

Κληρονομικό αγγειοίδημα (ΗΑΕ) Μια σπάνια νόσος με ιδιαίτερη σημασία



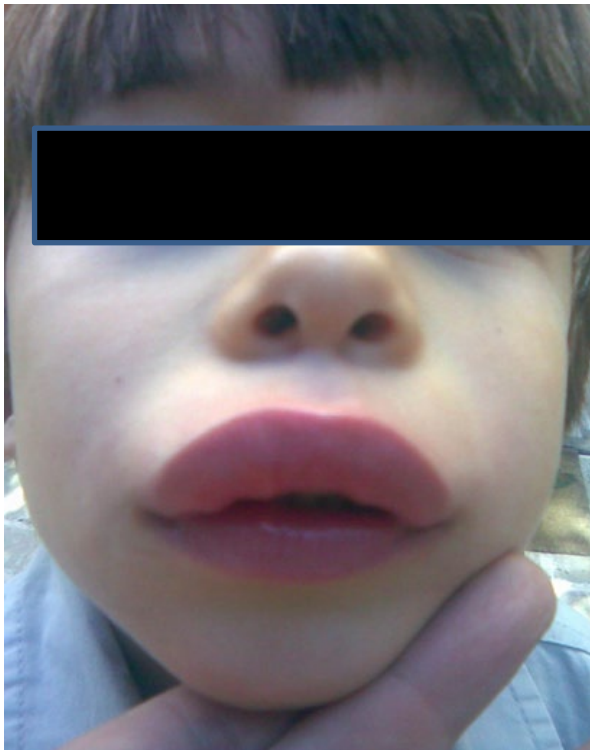
Φώτης Ε. Ψαρρός ΠΝ
Αλλεργιολόγος
Διευθυντής Αλλεργιολογικού Τμήματος
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Τιμητικές αμοιβές από εταιρείες csl Behring, Takeda

Ορισμός

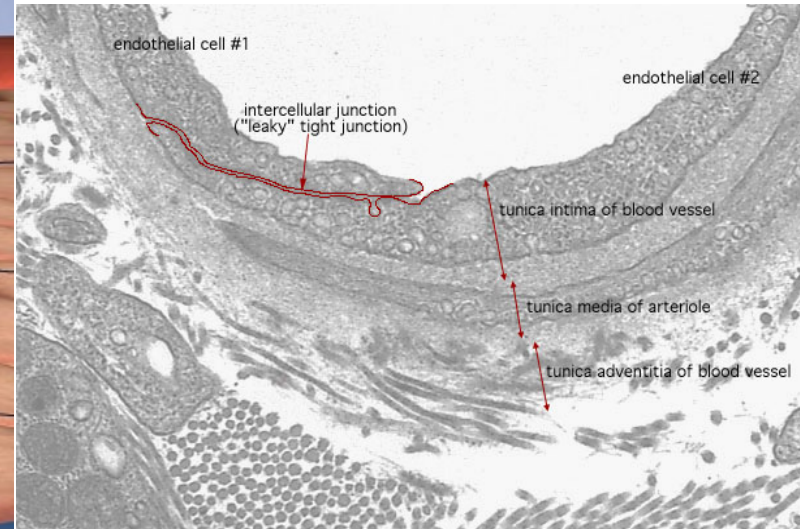
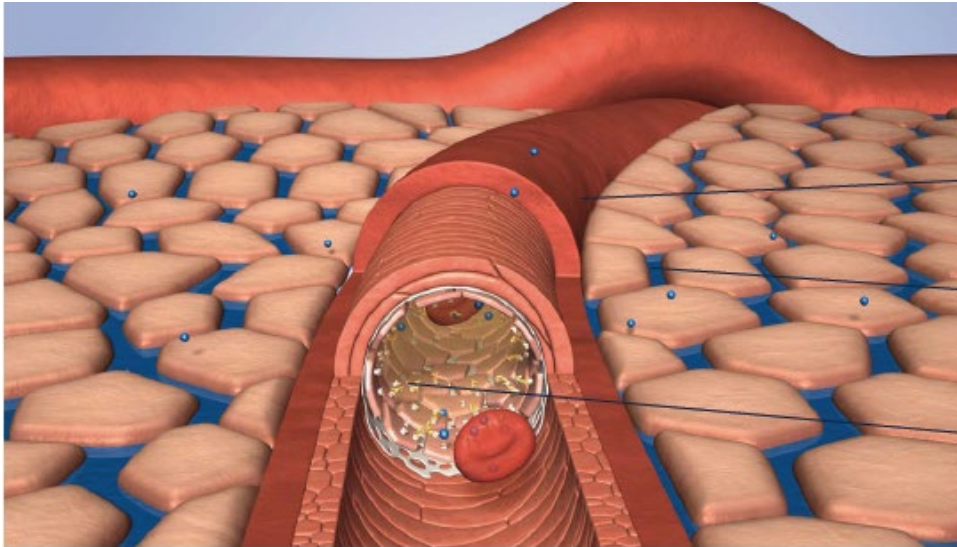
- Αγγειοοίδημα είναι η αιφνίδια, βραχείας διάρκειας, διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων



Ορισμός

- Αγγειοοίδημα είναι η αιφνίδια, βραχείας διάρκειας, διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων

Electron microscopy of a capillary junction



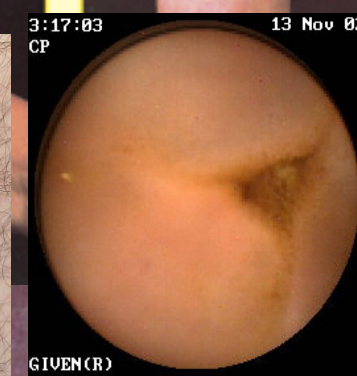
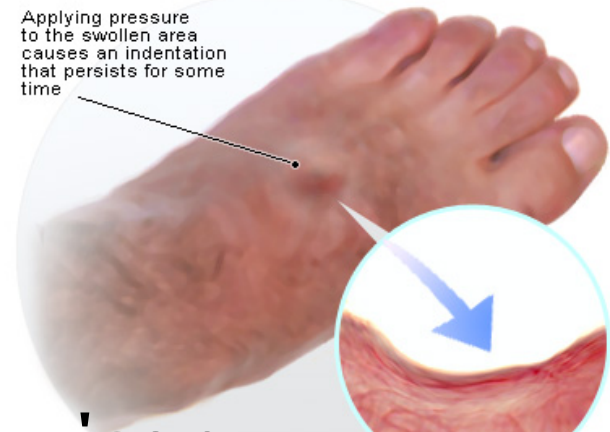
Οφείλεται στην αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και των μετατριχοειδικών φλεβιδίων

Χαρακτηριστικά

- Έναρξη: Ταχεία (λεπτά-ώρες)
- Διάρκεια: Ώρες- 4 μέρες
- Κατανομή: Ασύμμετρη

Pitting Edema

Applying pressure to the swollen area causes an indentation that persists for some time



GIVEN (R)

Παθοφυσιολογία

- Αγγειοδραστικές ουσίες



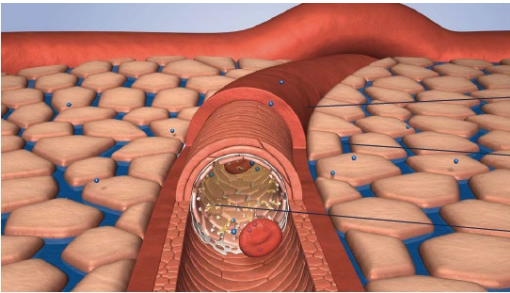
- Αυξημένη διαπερατότητα μετατριχοειδικών φλεβιδίων



- Εξαγγείωση πλάσματος



- Οίδημα

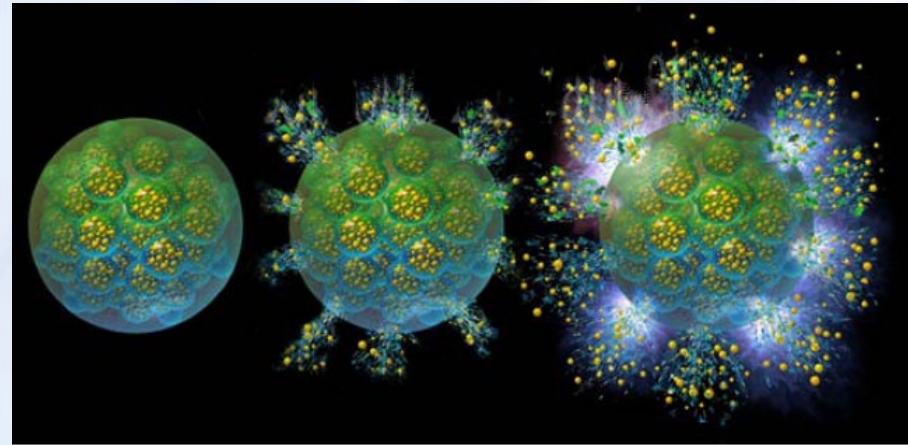


Παθοφυσιολογία

Αγγειοδραστικές ουσίες

Μαστοκύτταρο

- Ισταμίνη
- Τρυπτάση
- Προσταγλανδίνες
- Λευκοτριένια
- PAF
- Κυτταροκίνες

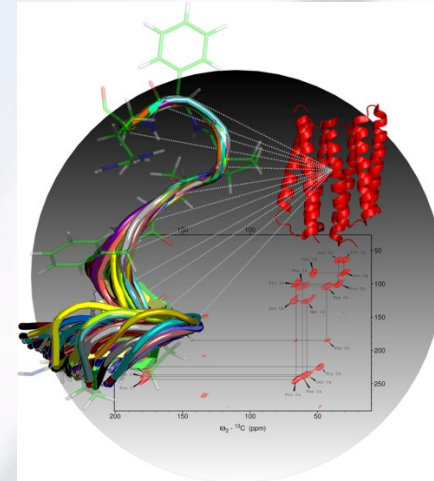
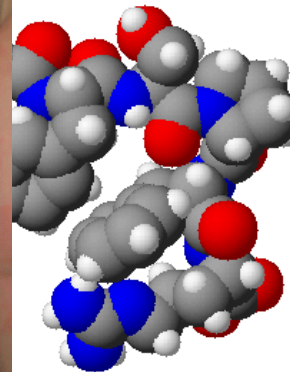


Παθοφυσιολογία

Αγγειοδραστικές ουσίες

Μαστοκύτταρο

Βραδυκινίνη



Δυσχερής η διάκριση μόνο από κλινικούς χαρακτήρες



Βραδυκινίνη Vs Ισταμίνη

	Βραδυκινίνη	Ισταμίνη
Μέγεθος οιδήματος	Μεγαλύτερη	Μικρότερη
Διάρκεια	Μεγαλύτερη	Μικρότερη
Κοιλιακά Άλγη	Συχνά	Σπάνια
Ανταπόκριση σε αντιισταμινικά στεροειδή	Φτωχή	Εξαιρετική
	Άγνωστο Ικατιμπαντη C1inh	Αντιισταμινικά Στεροειδή Αδρεναλίνη

Ταξινόμηση Αγγειοσιδήματος χωρίς κνίδωση



Ταξινόμηση Αγγειοσιδήματος χωρίς κνίδωση

Κληρονομικές μορφές Αγγειοσιδήματος

Αγγειοσίδημα χωρίς πομφούς

Κληρονομικό

Ανεπάρκεια C1 inh

Γονιδιακή ανεπάρκεια C1 inh

Κληρονομικό αγγειοσίδημα από ανεπάρκεια C1 inh
C1INH-HAE

Φυσιολογικό C1 inh

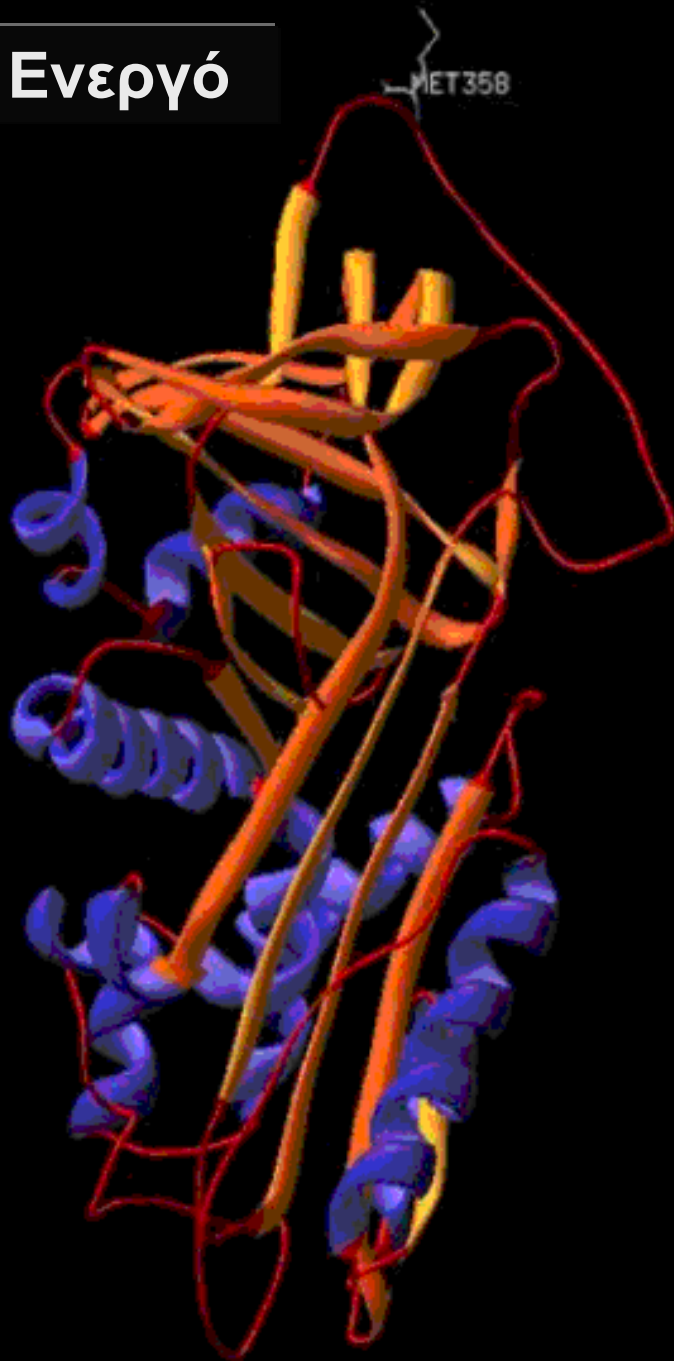
Μετάλλαξη σε FXII, PLG, ANG1, KNG1

Κληρονομικό Αγγειοσίδημα με μετάλλαξη σε FXII, PLG, ANG1, FXII- HAE

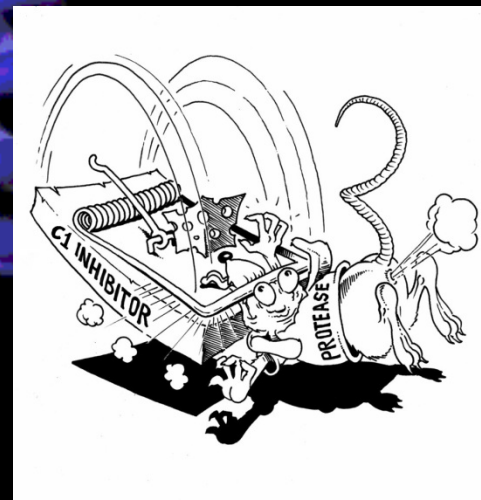
Άγνωστης αιτιολογίας

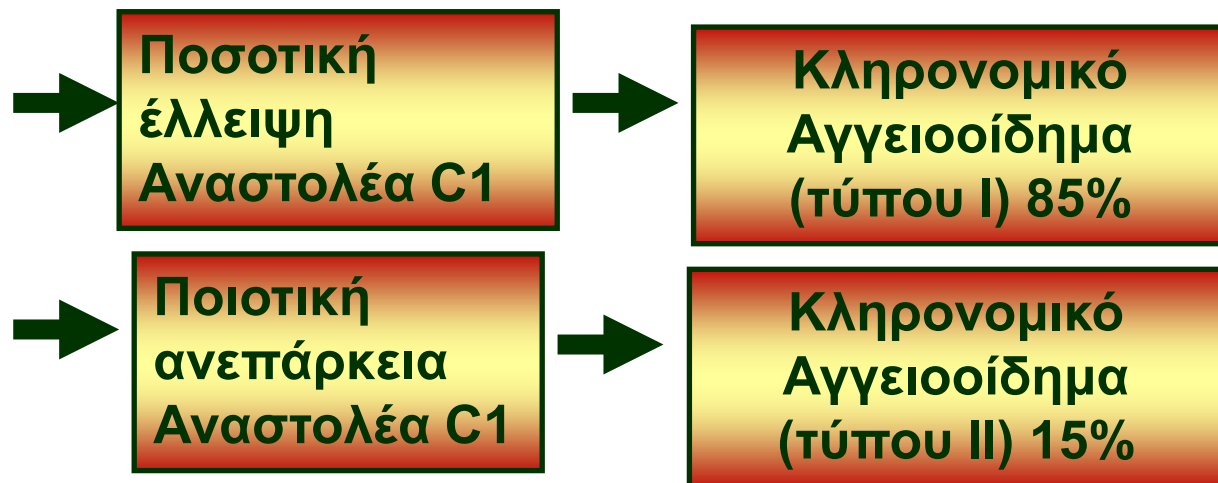
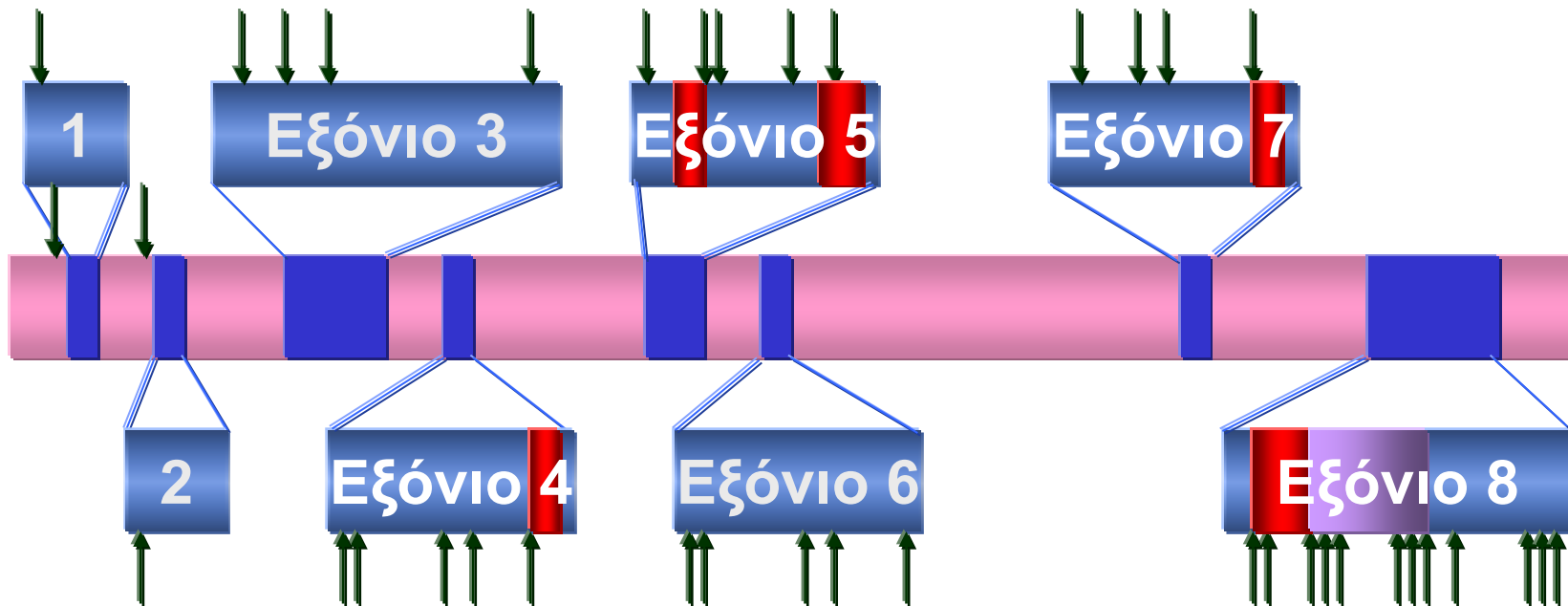
Κληρονομικό Αγγειοσίδημα άγνωστης αιτιολογίας
U-HAE

Ενεργό



Διασπασμένο-
Ανενεργό

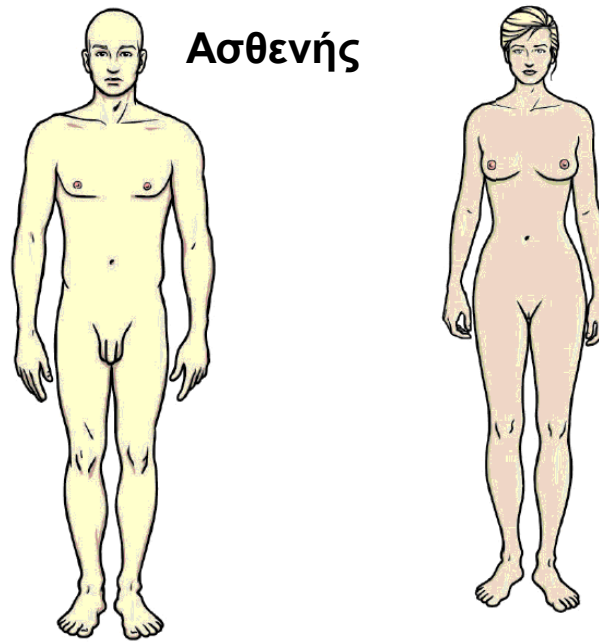




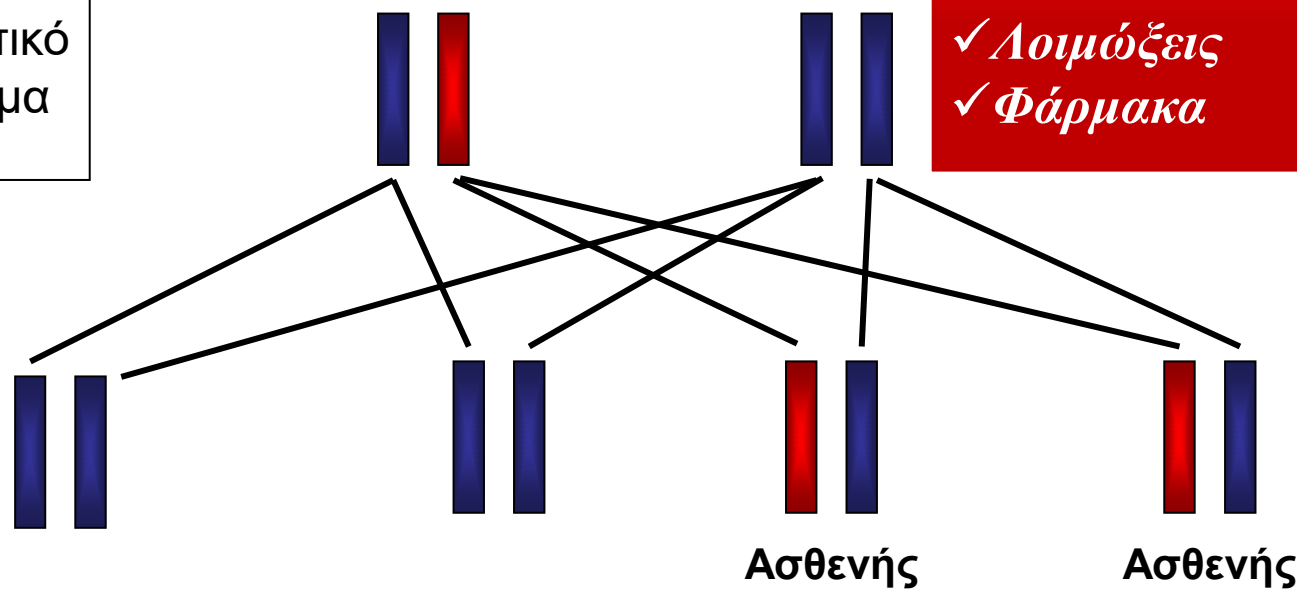
- 1:20-50.000
- Αυτοσωματικός επικρατών χαρακτήρας

Ασθενής

de novo μεταλλάξεις 25%



- ✓ Μικροτραυματισμοί
- ✓ Stress
- ✓ Λοιμώξεις
- ✓ Φάρμακα



Κληρονομικό Αγγειοίδημα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

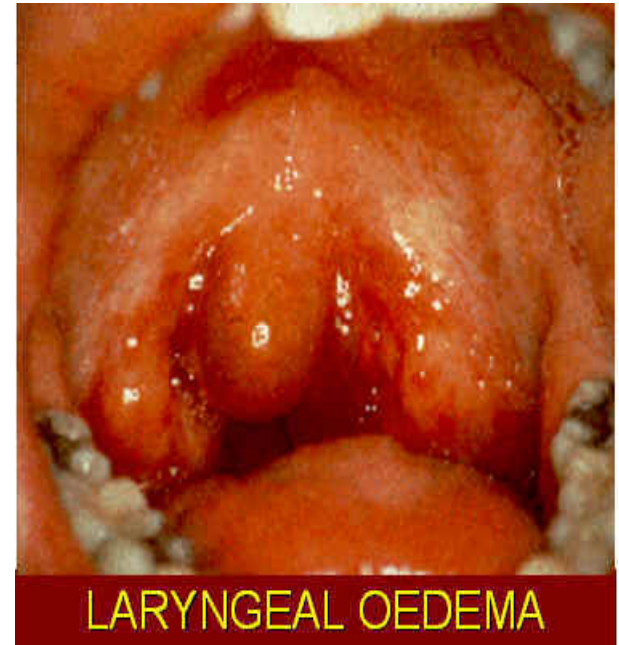
ΔΕΡΜΑ



ΕΝΤΕΡΟ

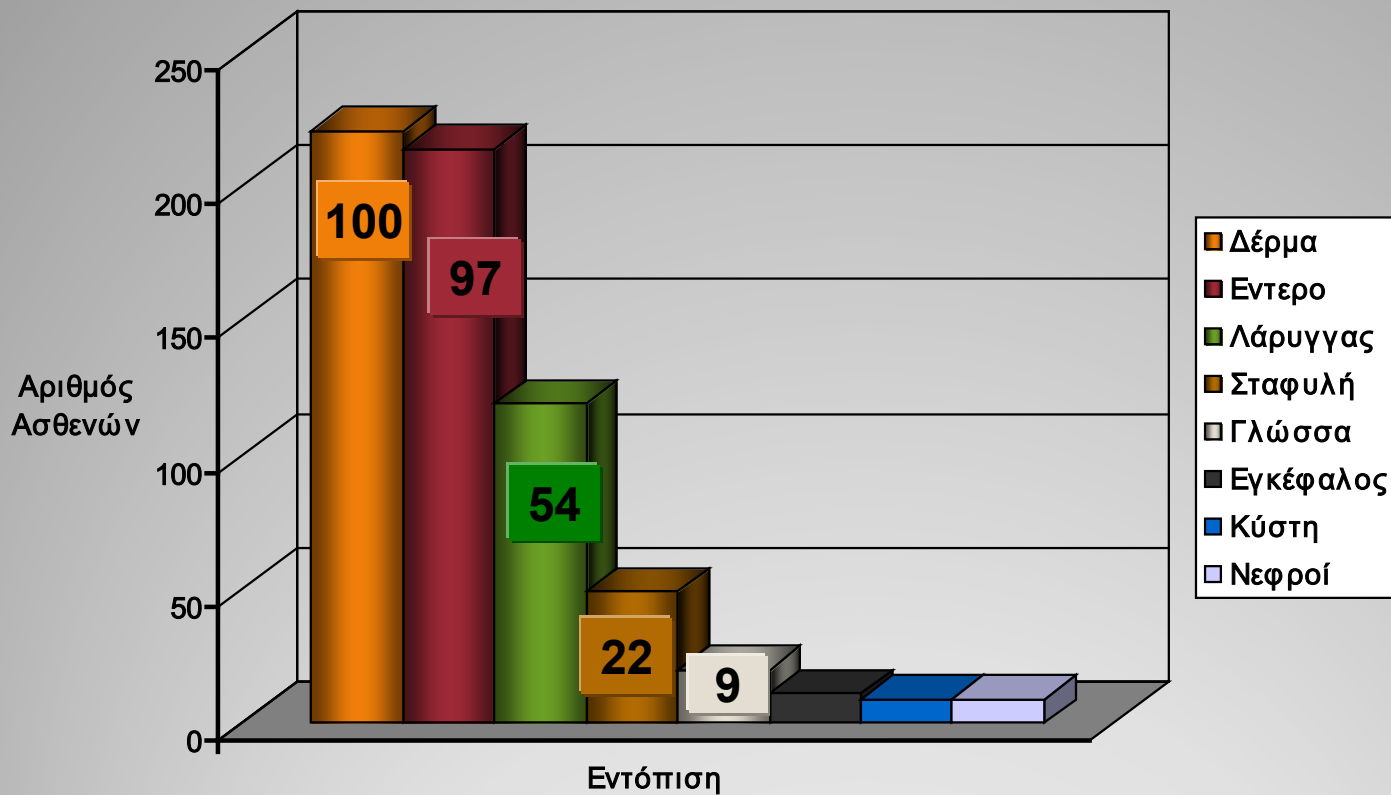


ΛΑΡΥΓΓΑΣ



Διάρκεια 2-4 ημέρες ανεξάρτητα από τη συμβατική θεραπεία

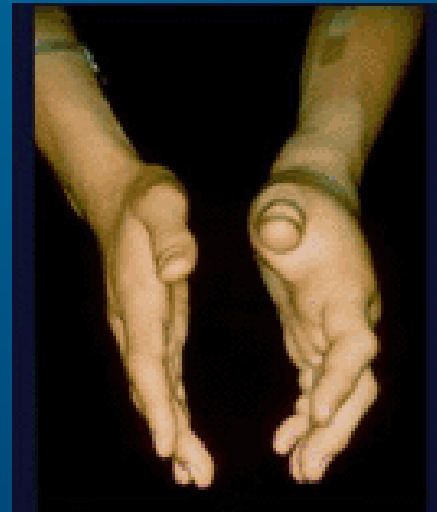
Η εντόπιση, η συχνότητα και η βαρύτητα ποικίλουν ανάμεσα στους πάσχοντες αλλά και στον ίδιο ασθενή στην πορεία του χρόνου



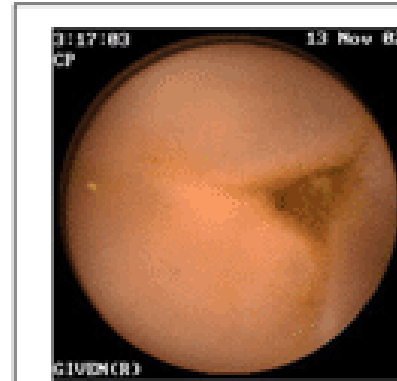
Εντόπιση (ΗΑΕ) ανά ασθενή

Αγγειοοιδήματα άκρων

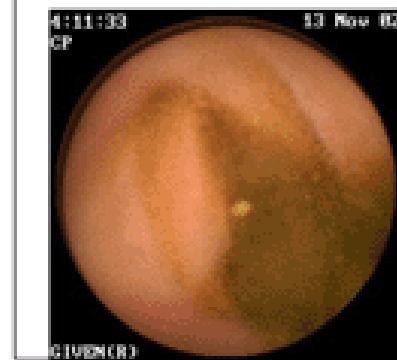
- >95% των ασθενών
- Σπάνια απαιτούν νοσηλεία
- Προσωρινή αναπηρία
 - Χέρια: Οδήγηση, πληκτρολόγηση κλπ
 - Πόδια: Περπάτημα, ορθοστασία



Οιδήματα εντέρου



Edematous
Ileum

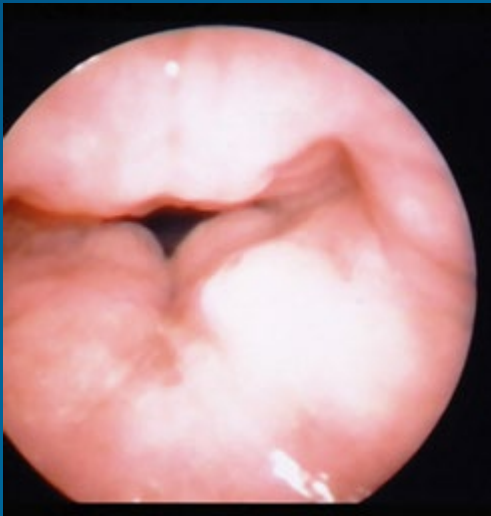


Normal
Ileum



Οίδημα Λάρυγγα

- 1:2 ασθενείς
- 15-33% κίνδυνος ασφυξίας



Bork E et al, Am J Med 2007
Compel et al Clin Exp Med 2005

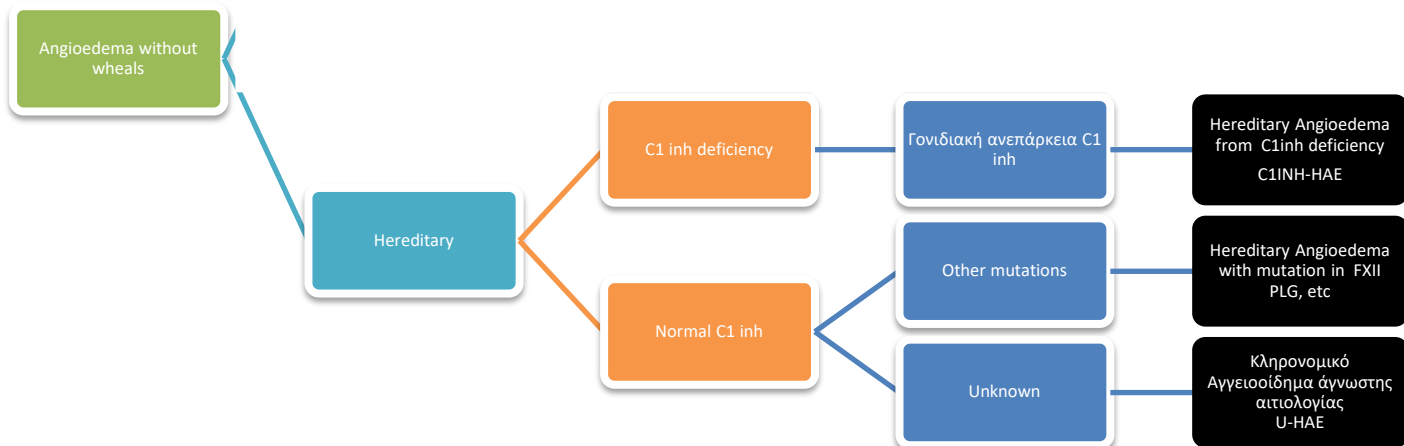
Διάγνωση ΚΑΟ & ΕΑΟ (C1-INH-HAE & C1INH- AAE)

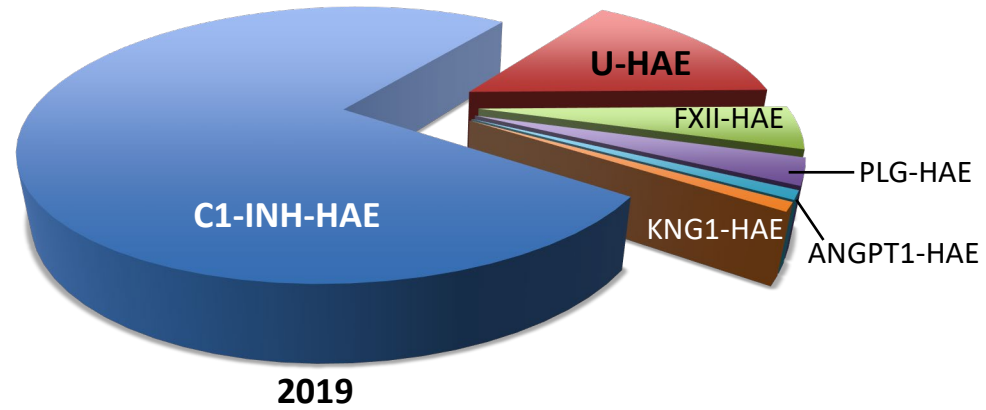
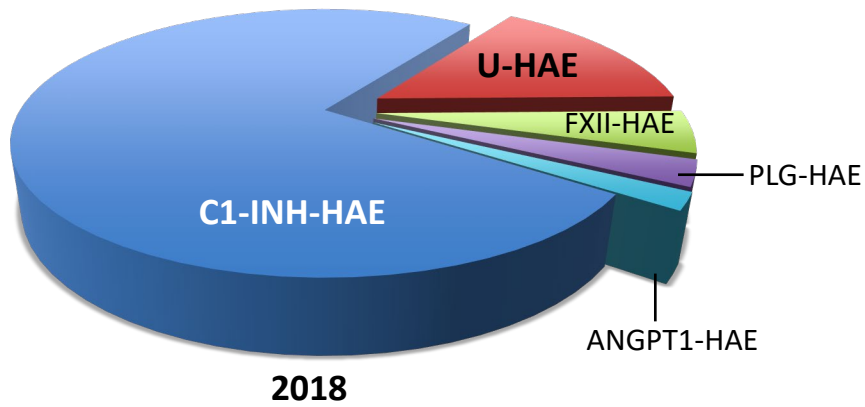
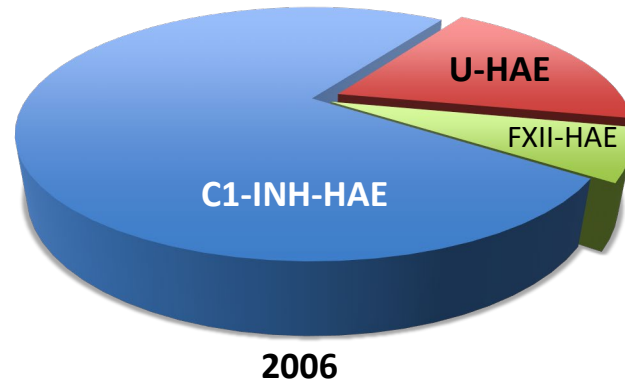
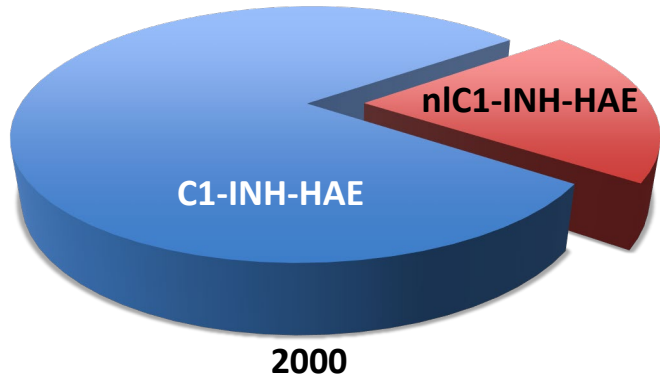
- Ρωτήστε για κληρονομικό ιστορικό
- **ΜΕΤΡΗΣΤΕ C4**
- Σε ελαττωμένο C4, μετρήστε C1inh

	C1-inh		C1q	C4
	Λειτουργικός	Ποσοτικός		
Κληρονομικό				
Τύπου I	↓	↓	Φ	↓
Τύπου II	↓	Φ ή ↑	Φ	↓
Επίκτητο				
	↓	Φ ή ↓	↓	↓

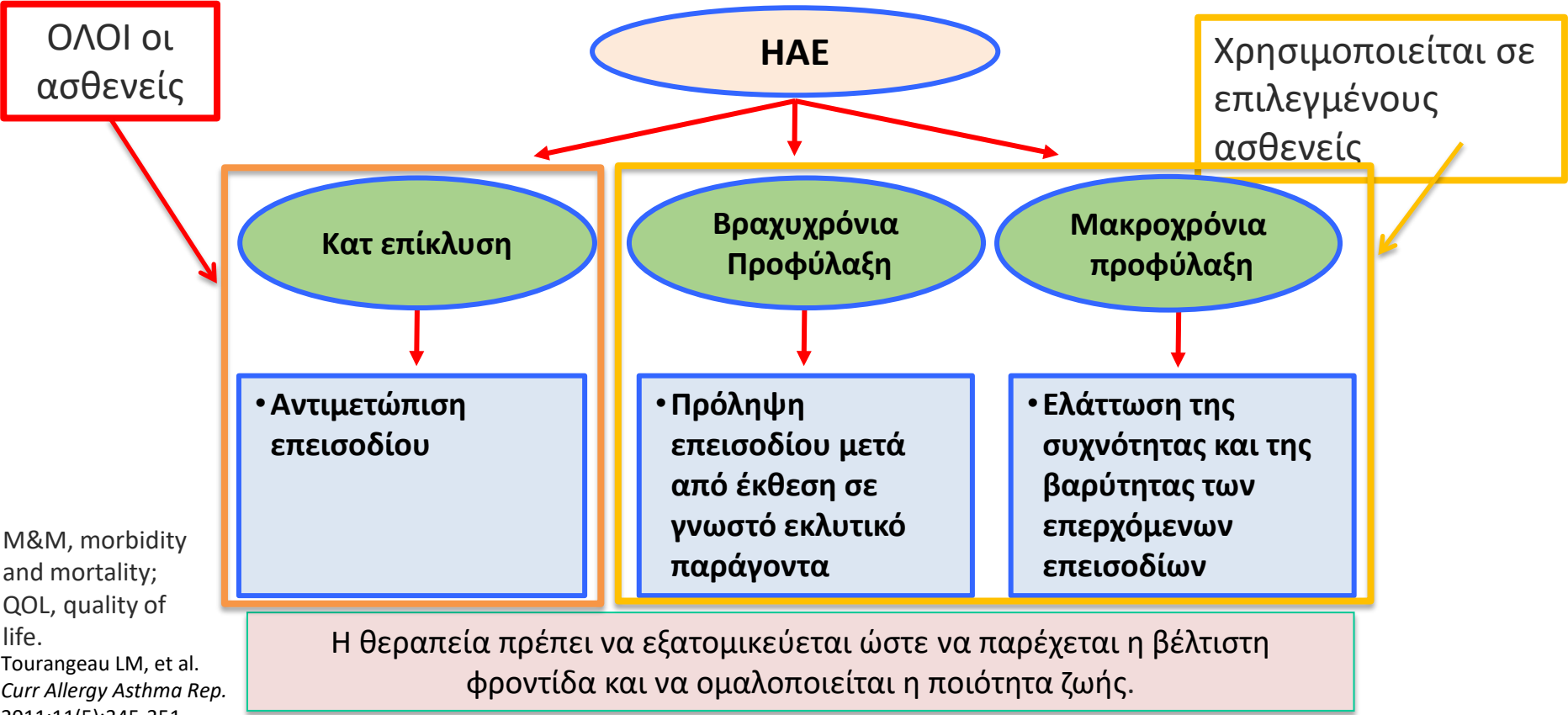
Classification of Angioedema without wheals

Hereditary forms of Angioedema





Θεραπευτικές Στρατηγικές



M&M, morbidity and mortality; QOL, quality of life.
Tourangeau LM, et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):345-351.

Φάρμακα για τη θεραπεία των επεισοδίων

- Ανθρώπινος παράγοντας C1INH

(Berinert-P inj. 500-1500 U/vial CSL Behring) – συμπυκνωμένος παράγοντας από πλάσμα υγιών,



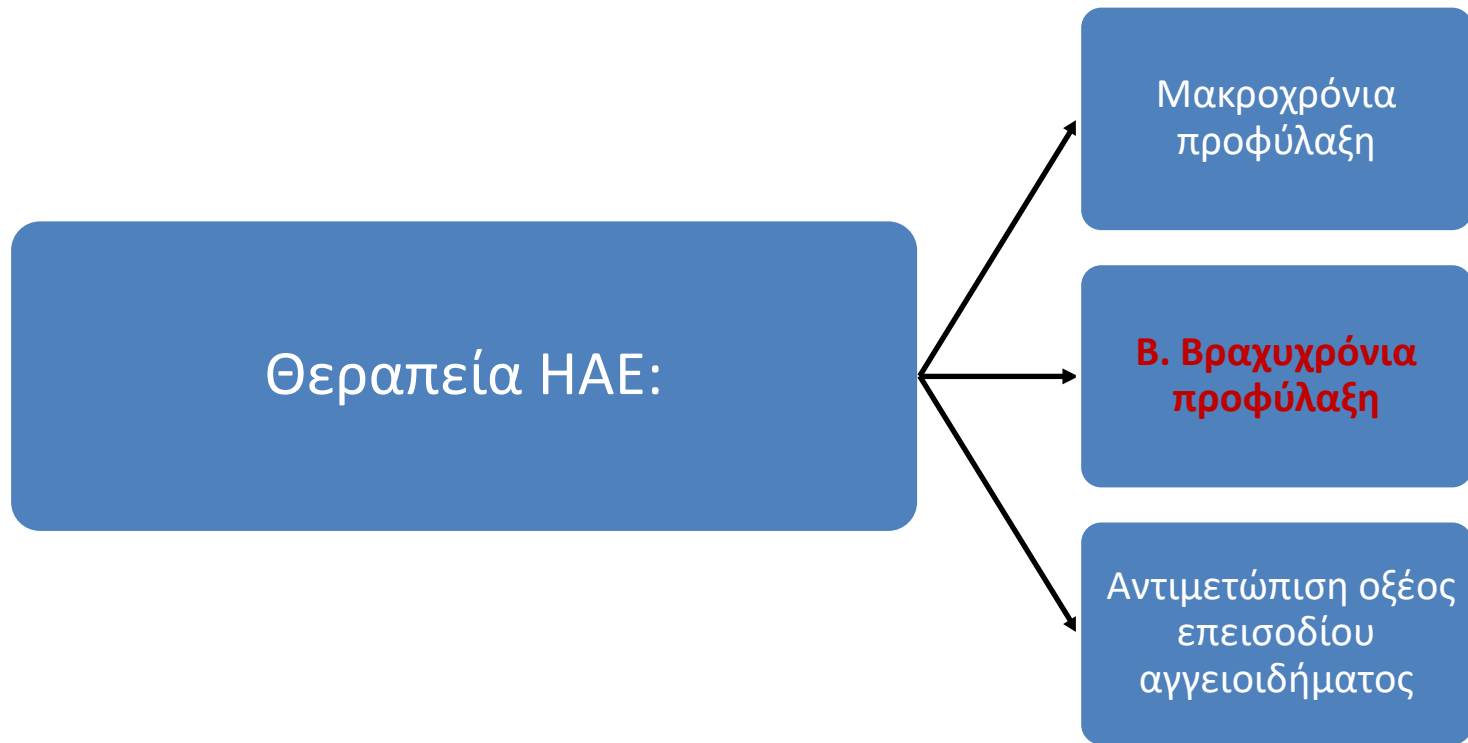
- Icatibant

(Firazyr inj.sol 30mg, Shire/Takeda) – ειδικός αναστολέας των B2 υποδοχέων βραδυκινίνης.



Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να έχουν πάντα μαζί τους κατ'επίκληση θεραπεία για 2 επεισόδια

Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο κληρονομικό αγγειοίδημα (ΗΑΕ)



Πότε χρειάζεται η βραχυχρόνια προφύλαξη;

- Σε οδοντιατρικές εργασίες
- Σε διασωλήνωση
- Σε σοβαρές επεμβάσεις – ιδίως στην περιοχή του προσώπου - τραχήλου



Βραχυχρόνια προφύλαξη

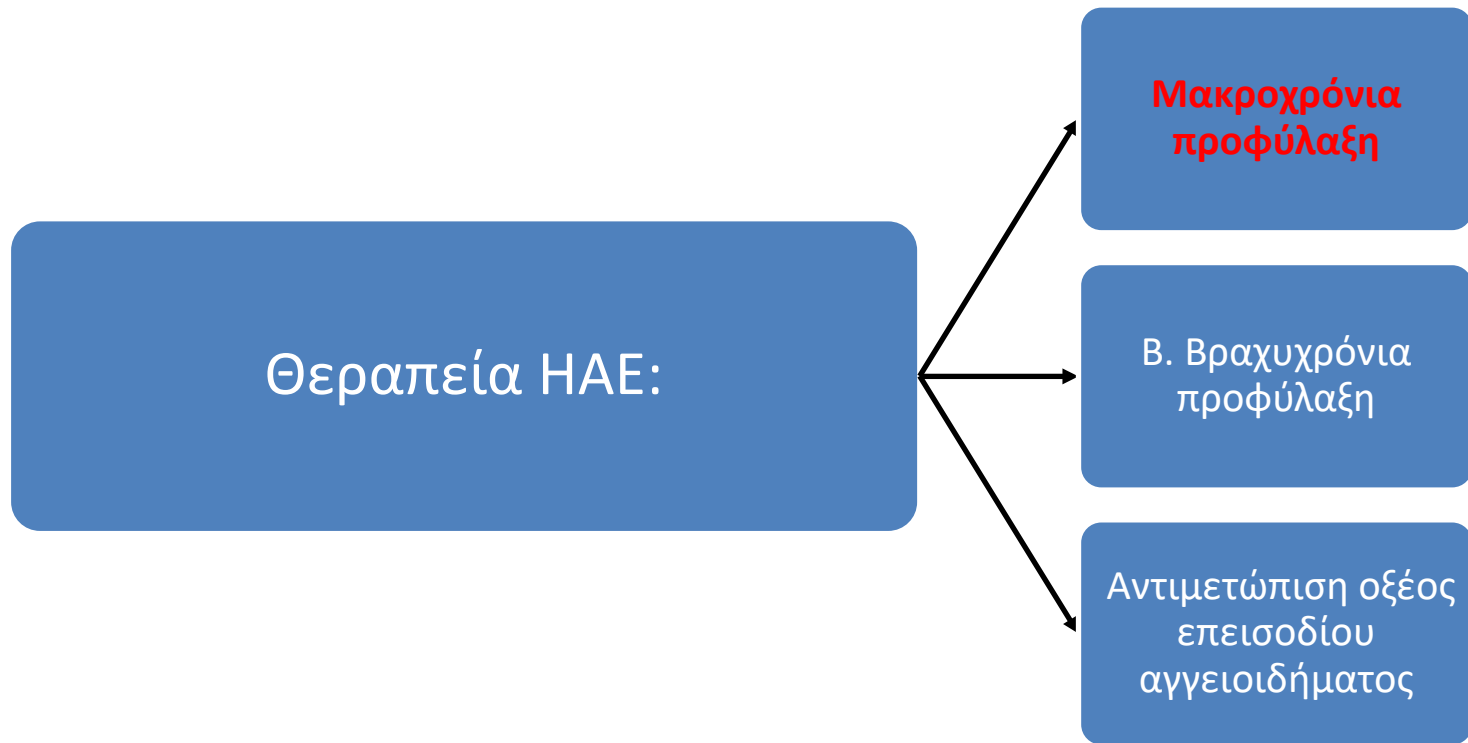
Ουσία	Ηλικία	Οδός	Δόση	Χρόνος
pdC1-INH	All ages	IV	1000-2000 U (20 U/kg)	1-6 hours prior to event
Danazol	≥16 years	PO	200 mg 3 x daily (6-10 mg/kg/day)	5-7 days prior, 2 days post
FFP	All ages	IV	2 U (10 mL/kg)	1-6 hours prior to event

On-demand therapy should be available at all times post procedure.
An HAE-specific therapy is preferred.

Busse PL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;1:458-467.

Joint Task Force on Practice Parameters. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1491-1493.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο κληρονομικό αγγειοίδημα (ΗΑΕ)



Φάρμακα για μακροχρόνια προφύλαξη

- Δαναζόλη

(Danatrol caps. 100,200mg – Sanofi) ανδρογόνο,



- Τρανεξαμικό οξύ

(Transamin caps. 250mg , inj.sol 500mg) - αναστολέας της ινωδογόνολυσης,



- Ανθρώπινος παράγοντας C1INH Υποδόριος

(Berinert-SC inj. 3000U/vial CSL Behring) – συμπυκνωμένος παράγοντας από πλάσμα υγιών



- Lanadelumab

(Takhzyro inj 300 mg /Takeda) – Μονοκλωνικό Abs εναντίον της Καλικρείνης του πλάσματος



- Berotrastalt

(Orladeyo 150 mg / BioCryst) – Χάπι Αναστολέας της Καλικρείνης του πλάσματος.



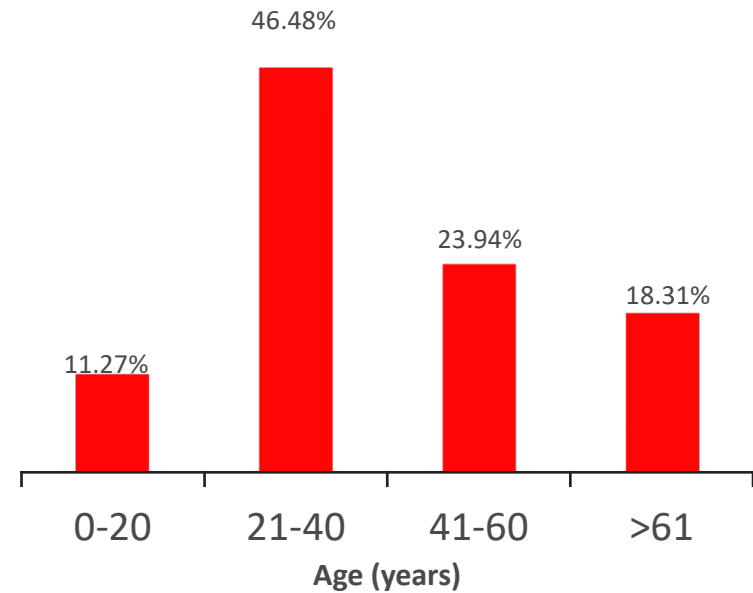


159 Ασθενείς/49 Οικογένειες

(55% male, 45% female)



Ηλικιακή κατανομή

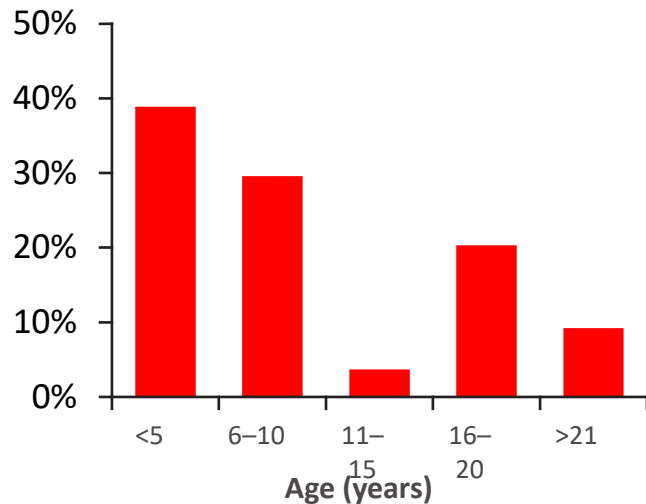


Mean age: 42 years; range: 4–88 years

1. Psarros F et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:326–332.
2. GHAER Export Data



Έναρξη Συμπτωμάτων



Median: 8 years

Lowest: 1st year of life (1 case)

Highest: 57th year of life (1 case)

Average delay in diagnosis: 13 years

Λάρυγγας	66.7%
----------	-------

Διασωλήνωση-κρικοθυρεοτομή	12.5%
----------------------------	-------

Κοιλιά	87.5%
--------	-------

Πρώτο επεισόδιο με κοιλιακό άλγος	58%
-----------------------------------	-----

Χειρουργεία για οξεία κοιλιά	24%
------------------------------	-----

Δέρμα	92.5%
-------	-------

Πρόδρομα συμπτώματα (erythema marginatum, fatigue, nausea)	51%
--	-----

Θάνατοι	1 per 3-4 families
---------	--------------------

Επιβεβαιωμένοι	6
----------------	---

Πιθανοί	3
---------	---

Κύηση και ΗΑΕ



34 Κυήσεις

	Ελλάδα	Βιβλιογραφία
Βελτίωση	85%	56%
Αμετάβλητη	5%	8%
Επιδείνωση	10%	36%

Πλαίσια δράσεων για το Κληρονομικό Αγγειοίδημα στην Ελλάδα



Συνοψίζοντας



- Το Κληρονομικό αγγειοίδημα είναι ένα σπάνιο νόσημα που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι απειλητικό για τη ζωή.
- Υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση.
- Έχει ιδιαίτερη, αλλά αποτελεσματική θεραπεία
- Ενα σύγχρονο μητρώο καταγραφής, το δίκτυο συνεργασίας των ιατρών και η δραστηριοποίηση των ασθενών είναι τα κλειδιά που οδηγούν στην έγκαιρη διάγνωση και στην συνολική αντιμετώπιση του νοσήματος στη χώρα μας



psarros@allergy.gr

Σας ευχαριστώ...