



Perinnöllinen angioödeema

Perinnöllinen angioödeema (HAE) on harvainen autosomaalisesti vallitsevasti periytyvä sairaus, joka aiheuttaa ihon ja limakalvojen turvotuskohtauksia. Nykyään tunnetaan kolme molekyylogeneettisesti karakterisoitua HAE-alatyyppeä. Alatyyppejä I (proteiinivaje) ja II (toimintavaje) sairastavilla potilailla on mutaatio C1:n estäjää koodaavassa geenissä, ja alatyypin III taustalla on mutaatio koagulaatiotekijässä FXII. Kaikissa HAE-muodoissa lisääntynyt bradykiniinin tuotanto aiheuttaa verisuonten läpäisevyyden lisääntymisen ja turvotuksen. HAE:n hoito on edistynyt huomattavasti viime vuosina. Hankalien kohtausten hoitoon voidaan käyttää C1:n estäjää, jota potilas tai avustava henkilö voi antaa laskimoon myös kotona. Kohtausten hoitoon on lisäksi tullut ihon sisään ruiskutettavia lääkkeitä. Akuutin kohtauksen varalta potilaat voivat pitää mukanaan bradykiniini 2 -reseptorin salpaajaa ikatibanttia. HAE-potilaiden elämänlaatu on parantunut, kun heillä on mahdollisuus vaikuttaa itse henkeä uhkaavaan sairauteensa hoitoon.

Perinnöllinen angioödeema (hereditary angioedema, HAE) on harvainen autosomaalisesti vallitsevasti periytyvä sairaus, joka aiheuttaa ajoittaisia ihon ja limakalvojen turvotuskohtauksia. Saksalainen Heinrich Quincke kuvasi ensimmäisenä akuutin paikallisen ”Quincken ödeeman” vuonna 1882. Hän arvioi jo silloin oireiden johtuvan verisuonten läpäisevyyden äkillisestä lisääntymisestä. Sir William Osler oli ensimmäinen, joka kuvasi kirjallisuudessa taudin perinnöllisen luonteen ja esitteli vallitsevan periytymismallin (Osler 1888).

Hänen potilaansa rouva H oli 24-vuotias nainen, jolla oli ollut lapsuudesta saakka useamman kerran kuukaudessa toistuvia, yhdestä neljään päivään kestäviä turvotuskohtauksia. Osler haastatteli myös rouva H:n isoisää herra T:tä, ”täysissä sielun ja ruumiin voimissa olevaa kunnioitettavaa 92-vuotiasta patriarkkaa”, jolta hän sai ”siedettävän luotettavan” sukuhistorian. Toistuvia turvotusoireita oli esiintynyt jo viidessä sukupolvessa mukaan lukien herra T:n vuonna 1762 syntynyt äiti. Kesti vuoteen 1963, kunnes Donaldson ja Evans selvittivät, että oireiden taustalla oli C1:n estäjän puute. Koska tautiin ei liity mitään ”neuroottisuutta”, sitä kutsutaan nykyisin nimellä perinnöllinen angioödeema.

HAE:n esiintyvyys on noin 1:50 000. Kolmasosalla potilaista on suvussaan ainakin yksi hengitysteiden turvotuksesta aiheutunut äkkikuolema. HAE periytyy autosomaalisesti vallitsevasti, eli lapsella on 50 %:n todennäköisyys periä tauti, jos toinen vanhemmista on kantaja. Neljäsosalla potilaista on kuitenkin de novo -mutaatio ilman sukutaustaa. Tautia esiintyy yhtä paljon kaikissa populaatioissa ja etnisissä ryhmissä (Agostoni ja Cicardi 1992, Bork ym. 2006).

Oireet

HAE ilmenee paikallisina turvotuskohtauksina kasvoissa, raajoissa, sukupuolielinten alueella, ylähengitysteissä tai sisäelinten limakalvoilla (KUVA 1). Vatsan tai suolenseinämän limakalvojen turvotus ilmenee äkillisenä vatsakipuna, pahoinvointina, oksenteluna ja joskus ripulina. Oireet muistuttavat akuuttia vatsaa, ja monelle HAE-potilaalle onkin tehty turha vatsan alueen leikkaus. Harvainen



KUVA 1. HAE-potilaan kasvot kohtauksen aikana.

virtsarakon, virtsanjohtimien ja munuaisten limakalvojen turvotus saattaa aiheuttaa virtsaummen (Kaplan ja Greaves 2005, Bork ym. 2006). HAE:n aiheuttama turvotus ei reagoi konventionaalsiin hoitoihin, kuten antihistamiiniin tai kortisoniin, ja vaste adrenaliiniinkin on heikko.

HAE on tärkeää erottaa muista syistä johtuvista turvotuksista (TAULUKKO 1). Näistä yleisin

on syöttösoluvälitteinen angioödeema. Siihen liittyy useimmiten kutiseva nokkosihottuma, mutta 10 %:lla potilaista tauti saattaa oireilla pelkällä turvotuksella (Zingale ym. 2006). Lääkkeistä angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat aiheuttavat angioödeemaa 0,1–1,0 %:lle käyttäjistä (Vleeming ym. 1998). Oireet voivat alkaa kuukausia tai vuosiakin lääkityksen aloittamisen jälkeen. ACE inaktivoi bradykiniiniä, ja plasman suurentunut bradykiniinipitoisuus aiheuttaa turvotuksen (Cugno ym. 2003). Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttäjistä 0,1–0,3 % kärsii angioödeemasta muuntuneen arakidonihappoaineenvaihdunnan seurauksena (Sanchez-Borges ym. 2002).

HAE-kohtauksen aikana oireet voimistuvat maksimiinsa yleensä 8–12 tunnin kuluessa, mutta hengitystieobstruktio saattaa edetä tunnissakin (Bork ym. 2003). Suurimmalla osalla potilaista (noin 80 %) esiintyy puolen vuorokauden aikana ennakko-oireita, joihin kuuluvat punoittava kutisematon ihottuma (erythema marginatum, KUVA 2), päänsärky, äkillinen voimakas väsymys, mielialan nopea vaihtuminen, henkinen ahdistus ja paikallinen epämukavuuden tunne. Kohtausten vaikeus ja esiintymistiheys vaihtelevat yksilöiden välillä mutta myös samalla potilaalla kerrasta toiseen. Naisilla on kuvattu miehiä vaikeampia oireita luultavasti hormonaalisten tekijöiden vuoksi. Ilman hoitoa HAE-kohtaus kestää yhdestä viiteen päivään, tyypillisesti 2–3 vuorokautta.

TAULUKKO 1. Angioödeeman erotusdiagnostiikka.

Angioödeematyppi	C1:n estäjän pitoisuus	C1:n estäjän biokemiallinen aktiivisuus	C4	C1q
HAE I	↓	↓	↓	Normaali
HAE II	Normaali	↓	↓	Normaali
HAE III / normaali C1:n estäjä	Normaali	Normaali	Normaali tai ↓	Normaali
AAE I	↓	↓	↓	↓
AAE II	Normaali	↓	↓	↓
ACE:n estäjiin liittyvä AE	Normaali	Normaali	Normaali	Normaali
Syöttösoluvälitteinen AE	Normaali	Normaali	Normaali	Normaali
Krooninen idiopaattinen AE	Normaali	Normaali	Normaali	Normaali

2548 HAE = perinnöllinen angioödeema, AAE = hankinnainen angioödeema, AE = angioödeema

Useimmiten kohtaukset tulevat ilman selkeää aiheuttavaa tekijää. HAE-kohtauksen saattavat kuitenkin laukaista henkinen tai fyysinen stressi, pieni trauma (esim. kuntosalilla tai puutarhan hoidossa), kudonsvauriot (hammastoimenpiteet, intubaatio, leikkaus), infektiot ja hormonaaliset muutokset (murrosikä, raskaus, kuukautiset, vaihdevuodet) (Agostoni ym. 2004). *Helicobacter pylori* -infektio saattaa pahentaa oireita, ja sen eradikaatiota suositellaan (Farkas ym. 1999, Rais ym. 1999). Myös estrogeenia sisältävät ehkäisyvalmisteet sekä muut hormonivalmisteet provosoivat HAE-kohtauksia (Agostoni ym. 2004).

HAE:n alatyypit

Tyyppin I HAE:ssä taustalla on lukuisia eri mutaatioita C1:n estäjää koodaavassa *C1-INH/SERPING1*-geenissä (<http://hae.enzim.hu>) kromosomissa 11. Tyyppin II HAE:ssä mutaatio on proteiinin toiminnalle tärkeässä reaktiivisessa keskuksessa. HAE:n kolmanteen alatyypin kuuluu perimältään heterogeeninen ryhmä potilaita, joilla on HAE:lle tyypilliset oireet mutta normaalit komplementtiarvot ja C1:n estäjä (TAULUKKO 1). Osalla näistä potilaista on todettu mutaatio hyytymistekijä XII:n (FXII) geenissä (Dewald ja Bork 2006).

Tyyppin I HAE:ssä C1:n estäjän pitoisuus on pienentynyt. Tästä seuraavat oireet alkavat yleensä jo lapsuudessa. Taustalla on yli 200 eri mutaatiota C1:n estäjän geenissä; geenivirheiden seurauksena proteiinia ei erity. Mutaatiot esiintyvät lähes koko kahdeksaneksonisen geenin alueella. Samankin perheen jäsenillä oireiden vaikeusaste ja esiintymistäajuus saattavat olla hyvin erilaiset, eikä taudinkuvaa voi ennustaa tietyn mutaation kantajuuden perusteella (Speletas ym. 2009). C1:n estäjän pitoisuus on alle 30 % normaalista siitä huolimatta, että lähes kaikki mutaatiot esiintyvät heterotsygoottisina.

Tyyppin II HAE:tä sairastavilla C1:n estäjän biokemiallinen aktiivisuus on heikentynyt ja estäjän pitoisuus saattaa olla jopa suurentunut. Myös tyyppin II HAE alkaa oireilla jo lapsuudessa. Mutaatiot sijaitsevat C1:n estäjän geenin kahdeksannessa eksonissa, joka



KUVA 2. Erythema marginatum. HAE:n ennako-oireena esiintyvä kutisematon ihottuma.

koodaa proteaasiligandia sitovaa reaktiivista osaa. Huolimatta tilan heterotsygoottisuudesta C1:n estäjän biokemiallinen aktiivisuus on vähentynyt enemmän kuin 50 %. Tämän arvellaan johtuvan estäjän kulutuksesta komplementin aktivaation yhteydessä.

Tyyppin III HAE:ssä C1:n estäjän pitoisuus ja biologinen aktiivisuus ovat viitealueella. Tätä alatyypin sairastavat potilaat ovat pääosin naisia, ja tauti alkaa tyypillisesti oireilla toisella vuosikymmenellä tai myöhemmin. Hyytymistekijä XII:n mutaatiosta johtuvassa taudissa proteiinin aktiivisuus on lisääntynyt *FXII*-geenin eksonissa 9 sijaitsevien mutaatioiden Thr309Lys ja Thr309Arg vuoksi (Cichon ym. 2006). Turkkilaisessa HAE III -perheessä on kuvattu *FXII*-geenin eksonin 9 osittainen deleetio (Bork ym. 2011).

Sekä C1:n estäjä että *FXII* toimivat samassa biologisessa polussa. Lopputuloksena kaikissa HAE-muodoissa on lisääntynyt seerumin bradykiniinipitoisuus. Bradykiniini on tehokas vasodilataattori, joka aktivoi G-proteiinikytkentäistä bradykiniini 2 -reseptoria (B2R). Seurauksena vapautuu typpioksidia, prostasykliiniä ja endoteeliperäistä hyperpolarisoivaa tekijää. Kapillaarien läpäisevyys lisääntyy, ja syntyy paikallinen turvotus. Myös indusoituvalla bradykiniini 1 -reseptorilla (B1R) voi olla merkitystä oireiden kehittymisessä, mutta tarkkaa mekanismia ei tunneta (Bossi ym. 2009).

YDINASIAT

- ▶ Perinnöllinen angioödeema (HAE) on henkeä uhkaava periytyvä tauti, joka ilmenee ihon ja limakalvojen turvotus- ja kipukohtauksina.
- ▶ Tyypin I ja II HAE:ssä oireet aiheuttaa C1:n estäjän puute.
- ▶ Kaikissa HAE-tyypeissä paikallisesti lisääntynyt bradykiniinin tuotanto aiheuttaa verisuonten läpäisevyyden lisääntymisen ja turvotuksen.
- ▶ HAE:n hoitoon on tullut uusia tehokkaita lääkkeitä myös kotikäyttöön.

Hankinnainen angioödeema (acquired angioedema, AAE) muistuttaa taudinkuvaltaan HAE:tä. Oireet johtuvat joko useimmiten B-solusyövän aiheuttamasta C1:n estäjän lisääntyneestä kulutuksesta (tyypin I AAE) tai C1:n estäjän vasta-aineista (tyypin II AAE) autoimmunipohjalta syntyneessä taudissa. C1:n estäjän vasta-aineita on kuitenkin kuvattu myös syövässä, joten ryhmien välillä esiintyy päällekkäisyyttä. Idiopaattisen angioödeeman etiologia on tuntematon, ja kyseessä on luultavasti heterogeeninen kokonaisuus.

HAE:tä epäiltäessä määritetään C1:n estäjän pitoisuus ja sen biokemiallinen aktiivisuus (Jarva ja Meri, 1999). Lisäksi tutkitaan komplementtitekijöiden C3 ja C4 pitoisuudet. C3 toimii sisäisenä vertailukohtana. Sen pitoisuuden tulee olla viitealueella. C4-pitoisuus on pienentynyt sekä tyypin I että tyypin II HAE:ssä osoituksena klassisen tien aktivaatiosta. Hankinnaiseen angioödeemaan liittyy usein klassisen tien tekijöiden C1q ja C4 kulutus (TAULUKKO 1) Jos arvot ovat viitealueella ja tautiepäily on vahva, näytteet kannattaa ottaa uudelleen kohtauksen aikana. Positiivinen löydös suositellaan myös tarkistamaan, sillä muun muassa näytteen käsittely saattaa vaikuttaa biokemialliseen aktiivisuuteen ja aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen.

HAE-diagnoosin saa tehdä ainoastaan HAE:hen perehtynyt erikoislääkäri, ja seuranta on keskitetty yliopistollisiin sairaaloihin.

Jos epäillään HAE:tä, potilas lähetetään jatkotutkimuksiin paikkakunnan mukaan iho- ja allergiaklinikkaan tai sisätautiosastolle, jossa seuranta sittemmin tapahtuu. Akuutit HAE-kohtaukset hoidetaan keskussairaalan päivystyspoliklinikassa, jonka lääkevalikoimaan kuuluvat kohtauksen hoitoon tarvittavat lääkkeet.

Hoito ja ehkäisy

HAE-kohtaus voi olla fataali, ja sen takia kaikille potilaille, joilla on todettu C1:n estäjän puute tai toimintahäiriö, on tärkeää suunnitella hoito, vaikkei heillä olisi aiemmin ollut kohtauksia tai ne olisivat olleet lieviä. HAE:n hoitomahdollisuudet ovat muuttuneet huomattavasti viime vuosina, sen jälkeen kun markkinoille on tullut itsehoidon mahdollistavia lääkkeitä (Jarva ja Meri 2003).

Tässä katsauksessa käydään läpi HAE:n alatyypin I ja II hoito, koska ainoastaan niille on olemassa diagnostiset testit.

Estohoito

HAE:n laukaisevat tekijät laskevat kohtauksen kehittymisen kynnystä, ja onkin tärkeää, että potilaat tunnistavat nämä ja koettavat välttää niitä. Estolääkitys on aiheellista aloittaa potilaille, joilla on toistuvia hankalia kohtauksia kerran kuussa tai useammin. Estolääkitykseen käytetään traneksaamihappoa, heikennettyä androgeenia tai C1:n estäjää korvaavaa valmisteita (TAULUKKO 2).

Traneksaamihappo toimii estämällä plasmamiinin tuotantoa ja vaikutusta ja vähentämällä siten C1:n estäjän kulutusta. Traneksaamihappoa annetaan 20–50 mg/kg jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen. Lääkettä ei suositella annettavaksi raskaana oleville tai imettäville äideille. Lapsille traneksaamihappo on turvallisempi vaihtoehto kuin danatsoli, jos C1:n estäjää ei ole saatavissa. Traneksaamihapon käyttöä on harkittava huolellisesti, jos potilaan suvussa on taipumusta verisuonitukoksiin. Potilailta tarkistetaan puolen vuoden välein kreatiiniarvot, virtsan proteiinipitoisuus, maksa-arvot sekä silmänpaineet (glaukoomariski) (Bowen 2010).

TAULUKKO 2. HAE:n estohoito.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Annostus	Huomioitavaa
Traneksaamihappo	Estää plasmiinia ja vähentää siten C1:n estäjän kulutusta	20–50 mg/kg/vrk p.o.	Ei raskaana oleville tai imetyksen aikana. Harkiten, jos tukostaipumusta suvussa
Danatsoli	Lisää C1:n estäjän tuotantoa maksassa	Korkeintaan 200 mg/vrk p.o.	Ei alle 16-vuotiaille, raskaana oleville tai imettäville
C1:n estäjää korvaava valmiste	Korvaa C1:n estäjää	1 000 U 3–4 vrk:n välein i.v.	

Danatsolia on Suomessa saatavana erityislupavalmisteenä. Se lisää C1:n estäjän tuotantoa maksassa ja nostaa siten HAE-kohtausten kynnystä (Bowen ym. 2010). Danatsoli on tehokkaampi kohtausten estossa kuin traneksaamihappo, mutta sillä on runsaasti haittavaikutuksia. Tämän takia enimmäisannos on 200 mg vuorokaudessa. Kun estovaikutus on saavutettu, annosta pyritään vähentämään niin pieneksi kuin mahdollista tehoa menettämättä. Danatsolin haittavaikutuksia ovat painonnousu, virilisaatio, lihaskivut ja -krampit, päänsärky, masennus, väsymys, pahoinvointi, ummetus, heikentynyt libido, hypertensio, kuukautishäiriöt, hyperkolesterolemia, aterogeneesi, maksan toimintahäiriöt, maksanekroosi ja kolestaasi. Valmisteen pitkäaikainen käyttö lisää myös maksakasvainten riskiä (hepatosellulaarinen adenooma ja karsinooma). Pituuskasvun hidastuminen on tärkein vasta-aihe lapsilla. Raskauden aikana danatsoli voi aiheuttaa naispuolisen sikiön virilisoitumisen. Lääkettä ei myöskään tule antaa imettäville äideille taikka maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminnasta kärsiville. Niin ikään tromboositaipumus ja syöpä ovat danatsolin käytön vasta-aiheita (Bowen ym. 2010). Täysikäisille potilaille danatsoli on kuitenkin vartenotettava vaihtoehto estolääkitykseen, varsinkin lyhytaikaisena hoitona esimerkiksi ennen kirurgista toimenpidettä. Danatsoli on myös tärkeä estolääkitysvaihtoehto maissa, joissa ei ole saatavilla C1:n estäjää korvaavia valmisteita. Syövän mahdollisuus on pidettävä mielessä ennen lääkitymisen aloittamista. Danatsolia käyttäviltä potilailta on hyvä seurata

maksa-arvoja, lipidiarvoja, verenkuvaa, alfa-fetoproteiinipitoisuutta ja virtsan proteiinia ja kreatiniinia puolen vuoden välein. Maksan kaikukuvaus tehdään harkinnan mukaan kerran vuodessa (Bowen ym. 2010).

Niille harvoille potilaille, joilla on toistuvia hankalia vatsaoireita tai nieluturvotusta (yli 12 kohtausta vuodessa tai yli 24 kohtauspäivää vuodessa), voidaan aloittaa estohoito C1:n estäjää korvaavalla valmisteella. Yleensä kaksi kertaa viikossa annettava lääkeinfuusio (1 000 U plasmasta puhdistettua C1-inhibiittoriitivestettä) pyritään toteuttamaan kotihoitona, josta voi huolehtia potilas itse tai avustava henkilö. Osa potilaista tarvitsee suurempaa annosta. Vaikka C1-inhibiittoriitivesteen nykyinen käsittely estää käytännössä veritartunnat, verituotteita saaville potilaille suositellaan B-hepatiittirokotusta. Potilailta seuloetaan B- ja C-hepatiitti, HIV, HTLV (human T-lymphotropic virus) sekä parvovirus ennen lääkitymisen aloittamista ja sen jälkeen kerran vuodessa (Bowen ym. 2010). Estolääkityksen on todettu vähentävän HAE-kohtausten yleisyyttä ja vaikeusastetta. Joissakin tapauksissa on kuitenkin kuvattu jopa päinvastainen vaikutus (Cicardi ym. 2012).

Lyhytaikaista estohoitoa voidaan antaa ennen kirurgisia toimenpiteitä (esim. hammastoimenpiteet). C1:n estäjää korvaavaa valmistetta annetaan 500–1 500 U tuntia ennen suunniteltua leikkausta. Danatsolin anto (200 mg x 3/vrk) aloitetaan viisi vuorokautta ja traneksaamihapon anto (0,5–1 g x 3/vrk) kaksi vuorokautta ennen toimenpidettä ja lääkitystä jatketaan kaksi vuorokautta sen jälkeen.

TAULUKKO 3. HAE-kohtauksen hoito.

Paino	≤ 25 kg	50 kg	75 kg	100 kg
C1:n estäjä (plasmasta)¹ (Berinert, Cebitor, Cinryze)	500 U i.v.	1 000 U i.v.	1 500 U i.v.	2 000 U i.v.
Rekombinantti C1:n estäjä² (Ruconest)	Ei lapsille	Ei lapsille; 50 U/kg i.v.	50 U/kg i.v.	> 84 kg; 4 200 U i.v.
Ikatibantti³ (Firazyr)	Ei lapsille	Ei lapsille; 30 mg i.c.	30 mg i.c.	30 mg i.c.

¹Pakkausko on yleensä 500 U, ja tämä määrä liuotetaan mukana tulevaan nesteeseen. Toinen annos voidaan tarvittaessa antaa tunnin kuluttua.

²Ei ole rekisteröity kotilääkitykseen, lapsille tai raskauden aikana käytettäväksi. Korkeintaan kaksi annosta vuorokaudessa.

³Toinen annos voidaan tarvittaessa antaa kuuden tunnin kuluttua. Korkeintaan kolme annosta vuorokaudessa. Ei lapsille, raskaana oleville tai imettäville.

Kohtausten hoito

Lieviin HAE-kohtauksiin ei välttämättä tarvita hoitoa. Osa potilaista saa avun traneksaamihaposta tai danatsolista, jos he ottavat tavallista suuremman annoksen ennako-oireiden aikana. Hoitojen tehosta ei kuitenkaan ole kunnan näyttöä, eivätkä ne ole virallisissa suosituksissa. Traneksaamihaposta hyötyvät potilaat (noin 30 % potilaista) saattavat pärjätä ottamalla traneksaamihappoa ad 6 g/vrk, jos he aloittavat lääkityksen tarpeeksi ajoissa. Danatsolia käyttävät potilaat yleensä kaksinkertaistavat annoksensa esioireiden aikana (Bowen ym. 2010). Nämä eivät voi olla ainoat lääkitysvaihtoehdot henkeä uhkaavan kohtauksen varalle. Olisi ihanteellista, että HAE-potilailla olisi kotonaan aina yksi annos C1:n estäjää korvaavaa valmistetta tai bradykiniini 2-reseptorin salpaajaa ikatibanttia.

Hoitoa vaativan kohtauksen yhteydessä potilas hakeutuu lähimpään hoitopaikkaan ja tuo yhden kohtauksen hoitoon tarvittavan lääkeannoksen mukanaan (TAULUKKO 3). Kaikki tunnetut HAE-potilaat ovat säännöllisessä seurannassa, ja kotipaikkakunnan sairauskertomustiedoissa on hoito-ohjeet hätätilannetta varten. Potilaan on myös hyvä pitää mukanaan korttia, jossa on tietoa HAE:stä siltä varalta, että hän joutuu yllättäen sairaalaan. Taudin harvinaisuuden takia hoitava henkilökunta ei välttämättä tunne sairauden luonnetta tai hoitoa.

2552 Hoito voidaan myös toteuttaa kotona. Hen-

gitysteitä affisioivan kohtauksen yhteydessä potilaat on neuvottava soittamaan ambulanssi paikalle samalla kun he ottavat kohtauslääkkeen. Ei ole olemassa yleispäteviä ohjeita siitä, milloin kohtaus vaatii lääkohoitoa. Potilaan onkin vaikeaa arvioida tilannetta, jos sairaus on hänelle uusi. HAE-potilaalle saattaa tulla henkeä uhkaava nielun alueen turvotus, vaikka aiemmat kohtaukset olisivat olleet lieviä.

HAE-kohtauksen hoito on esitetty TAULUKOSSA 3. C1:n estäjää on saatavana plasmasta eristettynä valmistena tai kaneissa tuotettuna rekombinanttivalmistena, jonka puoliintumisaika on lyhyempi. Jälkimmäistä tuotetta käytettäessä potilaalla ei saa olla kaniallergiaa ja kanispesifinen IgE-arvo on hyvä tarkistaa ennen lääkityksen aloittamista. Plasmavalmistetta annetaan 500–2 000 U kerta-annoksena. Kun lääke annetaan kohtauksen alussa, saataan saada riittävä vaste pienemmällä annoksella kuin edenneessä kohtauksessa. Toinen annos voidaan antaa tarvittaessa tunnin kuluttua ensimmäisestä. Geeniteknologisesti valmistettua C1:n estäjää annetaan 50 U/kg (enintään 4 200 U) suoneen. Tarvittaessa potilaalle voi antaa toisen annoksen, mutta korkeintaan yhteensä kaksi annosta vuorokaudessa.

C1:n estäjä alkaa vaikuttaa 30 minuutin kuluessa, ja kohtauksen kokonaispituus lyhenee. Valmiste annetaan suoneen, joten kotihoidossa potilaan tai avustavan henkilön täytyy halitua infuusion antaminen. Lääkitys pystytään kotona aloittamaan nopeammin kuin saira-

lahoidossa. Tämän ansiosta kohtauksen kesto lyhenee. Hyvin vaikeiden kohtausten yleisyys ja C1:n estäjää korvaavien valmisteiden tarve on myös vähentynyt kotihoidon myötä (Longhurst ym. 2010).

Toinen akuutin kohtauksen hoitoon käytettävä valmiste on bradykiniini 2 -reseptorin salpaaja ikatibanti. Turvotusta aiheuttavan bradykiniinin tuotanto vähenee lääkkeen vaikutuksesta. Ikatibanti annetaan ihonsisäisesti, joten se soveltuu kotihoitoon myös niille potilaille, joille suonensisäinen antotapa ei sovi. Kerta-annos on 30 mg autoinjektorilla annettuna. Toinen ja kolmas annos voidaan tarvittaessa antaa kuuden tunnin välein. Maksimiannos on kolme ruisketta vuorokauden aikana. Ikatibantia ei voi käyttää estohoitona, eikä se sovellu lapsille tai raskaana oleville.

Yhdysvalloissa on lisäksi käytössä ihonsisäisesti annettava kallikreiniin estäjä ekallantidi. Valmiste on aiheuttanut muutamassa tapauksessa anafylaktisen reaktion, eikä se sen takia sovellu kotihoitoon.

Kotihoidon mahdollisuus erityisvalmisteilla on herättänyt paljon keskustelua hoitokuluisista. Tutkimuksissa kotihoidon piirissä olevat potilaat tarvitsevat kuitenkin muita harvemmin sairaalahoitoa ja heillä on vähemmän sairauspoissaoloja. Varhain aloitettu lääkitys kohtauksen aikana vähentää tarvittavaa lääkemäärää, ja hoitavien lääkäreiden käytännön kokemuksen mukaan potilaat eivät ota lääkettä useammin kuin aiemmin. Ennen kaikkea uusien hoitomuotojen ansiosta potilaiden elämänlaatu paranee huomattavasti, kun heillä on mahdollisuus itse vaikuttaa hoitoonsa henkeä uhkaavassa sairauudessa.

Lopuksi

HAE on harvinainen tauti, ja sen diagnoosi saattaa viivästyä jopa kymmeniä vuosia. Lisääntynyt tietoisuus sairaudesta voi auttaa välttämään turhat leikkaukset ja jopa pelastamaan HAE-potilaan hengen. Diagnostiikan ongelma on edelleen HAE-muoto, jossa C1:n estäjän pitoisuus ja biokemiallinen aktiivisuus ovat normaalit. Tälle tyyppin III HAE-muodolle ei ole diagnostista testiä, ja sen erottaminen syntymekanismiltaan erilaisesta idiopaattisesta angioödeemasta on hankalaa.

HAE:n harvinaisuudesta huolimatta kapillaarivuodon lisääntyneeseen bradykiniinituotantoon liittyvä syntymekanismi saattaa olla yhteinen muillekin oirekokonaisuuksille, kuten toksiselle sokkioireyhtymälle. HAE:n biologisen polun selvittäminen saattaisi siten vaikuttaa suuremmankin kriittisesti sairaan potilasjoukon hoitoon. ■

LAURA J. BOUCHARD, LT, erikoistuva lääkäri
HYKS, Iho- ja allergiasairaala
ja Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,
bakteriologian ja immunologian osasto

HELI HYRY, LT, iho- ja sukupuolitautien erikoislääkäri
HYKS, Iho- ja allergiasairaala

SEPPO MERI, immunologian professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,
bakteriologian ja immunologian osasto
ja HUSLAB, kliininen mikrobiologia

SIDONNAISUUDET

Laura Bouchard: Luentopalkkio (Sanquin, Shire), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Sanquin)

Heli Hyry: Asiantuntijapalkkio (Shire), luontopalkkio (Shire, Swedish Orphan Biovitrum), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Sanquin, Shire)

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), luontopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim)

Summary

Hereditary angioedema

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease characterized by episodic swelling of the face, extremities, larynx, gastrointestinal tract or genitals. Three different subtypes have been identified so far. Type I and II HAE are caused by mutations in the C1 inhibitor gene leading to decreased or dysfunctional C1 inhibitor, respectively. Type III is caused by a mutation in the coagulation factor XII. In addition, acquired forms or forms with no known etiology exist. Increased bradykinin production leading to increased vessel permeability is common to all HAE types. Treatment of HAE has evolved dramatically during the last years as self-administration of C1 inhibitor concentrate and bradykinin-2 receptor antagonist icatibant have become available.

KIRJALLISUUTTA

- Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, ym. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:551–131.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206–15.
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163:1229–35.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267–74.
- Bork K, Wulff K, Meinke P, ym. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011;141:31–5.
- Bossi F, Fischetti F, Regoli D, ym. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1303–10 e4.
- Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:13.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, ym. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T, ym. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147–57.
- Cichon S, Martin L, Hennies HC, ym. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098–104.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311–7.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286–9.
- 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.
- Farkas H, Gyenyey L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999;37:513–8.
- Jarva H, Meri S. Angioödeeman diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2003; 58:4229–33.
- Jarva H, Meri, S. Hereditaarinen angioödeema. *Duodecim* 1999;115:270–6.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373–88; quiz 89–92.
- Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, ym. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:22.
- Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362–67.
- Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshe Prakt Dermatol* 1882;1:129–31.
- Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:713–4.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:599–607.
- Speletas M, Boukas K, Papadopoulou-Alataki E, Tsitsami E, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. *Hum Immunol* 2009;70:925–9.
- Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18:171–88.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, ym. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175:1065–70.