

CONTRIBUȚII LA MANAGEMENTUL ANGIOEDEMULUI EREDITAR PRIN DEFICIENȚĂ DE C1-INH DIN ROMÂNIA

Doctorand: Dr. Gábos Gabriella
Conducător: Prof. Univ. Dr. Dobru Daniela

Introducere: Bolile rare au devenit o prioritate pentru asistența medicală din Europa, Canada și SUA. Comisia Europeană încurajează cercetarea în diagnosticul și tratamentul bolilor rare, considerate priorități de sănătate publică. Angioedemul ereditar (AEE) este o afecțiune genetică rară, care afectează profund calitatea vieții acestor pacienți, și în rare ocazii poate fi cauza asfiriei prin obstrucția căilor respiratorii superioare. Netratate atacurile laringiene sunt responsabile de o mortalitate în jur de 30%. Atacurile abdominale pot fi prima și singura manifestare a AEE pentru o perioadă lungă de timp, cauzând foarte des probleme de diagnostic diferențial. În întreaga lume AEE este subdiagnosticat și subtrat. Erorile de diagnostic se soldează cu suferință și intervenții chirurgicale inutile, precum și decese evitabile. În România acești pacienți sunt în atenția centrului național pilot de AEE de la Spitalul Clinic Județean Mureș, care de curând a fost recunoscut oficial de către Ministerul Sănătății drept Centru de Expertiză pentru pacienții cu AEE. Centrul de Expertiză coordonează Registrul Român de Angioedem Ereditar (RRAEE) și programul național de tratament în colaborare cu Fundația Română de AEE. În România, administrarea concentratului din sânge de C1-INH și C1-INH recombinant în cazul atacurilor laringiene, faciale sau abdominale este posibilă din 2015, în cadrul serviciilor de urgență (SU) ale județelor și reședințelor de județ unde există pacienți cu AEE înregistrați. Începând cu luna aprilie 2017, printr-un Ordin al Ministerului Sănătății, privind crearea unui program național de terapie al atacurilor de AEE, bolnavii cu această afecțiune pot beneficia de tratament la domiciliu cu inhibitorul de receptor de bradikină B2 (Icatibant).

Scop: Alegerea managementului AEE din România ca temă de cercetare este justificată atât sub aspectul actualității cât și din punct de vedere practic. Această abordare are intenția de a mări interesul medicilor specialiști față de această afecțiune rară, de a crește rata de înrolare în RRAEE a cazurilor deja diagnosticate, de a îmbunătăți monitorizarea pacienților cu AEE din România, de facilitat colaborarea cu celelalte centre de referință din Europa și de a contribui la cercetarea internațională. În literatura ultimilor 10 ani au fost publicate studii despre situația pacienților cu AEE din Italia, Brazilia, Danemarca, Suedia, Grecia, Spania și Iran. În ultimul deceniu, în țări precum Italia, Germania, Danemarca, Olanda, Ungaria și Franța s-au făcut progrese remarcabile în diagnosticul unei mari proporții a pacienților cu această boală rară. La fel s-a întâmplat și cu terapia atacurilor de AEE și cu tratamentul profilactic. Alte țări, precum Grecia, Brazilia, țările balcanice, inclusiv România, au avut același trend, deși cu diferite grade de întârziere. Nu există până în prezent publicată o evaluare retrospectivă sistematică a cazurilor din România și nici o analiză de genetică moleculară. Primul studiu propune evaluare retrospectivă sistematică a cazurilor de AEE din România, înregistrarea și prelucrarea datelor statistice cu privire la caracteristicile clinice ale bolii, calitatea vieții a pacienților, date referitoare la tratamentul de urgență și erorile de diagnostic. Al doilea studiu a avut ca obiectiv principal evaluarea erorilor de diagnostic și consecințele acestora la pacienții cu AEE din România, subliniind importanța diagnosticului corect și precoce al acestei boli orfane în vederea unui management eficient. Al treilea studiu se referă la determinările de genetică moleculară și posibilele corelații între fenotipul bolii și tipul mutațiilor genei *SERPING 1*.

Material și metodă: Pentru ca obiectivele cercetării de față să fie îndeplinite, au fost efectuate trei studii diferite, pe loturi de pacienți diagnosticați cu AEE C1-INH din România. Subiecții incluși în cele trei studii au fost recrutați din rândul celor 108 pacienți incluși în RRAEE. Diagnosticarea AEE prin deficit de C1-INH s-a bazat pe istoricul familial și/sau personal de angioedem recurent fără urticarie asociat cu deficiență antigenică și/sau funcțională a C1-INH. Concentrațiile serice de C1-INH și C4 au fost cuantificate prin metode nefelometrice (BN Prospec, Siemens Healthcare GmbH), în timp ce nivelul funcțional de C1-INH a fost măsurat cu ajutorul testelor de imunoabsorbție prin enzimă legată (inhibitor funcțional MicroVue C1, Quidel Corporation) folosind analizatorul automat ELISA (Adaltis, Italia). Datele din studiu au fost colectate din fișele medicale din RRAEE și cu ajutorul unui chestionar structurat, elaborat în colaborare cu experții Centrului de Expertiză de AEE din România. Probe de sânge periferic au fost recoltate de la 28 de pacienți, 22 de cazuri index și 6 rude de gradul I diagnosticați cu această boală și au fost trimise la Departamentul de Imunologie și Histocompatibilitate, Școala de Medicină, Universitatea din Tesalia pentru efectuarea unor analize genetice. ADN-ul genomic a fost izolat și mutațiile în gena *SERPING1* au fost detectate prin secvențiere după amplificarea PCR a tuturor exonilor și limitelor exon / intron, urmate de PCR și MLPA de lungă durată pentru identificarea rearanjărilor genetice mari.

Rezultate și concluzii: Studiul nostru oferă cea mai actualizată imagine asupra diagnosticării și tratamentului pacienților români cu AEE după introducerea recentă a noilor terapii printr-un program la nivel național. Datele noastre confirmă o prevalență crescută de AEE de tip I (91,7%) față de AEE de tip II (8,3%), date care sunt în concordanță cu rezultatele obținute în mai multe țări. Un debut întârziat al manifestărilor bolii este caracteristic la pacienții români cu AEE (15,6 ani),

totuși rezultatele noastre recente sugerează îmbunătățiri în diagnosticarea AEE, pacienții fiind acum diagnosticați la o vârstă mai mică și cu întârzieri reduse între debutul simptomelor și punerea unui diagnostic corect (2,4 ani). În cohorta noastră de pacienți, extremitățile și tractul gastro-intestinal au fost cele mai frecvent afectate ca urmare a atacurilor de AEE.

Aprobarea tratamentului de profilaxie pe termen lung în România este un pas crucial pentru reducerea frecvenței atacurilor. Progresele în managementul AEE din România sunt evidente. În trecut, opțiunile de tratament au fost limitate, însă în prezent, majoritatea pacienților cu AEE au obținut acces la tratamente cu concentrat de C1-INH, C1-INH recombinant și antagonist al receptorului B2 de bradikinină. Disponibilitatea tratamentului la domiciliu cu antagonist al receptorului B2 de bradikinină a determinat marea majoritate a pacienților să raporteze că se simt mai în siguranță decât înainte.

Printre factorii declanșatori ai atacurilor se numără, în mare parte, stresul, oboseala, leziunile tisulare, infecțiile, efortul fizic și, la femei, menstruația. Aceste observații sunt în conformitate cu studiile anterioare efectuate despre AEE.

Datorită caracterului imprezvizibil și fatal al atacurilor AEE la nivel laringian, îngrijirea adecvată de urgență este critică.

Cazurile raportate descriu faptul, că recunoașterea AEE ca diagnostic, aprecierea AEE ca o boală gravă și gestionarea medicamentelor specifice reprezintă factori care necesită îmbunătățiri în serviciul de urgență. Aprobarea recentă a utilizării, în România, a tratamentului cu Icatibant la domiciliu, în cazul atacurilor acute, este un pas crucial pentru reducerea și prevenirea mortalității cauzată de atacurile AEE la nivel laringian.

Diagnosticale eronate și tratamentele greșit administrate sunt probleme frecvente în managementul AEE. Studiul nostru a relevat că pacienții cu AEE au fost adesea diagnosticați greșit, cel mai frecvent cu angioedem alergic, gastrită sau apendicită. Aceste observații sunt în concordanță cu rezultatele din literatura de specialitate. Programele naționale de educație sunt esențiale pentru a sensibiliza pacienții, rudele și medicii din serviciul de urgență și pentru a îmbunătăți accesul la tratamente adecvate.

Atacurile abdominale pot fi prima și singura manifestare a AEE pentru o perioadă lungă de timp, cauzând foarte des probleme de diagnostic diferențial. Gastroenterologii și alți medici ar trebui să adauge angioedemului intestinal pe lista lor de potențiale cauze ale durerii abdominale inexplicabile și ascită tranzitorie și să ceară C1-INH. Îndrumarea pacienților către un centru de expertiză de AEE care oferă tratament, îngrijire și educație specializate poate îmbunătăți dramatic calitatea vieții lor și poate preveni procedurile invazive ulterioare și poate salva vieți.

Tipurile de mutații la pacienții români prezintă o distribuție neobișnuită, cu o proporție semnificativ mai mare de mutații cu sens greșit și defecte de împletire (61,22% și, respectiv, 22,4%), o frecvență mai redusă a mutațiilor nonsens și a mutațiilor cu decalarea cadrului de citire, precum și a rearanjărilor genice mari decât în alte populații. Analiza mutației în cazul pacienților noștri a contribuit semnificativ la managementul familiilor afectate, prin confirmarea diagnosticului și identificarea rudelor care ar putea fi ei înșiși purtători ai acestei mutații, 53% din cazurile noastre au fost identificate prin screeningul familial. Există o reducere mai severă a nivelului C1-INH la purtătorii de mutații diferite de cele cu sens greșit, după cum au remarcat și alți autori. Cu variații însemnate la nivelul fiecărui grup, nici vârsta de debut, nici scorul calculat care indică severitatea clinică nu au prezentat diferențe semnificative. Severitatea clinică nu poate fi strict legată de tipul mutației. La pacienții români cu AEE de tip II, au fost observate doar mutații cu sens greșit.

RRAEE a oferit posibilitatea analizării datelor clinice/paraclinice de la pacienții înregistrați, iar rezultatele studiului pot fi folosite pentru a familiariza clinicienii cu această patologie orfană, lucru care ar facilita diagnosticul și tratamentul corespunzător, conducând astfel la o mortalitate și morbiditate mai scăzută. Luând în considerare că această boală rară este moștenită autozomal dominant, screeningul familial este necesar la toate rudele de gradul întâi. RRAEE este consecința cooperării cu experți de renume din Europa și cooperarea internațională continuă cu aderarea la Registrul Global de AEE care are ca obiectiv evaluarea și compararea datelor epidemiologie și clinice a pacienților cu AEE din țările participante, identificarea de noi standarde în managementul pacienților cu intenția de a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților cu AEE.

Cuvinte cheie: boli rare, angioedem ereditar prin deficiența de C1-INH (AEE C1-INH), tratament la domiciliu, Registrul Global de AEE

Keywords: rare disease, hereditary angioedema due to C1-INH deficiency, home treatment, Global Registry of HAE