

A D₃-vitamin-szint és a betegség súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata hereditár angioödémában

Visy Beáta dr.¹ ■ Szilágyi Tamás dr.^{2, 3}
 Kóhalmi Kinga Viktória dr.^{2, 3} ■ Veszeli Nóra dr.^{2, 4}
 Varga Lilian dr.^{2, 3} ■ Imreh Éva dr.⁵ ■ Farkas Henriette dr.^{2, 3}

¹Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium, Budapest

³Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia,

MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Központi Laboratórium (Buda), Budapest

Bevezetés: Az elmúlt évtized során számos közlemény látott napvilágot a D₃-vitamin szérumszintje és különböző, részben immunpatomechanizmusú kórképek előfordulási gyakorisága, aktivitása közötti összefüggések elemzéséről.

Célkitűzés: Korrelációt kerestünk a C1-inhibitor deficienciájában kialakuló hereditár angioödémában szenvedő betegeink angioödémás rohamainak száma, lokalizációja és a felhasznált C1-inhibitor-pótlás mennyisége, valamint D-vitamin-szintjük között.

Módszer: Az Országos Angioödéma Referencia Központban 2013–2014-ben gondozott 175, C1-inhibitor-deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödémában szenvedő beteg közül 118 beteg D₃-vitamin-szintjét határoztuk meg a téli-tavaszi (111 fő) és a nyári-őszi időszakban (105 fő). A komplement laboratóriumi eredmények és klinikai adatok az Országos Angioödéma Regiszterből és a betegnaplóból származtak.

Eredmények: Betegeink mintegy 59,5%-a a téli-tavaszi időszakban, 27,6%-a a nyári-őszi időszakban, 23,5%-a pedig mindkét szezonban a D₃-vitamin-hiányos csoportba (D₃-vitamin-szint <20 ng/ml) tartozott. A téli-tavaszi és nyári-őszi D₃-vitamin-szintek között szignifikáns különbséget találtunk (p<0,0001). A két időszakban az angioödémás rohamok akut kezelésére felhasznált C1-inhibitor-koncentrátum-ampullák száma között szignifikáns különbséget észleltünk (p = 0,01). A D₃-vitamin-szint, valamint az adott időperiódusban elszedett rohamszám és a felhasznált C1-inhibitor-koncentrátum-ampullák száma között korrelációt egyik szezonban sem találtunk.

Következtetések: Bár eddigi eredményeink alapján a hereditár angioödémás betegek D₃-vitamin-szintje és az elszedett angioödémás rohamok gyakorisága, lokalizációja között összefüggést kimutatni nem lehetett, a téli-tavaszi időszakban mégis nagyobb igény mutatkozott a rohamok kezelésére (több ampulla fogyott). Mivel betegeink körében a vártnál is gyakoribb D₃-vitamin-hiányt találtunk, ez mindenképpen vitaminpótlást indokol.

Orv Hetil. 2019; 160(25): 987–993.

Kulcsszavak: hereditár angioödéma, C1-inhibitor, D₃-vitamin

Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema

Introduction: In recent years, many papers analyzed the relationship between serum vitamin D₃ level and the frequency and activity of various diseases at least partially attributed to immune mechanisms.

Aim: We looked for correlations among the number and location of edematous episodes occurring in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) and the quantity of the C1-inhibitor used for supplementation as well as the vitamin D₃ levels of patients.

Method: We measured vitamin D₃ levels in 118 of the 175 C1-INH-HAE patients of the National Angioedema Reference Center during the winter–spring (n = 111) and the summer–autumn periods (n = 105) in 2013–2014. Complement levels and clinical data were extracted from the National Angioedema Registry and from patient diaries.

Results: The proportion of vitamin D₃ deficient patients (serum level <20 ng/ml) was approximately 59.5% during winter–spring, 27.6% in summer–autumn, and 23.5% during both periods. There was a significant difference between vitamin D₃ serum levels measured in the winter–spring or in the summer–autumn months (p<0.0001). The same applies to the number of the vials of C1-inhibitor concentrate administered as acute treatment for angioedema attacks (p = 0.01). In any season, vitamin D₃ level did not correlate with the number of attacks experienced by the patients during the given period or of the vials of C1-inhibitor concentrate administered.

Conclusions: We could not demonstrate a relationship between vitamin D₃ level and the frequency or location of edematous episodes in HAE patients. The need for treatment (as reflected by the number of the vials administered) was higher in the winter–spring period. As vitamin D₃ deficiency was more severe than expected in our patients, supplementation is clearly necessary.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, vitamin D₃

Visy B, Szilágyi T, Kóhalmi KV, Veszeli N, Varga L, Imreh É, Farkas H. [Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema]. *Orv Hetil.* 2019; 160(25): 987–993.

(Beérkezett: 2019. január 31.; elfogadva: 2019. február 22.)

Rövidítések

anti-dsDNS = duplaszálú DNS elleni antitest; C1-INH = C1-inhibitor; C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiány következtében kialakuló hereditár angioödéma; C1q = komplement C1q fehérje; C3 = komplement C3 fehérje; C4 = komplement C4 fehérje; CD4 = CD4-pozitív T-lymphocyt; CD8 = CD8-pozitív T-lymphocyt; CRP = C-reaktív protein; DNS = dezoxiribonukleinsav; EM = erythema marginatum; GI = gastrointestinalis; HAE = (hereditary angioedema) hereditár angioödéma; IgA = immunglobulin A; IgG = immunglobulin B; IL2R = interleukin-2-receptor; pdC1-INH = humán plazmából tisztított C1-inhibitor; sc. = subcutan; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; sm. = submucosus; USA = Amerikai Egyesült Államok; We = vörösvértest-süllyedés

A C1-inhibitor hiányában kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) autoszomális domináns módon öröklődő kórkép, melyre a visszatérő, rohamokban jelentkező, néhány nap alatt spontán elmúló subcutan (sc.) és/vagy submucosus (sm.) szöveteket (gége, gastrointestinalis [GI] traktus) érintő angioödéma kialakulása jellemző [1–3]. A felső légút elzáródásához vezető hereditár angioödémás (HAE-) rohamok potenciálisan életveszélyes kórállapotot idézhetnek elő. A rohamok kialakulásának oka nem mindig ismert, a tapasztalatok azonban arra utalnak, hogy a kiváltásukban gyakran pszichés tényezők, mechanikai traumák, hormonális hatások, aktuálisan zajló infekciók, egyéb társult betegségek, ösztrogéntartalmú, illetve angiotenzinkonvertálóenzim-gátló gyógyszer szedése, műtéti beavatkozások játszanak szerepet [4]. A HAE-roham kialakulása során – a *SERPING1*-génben bekövetkező mutáció következtében – a C1-INH szabályozófehérje antigenikus vagy funkcionális hiánya a keringésben található enzimkasz-

kádrendszerek (komplement-, koagulációs-fibrinolitikus és kontaktkininrendszerek) aktiválódását idézi elő. A fő mediátor a kontaktkininrendszerek aktiválódása során felszabaduló bradikinin, melynek hatására az érfalak permeabilitása fokozódik, folyadék áramlik a szövetekbe, és angioödéma alakul ki, mely egyszerre több testtájra is lokalizálódhat [5–8]. Az angioödéma súlyossága, az angioödémás epizódok időtartama, gyakorisága egyénenként változó, és életszakaszonként is jelentősen eltérhet. A HAE-rohamok kialakulását számos tényező befolyásolhatja, bár továbbra sem tudjuk előre megjósolni, hogy kinek, mikor és milyen lokalizációban jelentkezik angioödémás roham. Klinikai megfigyelés, hogy a HAE-rohamok a pubertáskor környékén gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek. Ismert továbbá, hogy ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók szedése, exogén ösztrogén bevitel, valamint a terhesség és a menstruáció is kedvezőtlen irányba befolyásolhatja a HAE-rohamok megjelenését [9–11]. A HAE-rohamok kialakulása megelőzhető, a feltárt (amennyiben ez lehetséges) provokáló tényező kiiktatásával [4]. Gyakori, súlyos rohamok esetében hosszú távú profilaktikus kezelés bevezetése indokolt. Ez történhet a C1-INH fehérje rendszeres pótlásával (plazmából vagy rekombináns technikával előállítva), a kallikrein gátlásával humán monoklonális plazmakallikrein elleni antitesttel vagy félszintetikus attenuált androgén hormonkészítmények, illetve antifibrinolitikumok alkalmazásával. A HAE-roham akut kezelésére alkalmazható a C1-INH-koncentrátum, a kallikreingátló (ekalantide), valamint a bradikinin-B₂-receptor-antagonista (icatibant) [12–18].

A betegek gondozása, betegségük aktivitásának felmérése, terápiájuk egyénre szabott igény szerinti meghatározása rendszeres kontrollvizsgálatok során történik az Országos Angioödéma Referencia Központban.

A C1-INH-HAE komplementvizsgálattal diagnosztizálható, ennek kritériuma a vérmintákból kimutatható csökkent C1-INH-aktivitás. Jellegzetes laborparaméter a csökkent C4-szint is, mely érzékenyen jelzi a C1-INH-szabályozás hiányát [19, 20]. A betegek többségében a C1-INH fehérje koncentrációja is csökkent (C1-INH-HAE I. típus), míg a betegek mintegy 15%-ában a C1-INH antigenikus szintje normális vagy emelkedett, mert mutáns, funkcióképtelen C1-INH van jelen a vérkeringésben (C1-INH-HAE II. típus) [21]. A HAE-roham kialakulását erythema marginatum előzheti meg, illetve kísérheti, de ez a prodromalis tünet önmagában is megjelenhet [22–24]. A HAE-rohamok előrejelzésére egyelőre nincs megfelelő laboratóriumi módszer, azonban a C1-INH aktivitásának és a klasszikus úton történő komplementaktiváció paramétereinek nyomon követése alkalmas lehet a betegség súlyosságának megítélésére [25–27]. A betegség súlyosságának jellemzésére gyakran alkalmazzák a HAE-rohamok akut kezelésére időegység alatt felhasznált gyógyszerek mennyiségét is.

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján világossá vált, hogy a D₃-vitamin nem csupán a csontanyagcsere egyik fő szabályozója, de kiemelkedő szerepet játszik számos életműködés szabályozásában is. Kiemelendő immunmodulátori tulajdonsága, mely a helyileg ható citokinekéhez hasonló [28]. A téli időszakban napsütéses területre utazókat vizsgálva is kimutatható volt a napfényes nyaralást követően nemcsak a D₃-vitamin-szint emelkedése, hanem az immunfunkciók pozitív irányú erősödése is (csökkenő CD4/CD8 arány és IgG-koncentráció; növekvő IL2R-, IgA- és C3-szintek) [29].

D₃-vitamin hiányában autoimmun betegségek és infekciók gyakoribb előfordulására lehet számítani, illetőleg a már fennálló, különböző patomechanizmusú betegségek súlyosabb formában manifesztálódnak. D₃-vitamin-szubsztitúcióval jó eredmények érhetők el autoimmun betegek kezelésében, a betegség aktivitására jellemző paraméterek javulnak a kezelést követően [30–35].

A C1-INH-HAE-betegségre jellemző laboratóriumi paraméter, a C4-szint és a D₃-szint között *Attar és mtsai* SLE-os betegek vizsgálata során pozitív korrelációt találtak. A SLE-aktivitással összefüggő anti-dsDNS-szint és a D₃-vitamin szintje között viszont negatív korreláció mutatkozott [35].

A HAE-roham kialakulásában szerepet játszó endotheldiszfunkció tekintetében figyelemre méltó megfigyelés, mely szerint a D₃-vitamin hiányában a kialakuló endotheldiszfunkció tehető felelőssé az alacsony D₃-vitamin-szint és a cardiovascularis betegségek közötti kapcsolat kialakulásáért [36].

A HAE-rohamok provokálásában jelentős tényezőként szerepelnek az aktuálisan zajló infekciók [4, 37, 38]. A magasabb, az ajánlott tartomány felső hányadába eső D₃-vitamin-szint esetén kevesebb infekcióval számolhatunk [31].

Ismert a C1-INH-HAE és az autoimmun kórképek előfordulásának összefüggése [39–41]. Az autoimmun

betegségek során fokozott a komplementaktiváció, elsősorban a klasszikus aktivációs út, amely a korai komplementkomponensek, így a C4 további csökkenéséhez vezet; ez hozzájárulhat a HAE-rohamok kialakulásához, ezért az autoimmun kórképek mielőbbi felismerése, aktivitásuk minél alacsonyabb szinten tartása alapvető fontosságú a C1-INH-HAE-betegek számára [42]. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy SLE-os populációban D₃-vitamin-pótlást követően a betegség aktivitásának mérséklődése mellett javuló, magasabb C4-szintek észlelhetők [34, 43]. A C4-szint és a D₃-vitamin szintje között további korreláció mutatható ki a hatvan év feletti svájci populáció vizsgálata során [44].

Az ajánlásoknak megfelelő egészséges és változatos étrenddel éghajlatunkon nem lehet megelőzni a D₃-vitamin-hiány-állapot kialakulását, vagyis a rendszeres vitaminpótlás legalább a téli évszakban elengedhetetlen [45, 46].

Mindezen ismeretek alapján felmerült a kérdés, vajon C1-INH-HAE-betegeink tüneteinek alakulását, komplementparamétereit befolyásolja-e a D₃-vitamin szintje.

Módszer

Az Országos Angioödéma Referencia Központban 2013–2014-ben összesen gondozott 175 C1-INH-HAE-beteg közül 118 beteg (69 nő, 49 férfi; átlagéletkor 38,44 év – min. 2,1 év, max. 83,25 év) D₃-vitamin-szintjét határoztuk meg két alkalommal direkt kompetitív kemilumineszcens assay (LIAISON 250 H Vitamin D Total Assay; DiaSorin Inc., Stillwater, MN, Amerikai Egyesült Államok [USA]) módszerrel.

Az ambulánslapon, valamint az éves betegnaplóban feljegyzett HAE-roham-szám alapján rögzítettük az adott időszakban elszenvedett rohamszámot, rohamtípust, valamint az alkalmazott gyógyszerelést. Az évenkénti egyszeri kontrollvizsgálat alkalmával meghatározott laboratóriumi paramétereket az Országos Angioödéma Regiszterben rögzítettük.

A HAE-rohamokat lokalizációjuk alapján három csoportba soroltuk. Az első csoportba a sc. lokalizációjú tünetek tartoztak. A második csoport a sm. megjelenésű ajak-gége ödémákat foglalta magában. A harmadik csoportba a sm. megjelenésű, gastrointestinalis lokalizációjú ödémák kerültek. Amennyiben egy időben több lokalizációban is jelentkezett angioödéma, úgy az adott tünetet a klinikailag súlyosabb formához regisztráltuk (például sc. és sm. tünet esetén a sm. csoportba, míg gastrointestinalis és ajak-gége ödéma esetén az ajak-gége ödémához). Feljegyeztük az erythema marginatum előfordulását is.

Tekintettel a D₃-vitamin-szint korábról ismert szezonális ingadozására, betegeink frissen levett vérmintájából két alkalommal, két különböző szezonban határoztuk meg a D₃-vitamin szintjét. A naptári évet a hormonszint fiziológiás ingadozása alapján két hathavi periódusra osztottuk. A téli-tavaszi időszakot december 1-jétől május

31-ig, míg a nyári-őszi időszakot június 1. és november 30. között jelöltük ki. A két mintavétel közül az egyik minden beteg esetében egybeesett az évi egyszeri kontrollvizsgálat időpontjával, amikor a komplementparaméterek vizsgálata és a vérkép, máj- és vesefunkciós, valamint gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek (CRP, esetenként We) meghatározása is történt. Komplementanalízis során C1q-, C3-, C4-, C1-INH-koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, valamint C1-INH elleni antitestek meghatározása történt.

111 beteg esetében a téli-tavaszi, 105 esetében pedig a nyári-őszi időszakból állt rendelkezésünkre a D₃-vitamin szintjének és az adott időperiódusnak a klinikai adatai. 98 beteg esetében mind a két időszakra rendelkezünk adatokkal. Mivel komplementvizsgálatokra csak az évi egyszeri kontrollvizit alkalmával került sor, a 118 bevont beteg közül komplement laboratóriumi eredményekkel 57 esetben a téli-tavaszi és 61 esetben a nyári-őszi időszakból rendelkezünk.

Adatainkat GraphPad Prism 7.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) statisztikai program segítségével elemeztük. Az elemzések során arra kerestünk választ, hogy a két időszakból rendelkezésre álló adatok között találunk-e különbséget, illetőleg a D₃-vitamin szintje és az egyéb laboratóriumi vagy klinikai paraméterek között találunk-e összefüggést. Az egymástól független minták/csoportok összehasonlításakor Mann-Whitney-, míg az egymással összefüggő csoportoknál Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. Összefüggéseket a Spearman-féle korrelációval kerestünk.

Eredmények

A D₃-vitamin-szinteket elemezve a betegeket három csoportba soroltuk: biztosan vitaminhiányos (<20 ng/ml), feltehetően vitaminhiányos (20 ng/ml–30 ng/ml) és normál (>30 ng/ml) D₃-vitamin-szintűek. A téli-tavaszi időszakban betegeink 59,5%-a (66/111) egyértelműen D₃-vitamin-hiányos, míg csupán 6%-uk (7/111) vitaminszintje éri el az ajánlott 30 ng/ml értéket. A téli-tavaszi időszakban a vizsgált betegek 11,7%-a (13/111) a súlyosan vitaminhiányos csoportba volt sorolható, D₃-vitamin-szintjük nem érte el a 10 ng/ml értéket. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban (29/105) D₃-vitaminhiányosak a betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9%-uk (23/105) D₃-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. A vizsgálatba bevont betegek 23,5%-ának (23/98) D₃-vitamin-szintje a téli-tavaszi és a nyári-őszi szezonban sem éri el a 20 ng/ml-t, tehát ők egész évben biztosan vitaminhiányosnak tekinthetők (1. táblázat).

A téli és a nyári időszak adatait összehasonlítva, a nyári időszakban a vizsgált populációban magasabb a D₃-vitamin-szint, mint télen ($p < 0,0001$) (1. ábra).

A HAE-rohamok kezelésére alkalmazott pdC1-INH-koncentrátumot tartalmazó ampullákból a nyári-őszi időszak alatt kevesebbet használtak fel a betegek, mint a téli-tavaszi időszakban ($p = 0,01$).

1. táblázat | A vizsgálatba bevont 118 beteg megoszlása a D₃-vitamin-szintek alapján a különböző időszakokban

	D ₃ -vitamin <20 ng/ml	D ₃ -vitamin 20–30 ng/ml	D ₃ -vitamin >30 ng/ml	Összesen
A téli-tavaszi időszakban	66 fő (59,5%)	38 fő (34,2%)	7 fő (6,3%)	111 fő
A nyári-őszi időszakban	29 fő (27,6%)	53 fő (50,5%)	23 fő (21,9%)	105 fő
Mindkét időszakban	23 fő (23,5%)	19 fő (19,4%)	4 fő (4,1%)	98 fő

Téli-tavaszi időszak: december 1. és május 31. között

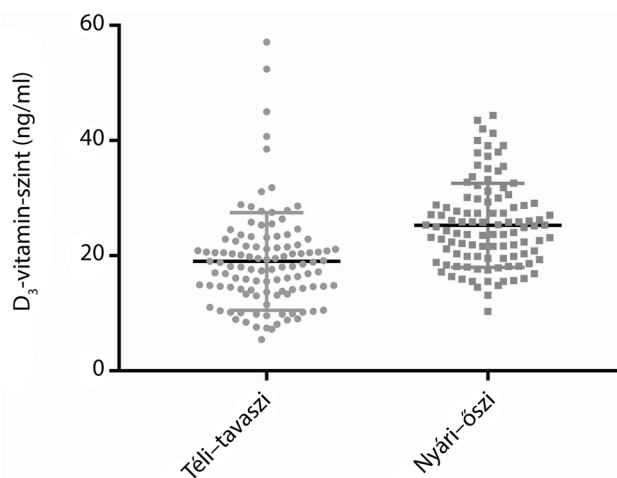
Nyári-őszi időszak: június 1. és november 30. között

Az elszendedett rohamok számában (rohamtípusonként és összesítetten sem), a különböző komplementparaméterek szintjeit összevetve nem találtunk különbséget a két időszak között (2. és 3. táblázat).

Az elemzések során nem találtunk korrelációt a D₃-vitamin-szint és a HAE-epizódok kezelése során szükségessé vált pdC1-INH mennyisége, illetőleg a rohamszámok között (4. táblázat). A Spearman-féle korrelációs vizsgálat alapjára a 2. táblázatban bemutatott D₃-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgáltattak.

A további analízisekben a téli-tavaszi és a nyári-őszi adatokat együttesen vizsgáltuk, ezáltal csaknem minden betegnek két adatsora került be az elemzésbe, így összesen 216 minta eredményét elemezhetjük. Tekintettel arra, hogy 9 mintához klinikai adatot nem sikerült összegyűjteni, azokat az elemzésből kihagytuk. Az összes adat elemzése során a D₃-vitamin medián szintje 20,8 ng/ml-nek adódott. Minden vonatkozásban ugyanazt az eredményt kaptuk, mint a szezonális elemzések során. A D₃-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek között korreláció nem volt kimutatható.

A D₃-vitamin szintje és az egyes komplementparaméterek szintjei között sem a téli-tavaszi, sem a nyári-őszi időszakban nem találtunk szignifikáns korrelációt (5. táblázat).



1. ábra | C1-inhibitor-hiányos hereditár angioödémás betegek D₃-vitamin-szintjei a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakokban

2. táblázat | Ugyanazon betegek laboratóriumi és klinikai paramétereinek közötti különbségek a két vizsgálati periódusban (Wilcoxon-teszt; n = 98)

	Téli medián (25–75 pc)	Nyári medián (25–75 pc)	Wilcoxon-teszt, p
D ₃ -vitamin (ng/ml)	18,1 (14–21,9)	24,9 (19,7–29,2)	<0,0001
Erythema marginatum	0 (0–0)	0 (0–0)	NS
Subcutan angioödéma	1 (0–4)	1 (0–3)	NS
Gége-ajak angioödéma	0 (0–0)	0 (0–0)	NS
Gastrointestinalis angioödéma	0 (0–1)	0 (0–2)	NS
Összes angioödéma	2 (0–6)	2 (0–5)	NS
pdC1-INH-kezelés (ampulla)	0 (0–2)	0 (0–1)	0,01

NS = nem szignifikáns; pc = parszek

3. táblázat | A komplementpszintek közötti különbség a két időszakban (Mann-Whitney-teszt; a téli-tavaszi időszakban n = 57, a nyári-őszi időszakban n = 61)

	Téli medián (25–75 pc)	Nyári medián (25–75 pc)	Mann-Whitney-teszt, p
C1-INH-koncentráció (g/l)	0,05 (0,04–0,075)	0,05 (0,03–0,07)	0,7367
C1-INH-aktivitás (%)	30 (10,5–48,5)	31 (10–47)	>0,9999
C4 (g/l)	0,05 (0,03–0,075)	0,03 (0,01–0,075)	0,0588

pc = percentilis

A nyári-őszi mintákból a D₃-vitamin-szint szerinti csoportosításban 20 ng/ml alatti és 30 ng/ml feletti csoportot képeztünk. A határérték-vitaminhiányos (20 és 30 ng/ml közötti D₃-vitamin-szint) csoportot az elemzés ezen részében nem vizsgáltuk. Ugyanezt az ösz-

5. táblázat | A D₃-vitamin-szint és a komplementparaméterek közötti összefüggés a téli-tavaszi és a nyári-őszi vizsgálati időszakban levett mintákban

A téli-tavaszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései			A nyári-őszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései		
	Spearman, r	p		Spearman, r	p
C1-INH-koncentráció	0,0113	NS	C1-INH-koncentráció	-0,0687	NS
C1-INH-aktivitás (%)	0,2508	NS	C1-INH-aktivitás (%)	-0,083	NS
C3 (mg/dl)	0,1225	NS	C3 (mg/dl)	0,048	NS
C4 (g/l)	0,0207	NS	C4 (g/l)	0,1061	NS

NS = nem szignifikáns

szehasonlított a 10 ng/ml és a 30 ng/ml D₃-vitamin-szint esetében is el tudtuk végezni a téli-tavaszi időszak adatait. A két csoport vizsgált paramétereinek között különbséget nem találtunk egyik esetben sem (Mann-Whitney-teszt). Elemeztük a csoportok közötti lehetséges különbséget az elszenvedett tünetek számának (összes tünet, sc. tünet, sm. tünet, gége-ajak tünet, valamint GI tünet), az alkalmazott pdC1-INH-pótlás mennyiségének, a mintavételt megelőző egy hétben szükségessé váló C1-INH-pótlásnak a szempontjából.

A kérdőívek elemzése során megtudtuk, hogy az azt anonim módon visszaküldők között 24/77 fő (31,17%) alkalmaz valamilyen módon D₃-vitamin-pótlást. A betegek 16,67%-a (4/24 fő) cseppeket, 83,33%-a pedig tablettás kiegészítést használ a D₃-vitamin pótlására. Az alkalmazási gyakoriság tekintetében tizenöt (15/24 fő; 62,5%) napi rendszerességgel, négyen (4/24 fő; 16,67%) heti rendszerességgel és további négy személy heti 2–3 alkalommal vesz be az alkalmazott készítményből. A D₃-vitamin-pótlás szezonálisát illetően a betegek mintegy fele (13/24 fő; 54,17%) szedi egész évben a készítményt, míg kilencen (9/24 fő; 37,5%) kizárólag a téli hónapokban. További 1-1 személy őszi, illetve a tavaszi hónapokban szed még D₃-vitamint a téli pótlás mellett. Te-

4. táblázat | A D₃-vitamin-szint és a klinikai tünetek megjelenése közötti korreláció a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakban (a Spearman-féle korrelációs vizsgálat alapján a 2. táblázatban bemutatott D₃-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgáltak)

A téli-tavaszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései			A nyári-őszi D ₃ -vitamin-szint összefüggései		
n = 108	Spearman, r	p	n = 105	Spearman, r	p
Erythema marginatum	0,0433	NS	Erythema marginatum	0,0413	NS
Subcutan angioödéma	0,0154	NS	Subcutan angioödéma	0,0435	NS
Gége-ajak angioödéma	-0,0041	NS	Gége-ajak angioödéma	0,0897	NS
Gastrointestinalis angioödéma	0,094	NS	Gastrointestinalis angioödéma	0,0800	NS
Összes angioödéma	0,0444	NS	Összes angioödéma	0,0536	NS
pdC1-INH-kezelés	0,0289	NS	pdC1-INH-kezelés	0,1164	NS

NS = nem szignifikáns

kintettel arra, hogy az anonim módon kitöltött kérdőívek adatait a klinikai tünetekkel és a laboratóriumi eredményekkel nem tudjuk összevetni, az eredmények csak korlátozottan értékelhetők.

Megbeszélés

Elsőként vizsgáltuk C1-INH-HAE-betegek körében a D₃-vitamin-szint és a betegség klinikai jellemzői, valamint komplementparaméterei közötti összefüggést.

Eredményeink azt mutatták, hogy az Országos Angioödéma Referencia Központban regisztrált betegeink csupán 4,1%-ának a D₃-vitamin-szintje éri el a 30 ng/ml határértéket a két vizsgálati időszakban, vagyis 95,9%-uk elégtelenül ellátottnak mondható. A magyar átlagpopulációban a D₃-vitaminnal elégtelenül ellátott egyének aránya ennél kevesebb, kb. 75% [47].

A D₃-vitamin-szint és a C1-INH-HAE-betegség kapcsolatának elemzésekor nem korrelált a D₃-vitamin-szint sem a rohamszámmal, sem a HAE-rohamok kezelésére felhasznált pdC1-INH-koncentrátumot tartalmazó ampullák számával. Feltételezésünk szerint ennek oka az, hogy a C1-INH-HAE-betegeink 96%-a a D₃-vitamin-hiányos csoportba tartozott, így nem tudtunk olyan csoportot képezni, amelybe megfelelő számú normál D₃-vitamin-szintű beteg kerülhetett volna.

Ugyanakkor figyelemre méltó megfigyelés volt, hogy a betegek több pdC1-INH-koncentrátumot használtak fel a téli-tavaszi évszakban a nyári-őszi évszakhoz képest; ez utóbbi időszakban a D₃-vitamin-szintjük is magasabb volt a téli-tavaszi időszakhoz képest. Természetesen az is lehet, hogy az összefüggés nem a D₃-vitamin szintjén keresztül érvényesül, hanem a D₃-vitamin szintjét is emelő napsugárzás a mentális egészségre kifejtett jótékony hatásánál fogva játszott szerepet abban, hogy ekkor a betegeknek kevesebb akut kezelésre volt szükségük [45]. A D₃-vitamin-szintek és komplementparaméterek (a C1-INH aktivitása, valamint a C4 szintje) között sem találtunk szignifikáns korrelációt. Ez hasonlóan *Yap és mtsai* SLE-os betegek körében tett megfigyeléséhez – miszerint a jelentősen csökkent D₃-vitamin-szinttel kapcsolatban nem találtak összefüggést, míg a magasabb D₃-vitamin-szint esetében azt találták, hogy ez magasabb C4-szinttel jár együtt – megerősíti azt a feltételezésünket, hogy megfelelő D₃-vitamin-szint mellett (D₃-vitamin-pótlást követően) a klinikai és a laboratóriumi összefüggések várhatóan kimutathatók lennének [34].

Tekintettel arra, hogy a betegek nagy része D₃-vitamin-hiányos csoportba sorolható, fontos gyakorlati következtetésünk, hogy betegeinknél a rendszeres és elegendő dózisban alkalmazott D₃-vitamin-pótlást mindenképpen indokoltnak tartjuk. Jelenleg is felmerült a betegek körében a D₃-vitamin pótlása, azonban csak kis hányaduk alkalmazza ezt rendszeresen. Statisztikailag nem volt értékelhető a profilaxis hatása.

Ahhoz, hogy a D₃-vitamin-szinttel kapcsolatban feltárjuk az esetlegesen fennálló összefüggéseket, további

vizsgálatokra lenne szükség olyan populációval, amelyben a betegek jelentősebb arányában fordul elő normál D₃-vitamin-szint. Terveink között szerepel, hogy a hazai ajánlásoknak megfelelő D₃-vitamin-pótlást követően a várhatóan normáltartományba kerülő D₃-vitamin-szintek esetén újabb felmérést készítsünk [46]. Ennek során újra megvizsgáljuk, hogy a normáltartományba kerülő D₃-vitamin-szintek esetén meg tudjuk-e erősíteni a már korábban leírt jótékony hatásokat, mint például a C4-szint emelkedését. Kérdés az is, vajon a D₃-vitamin-pótlással csökken-e az infekciók – mint a HAE-rohamot provokáló tényező – gyakorisága, ezáltal a HAE-rohamok száma, illetve milyen D₃-vitamin-szint tekinthető pozitív prediktív értékűnek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. B.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, statisztikai elemzés, a kézirat elkészítése. Sz. T.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, részvétel a kézirat elkészítésében. K. K. V.: A vizsgálat megtervezése, részvétel a kézirat elkészítésében. V. N.: Statisztikai elemzés, részvétel a kézirat elkészítésében. V. L.: A vizsgálat megtervezése, komplementvizsgálatok, részvétel a kézirat elkészítésében. I. É.: Laboratóriumi vizsgálatok, részvétel a kézirat elkészítésében. F. H.: A vizsgálat megtervezése, a kutatómunka irányítása, részvétel a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

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: 37–44.
- [2] Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 121–139.
- [3] Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 207–215.
- [4] Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 44.
- [5] Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 427–437.
- [6] Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 1132–1141.
- [7] Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37: 513–525.
- [8] Csuka D, Veszeli N, Varga L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 2017; 89: 59–68.
- [9] Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 17.

- [10] Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003; 114: 294–298.
- [11] Borradori L, Marie O, Ryboad M, et al. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica* 1990; 181: 78–79.
- [12] Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review. *Transfusion* 2014; 54: 2989–2996.
- [13] Cicardi M, Suffritti C, Perego F, et al. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 212–221.
- [14] Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313.
- [15] Longhurst H, Zinser E. Prophylactic therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37: 557–570.
- [16] Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121: 673–679.
- [17] Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 571–586.
- [18] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575–1596.
- [19] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 629–637.
- [20] Cicardi M, Suffritti C, Perego F, et al. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 212–221.
- [21] Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, et al. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957–958.
- [22] Farkas H, Harmat G, Fáy A, et al. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81: 376–377.
- [23] Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics* 2016; 137: e20152411.
- [24] Kóhalmi KV, Veszeli N, Cervenak L, et al. A novel prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema during erythema marginatum. *Immunol Lett.* 2017; 189: 90–93.
- [25] Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2010; 134: 354–358.
- [26] Csuka D, Füst G, Farkas H, et al. Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2011; 139: 85–93.
- [27] Kaplan AP, Maas C. The search for biomarkers in hereditary angioedema. *Front Med.* 2017; 4: 206.
- [28] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 471–478.
- [29] Falkenbach A, Sedlmeyer A. Travel to sunny countries is associated with changes in immunological parameters. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997; 13: 139–142.
- [30] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502–2521.
- [31] Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011; 59: 881–886.
- [32] Prietl B, Treiber G, Mader JK, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr.* 2014; 53: 751–759.
- [33] Prietl B, Pilz S, Wolf M, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J.* 2010; 12: 136–139.
- [34] Yap KS, Northcott M, Hoi AB, et al. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med.* 2015; 2: e000064.
- [35] Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J.* 2013; 28: 42–47.
- [36] Dalan R, Liew H, Tan WK, et al. Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC Metab Endocr.* 2014; 4: 4–17.
- [37] Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 43.
- [38] Visy B, Füst G, Bygum A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251–257.
- [39] Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema: I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 749–757.
- [40] Muhlemann MF, Macrae KD, Smith AM, et al. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Pathol.* 1987; 40: 518–523.
- [41] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995; 43: 55–68.
- [42] Triggianese P, Guarino MD, Ballanti E, et al. Hereditary angioedema and autoimmunity. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16: 622–624.
- [43] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013; 40: 265–272.
- [44] Sakem B, Nock C, Stanga Z, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulins in an older Swiss cohort: results of the Senior Labor Study. *BMC Medicine* 2013; 11: 176.
- [45] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
- [46] Takács I, Benkő I, Toldy E, et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazaí konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2012; 153(Suppl 2): 5–26. [Hungarian]
- [47] Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 447–451.

(Farkas Henriette dr.,
Budapest, Kútvolgyi út 4., 1121
e-mail: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu)