indokolatlannak bizonyuló hasi műtétek esetén – mindenképpen gondolni kell a HANO-ra. A hasi roham gyakran imponál akut hasi katasztrófának.

A fizikális vizsgálat és rutin laboratóriumi vizsgálatokon kívül szükségesek az immunológiai vizsgálatok és a komplement faktorok meghatározása: az összkomplement és a C3 szintje normális, a C4 szint csökkent. A C1-INH szint változásai – emelkedése vagy csökkenése – alapján különíthetők el egymástól a betegség típusai. Az I-es típusban a C1-INH plazmaszintje és aktivitása is csökkent, a II-es típusban a plazmaszint normális vagy emelkedett, a C1-INH aktivitása viszont nagyon alacsony [9].

HANO esetén is rendkívül fontos a differenciáldiagnosztika.

- Hisztamin-mediált angioödéma: előfordulása a populációban gyakori, tüneteihez hasonlóak a HANO tünetei. Azonban míg az allergiás folyamatokban az antihisztaminok, glukokortikoszteroidok és az adrenalin hatásos, HANO-ban ezek a gyógyszerek hatástalanok.
- Nem hisztamin-mediált angioödémák:
- A szerzett C1-INH hiány: családi anamnézis negatív, általában a beteg 40-es éveiben kezdődik, különböző betegségekhez társul. Az alacsony C4, C1-INH koncentráció és aktivitás mellett jellemző az alacsony C1q szérumszint, amely a hereditér formától való elkülönítésben segít.
- ACE-inhibitorok által okozott angioödéma
- Ismeretlen eredetű non-hisztaminerg ödéma
- Gégeödéma: külső megjelenését tekintve nem különíthető el egyéb etiológiájú ödémától. Kezelése azonban alapvetően különbözik ezektől, így az előzőekben említett gyógyszerekre nem reagáló felső légúti szubmukózus ödémák esetén HANO-ra mindig gondolni kell.
- Akut hasi kórképek: a HANO hasi rohamai – mint már

említettük – akut has klinikai képét utánozhatják. A differenciáldiagnosztikában fontos szerepe van a hasi ultrahang-vizsgálatnak. A HANO-ra jellemző a szabad hasúri folyadék és az esetek 80%-ában a bélfal ödéma.

PROGNÓZIS ÉS KEZELÉS

A HANO-t mai tudásunk szerint gyógyítani nem lehet, mivel a végleges terápiás megoldást a génterápia jelentheti. A betegség egész életen át fennáll, a tünetek szinte bárhol, bármikor megjelenhetnek. Megfelelő profilaktikus kezelés és tanácsadás mellett azonban a tünetek gyakorisága, a betegség mortalitása – amely a fel nem ismert esetekben 20-30% –, jelentősen csökkenthető. [1,6]

A betegség kezelésében el kell különíteni a fenntartó kezelést és a rohamok kezelését.

Az akut roham kezelése. Életveszélyes roham esetén C1-INH koncentrátum adása javasolt. Súlyos gégevizényő esetén intubáció illetve tracheotómia válhat szükségessé. A C1-INH koncentrátum intravénás adása után 20-30 perc múlva az ödéma visszahúzódik, a panaszok 1 óra múlva jelentősen csökkennek, teljes tünetmentesség 12-24 óra múlva következik be (2. ábra). A C1-INH koncentrátumot humán vérből állítják elő. Alkalmazása során eddig még allergiás reakciót, mellékhatást nem tapasztaltak. A gyógyszer 500-1000 NE dózisban intravénásan adandó. Amennyiben C1-INH koncentrátum nem áll rendelkezésre 2 E friss fagyasztott plazma is adható életveszélyes rohamban. (12,13)

Hosszú távú profilaxis. Ezt a terápiát akkor alkalmazuk, ha a betegnél több alkalommal jelentkezik életveszélyes ödémás roham, illetve ha nagyon gyakran vannak tünetei. Leggyakrabban alkalmazott szerek az antifibrinolitikumok és az androgének. Az antifibrinolitikumok közül a tranexamsav és epszilon-aminokapronsav a nők és a gyermekek kezelésében játszanak elsődleges szerepet, ahol az androgének adása nem javasolt elsődleges választásként [14,12]. A HANO kezelésében az androgének közül a metiltesztoszteront Spaulding alkalmazta elsőként 1960-ban. A 70-es évektől új szintetikus androgén származékok jelentek meg: a danazol és a stanoszolol. A danazol terápiás adagja 50-400 mg/nap, a stanoszololé 2-4mg/nap. A mellékhatások (májenzim-emelkedés, hirsutismus, fejfájás, testsúlynövekedés, polyglobulia) kivédése érdekében mindig a legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni [15]. Ritkán C1-INH is alkalmazható hosszú távú megelőző kezelésként, elsősorban terhes nők és gyermekek esetében [11].

Rövid távú profilaxis. Különböző terápiás vagy diagnosztikus eljárások előtt – például fogászati, gégészeti beavatkozások, intubáció – alkalmazzuk. A beavatkozás előtt 4-5, majd ezt követően 3-4 napon át kell szednie a betegnek

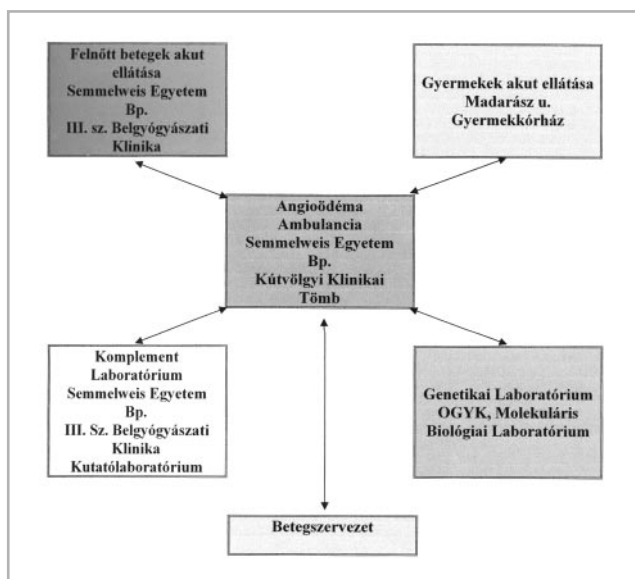
danazol 400 mg/nap dózisban [16]. Alkalmazható friss fagyasztott plazma is a műtét előtti napon, illetve közvetlenül a beavatkozás előtt. A legbiztonságosabb és leghatásosabb a beavatkozás előtt egy órával adott C1-INH koncentrátum [11].

A szerzett C1-INH deficiencia kezelése. A legfontosabb az alapbetegség kezelése. Hatásos lehet maximális adagban a danazol és a C1-INH koncentrátum is [11].

ÁPOLÁSI, GONDOZÁSI FELADATOK

A HANO-ban szenvedő betegek ápolása során a legfontosabb ápolói feladat a megfigyelés, a beteg tüneteinek és vitális funkcióinak folyamatos monitorozása. A különböző tünetek és panaszok szükségessé teszik az individuális és holisztikus szükségletfelmérést és folyamattervezést. A betegek személyiségük függvényében máshogy dolgozzák fel és viselik el a betegségüket, a panaszokat és a tüneteket. A tünetek lokalizációja és súlyossági foka alapján állíthatjuk fel az ápolási diagnózisokat és készíthetjük el az ápolási tervet. A megfelelő ellátás nyújtásának érdekében különös hangsúlyt fektettünk az ápolók képzésére. Rendszeresen tartottunk továbbképzéseket, lehetőséget teremtettünk a szakirodalom megismerésére.

Klinikánkon 1999 óta foglalkozunk a hereditár angioneurotikus ödémás betegek sürgősségi ellátásával, gondozásával. A betegek ellátása kidolgozott algoritmus alapján történik. 1996-ban megalakult a HANO-s betegszervezet. Minden évben egy alkalommal szervezünk HANO-s betegklubot, ahol a résztvevőknek lehetőségük nyílik, hogy a betegségükkel kapcsolatos személyes észrevételeiket, tapasztalataikat egymással megvitassák és értesüljenek az orvosi kutatások legújabb eredményeiről (3. ábra).



3. ábra
A hazai HANO Központ felépítése

2004 óta létezik az egyes országok betegeit egyesítő nemzetközi betegszervezet, a HAEI, azaz az International Patient Organization for C1-inhibitor Deficiencies, amelynek a hazai betegszervezet is aktív tagja. 2005. április 2-án alakult meg a Magyarországi Angioödémás Betegek Egyesülete.

Az egyesület céljainak és tevékenységének meghatározása a betegszervezet hagyományai alapján történt.

A HANO-ban szenvedő betegeknek a korrekkt diagnosztika és a megfelelő terápia alkalmazása mellett fontos a betegek időszakos ellenőrzése, gondozása. Ezt a feladatot az 1999-ben létrehozott Országos Angioödéma Centrum látja el (3. ábra). A gondozás magában foglalja az időszakos laboratóriumi vizsgálatok elvégzését (fél-egyévenként) a fél-évenkénti hasi ultrahang vizsgálatot, az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellett jelentkező tünetek illetve a gyógyszer esetleges mellékhatásainak regisztrálását, a betegek felvilágosítását, életmódbeli tanácsokkal való ellátásukat. Az általunk gondozott betegeket többnyelvű tájékoztató kártyával látjuk el, amely tartalmazza a beteg kezelőorvosának adatait, valamint a betegség lényegének és kezelésének alapvető tudnivalóit. Ez biztonságot jelent mind a beteg, mind az őt sürgősséggel ellátó orvos számára. A központ vezetője az év minden napján, 24 órán keresztül telefon ügyeletet tart. A betegek, illetve az őket ellátó orvosok bármikor kérhetnek tőle segítséget, tanácsot. Ennek a konzultációs lehetőségnek létjogosultságát és szükségességét bizonyítja, hogy mind a betegek, mind az orvosok gyakran élnek is ezzel a lehetőséggel. A rohamok regisztrálására biztosítunk a betegeknek egy betegnaplót, amelybe feljegyezhetik a rohamaik pontos időpontját, az esetleges kiváltó okokat és az alkalmazott terápiát.

Nagy előrelépés, hogy a C1-INH koncentrátum hazai regisztrációját követően, nemzetközi viszonylatban is elsők között sikerült elérni, hogy minden beteg térítésmentesen juthat hozzá az életmentő injekcióhoz, amelyet ott-

honában tarthat, hogy az bárhol, bármikor beadható legyen.

A HANO-Központ szakemberei 2004-ben létrehoztak egy programot, amelynek a neve HAENETWORK. A program három évre szól, gerincét az oktatás, a korszerű diagnosztikai módszerek és a megfelelő terápia bevezetése, a nemzetközi Regiszter és Betegszervezet kialakítása alkotja. Eddig Ukrajnában, Bulgáriában, Macedóniában és Romániában indult be a saját nemzeti HANO-Központok kialakítását segítő tevékenység. További országokban is folyamatban van HANO-Központok kialakítása.

A C1-INH Deficiency Workshop egy olyan nemzetközi fórum – jelenleg az egyetlen –, amely a herediér angioneuroticus oedemával foglalkozik. A konferenciák fő szervezői a Magyar HANO-Központ munkatársai. Magyarország már 4 alkalommal adott lehetőséget találkozásra a betegséggel foglalkozó szakembereknek, az első konferencia 1999-ben volt. Az első Workshopon már az orvosok, kutatók, gyógyszercegek képviselői mellett a betegszervezetek képviselői is jelen voltak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A HANO előfordulása nagyon ritka 1:10 000-1:50 000 közötti. Ma Magyarországon 116 betegről tudunk. Életveszélyes kórkép, mortalitása a fel nem ismert esetekben magas. Fontosnak tartjuk a kórkép szélesebb körben történő ismertté tételét, mind az egészségügyi dolgozók mind a laikusok körében. Ennek megfelelően célunk egy információs hálózat létrehozása, az Internet adta lehetőségek kihasználása. 2006. január 15 óta elérhető a hazai HANO honlap (www.haenet.hu), amely számos fontos információt tartalmaz a betegségről betegek és orvosok számára egyaránt, valamint lehetőséget nyújt internetes konzultációra.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, Káldi G, Füst Gy, Varga L. A hereditær angioneuroticus oedemáról. *Lege Artis Medicinae* 8,1998;22-28
- [2] Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley K Farkas H. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the Third C1 Esterase Inhibitor Deficiency Workshop and beyond – Guest editor: Farkas H, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;
- [3] Búdi T, Visy B, Fekete B, Farkas H. Angiotensin konvertáló enzimgátlók és az angioödéma. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 6. 2003.71-76
- [4] Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, Káldi G, Kukán F, Masszi I, Soós J, Bély M, Farkas E, Füst Gy, Varga L. Hereditær angioneuroticus oedema és crohn betegség együttes előfordulása. *Orvosi hetilap* 139,1998,1165-1169
- [5] Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Dermato-Venereologica* 81,2001;376-377.
- [6] Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, Káldi G, Füst Gy, Varga L: A hereditær angioneuroticus oedema gastrointestinalis vonatkozásai. *Magyar Belorvosi Archivum* 50,1997,323-326
- [7] Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 13,2002;153-161.
- [8] Farkas H, Harmat Gy, Kaposi N. P, Karádi I, Fekete B, Füst Gy, Fáy K, Vas A, Varga L. Az ultrahangvizsgálat

- jelentősége a hereditár angioneuroticus oedema akut hasi rohamaiban. Magyar Radiológia 76,2002;270-276
- [9] Farkas H. II. C1-észteráz-inhibítor-hiány (Konferencia 2001. ápr. Budapest) Magyar Immunológia 1.2002.42-43
- [10] Farkas H, Varga L. The Hungarian HAE experience – Tranfusion and Apheresis Science 2 Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, Káldi G, Kaszás Cs, Füst Gy, Varga L. A hereditár angioneuroticus oedema gyógyszeres kezelésének lehetőségei. Gyógyszereink 47,1997,110-114
- [11] Farkas H, Gyeney L, Nemesánszky E, Káldi G, Kaszás Cs, Füst Gy, Varga L. A hereditár angioneuroticus oedema gyógyszeres kezelésének lehetőségei. Gyógyszereink 47,1997,110-114
- [12] Farkas H, Harmat G, Füst Gy, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatric Allergy and Immunology 13,2002;153-161.
- [13] Farkas H, Harmat G, Kaposi N. P, Karádi I, Fekete B, Füst Gy, Fáy K, Vass A, Varga L.: Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema.
- [14] Farkas H, Harmat Gy, Gyeney L, Füst Gy, Varga L.: Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. The Lancet 354,1999;1031-1032.
- [15] Széplaki G, Varga L, Valantin Sz, Kleiber M, Karádi I, Romics L, Füst Gy, Farkas H.: Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of hereditary angioedema. Journal Allergy and Clinical Immunology 115,2005;864-869.
- [16] Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst Gy, Varga L.: The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillo-facial and dental procedures. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 57,1998;404-408.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Varga Judit 1989-óta dolgozik a Semmelweis Egyetem III.sz. Belgyógyászati Klinikáján.1995-ben felnőtt szakápolói, majd 2002-ben középfokú egészségügyi menedzser képzést szerzett. 2006-ban elvégezte a Pécsi Tudos-

mányegyetem Egészségügyi Főiskolai Kar diplomás ápolói Szakát. 1999-től a III.sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai osztályának klinikai főnővére. Rendszeresen részt vesz továbbképzéseken, előadással szerepelt az Egészségügyi Szakdolgozók Kongresszusán 1997-ben, 2000-ben és 2002-ben.



Balázné Szelei Erzsébet 1986-ban végzett az Egészségügyi Főiskola Egészségügyi Szakoktató Szakán. A Semmelweis Egyetem III.sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai, illetve Haematológiai osztályain dolgozott ápolóként, majd osztályvezető főnővéreként. 1996-94 között a Szent László Kórház

Haematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztályának osztályvezető főnővére. 1994 óta ismét a III. sz. Belgyógyászati Klinikán tevékenykedik szakoktatóként, majd az immunológiai illetve az anyagcsere osztály klinikai főnővéreként. 2005-ben elvégezte a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképzőjét, 2006. májusától a Kútvölgyi Klinikai Tömb ápolási igazgató helyettese. Rendszeresen részt vesz konferenciákon. Több publikációja is megjelent.

IME.

II. Képkötő Diagnosztika Konferencia

2007. május 23-24.

Új helyszín!

Best Western Hotel Hungaria – 1074 Budapest, Rákóczi út 90.

LARIX Kiadó Kft.

1089 Budapest, Kálvária tér 3. II. 29. • Telefon/fax: 333 2434, 210 2682

www.imeonline.hu • ime@imeonline.hu • www.larix.hu • larix@larix.hu