

Συχνότητα των Παθογονικών Μεταλλάξεων *PLG K330E* και *ANGPT1 A119S* σε Ασθενείς με Κληρονομικό Αγγειοοίδημα και Φυσιολογικό C1-αναστολέα (nl-C1INH-HAE)

Φ Παρσσοπούλου¹, Γ Λουλιές¹, Μ Ζαμανάκου¹, D Csuka², Φ Ψαρρός³, T González-Quevedo⁴, Σ Βάτσιου⁵, Μ Σπελέτας⁵, Μ Bova⁶, Firinu D⁷, G Porebski⁸, A Juchacz⁹, I Γλαπατζή⁵, T De Pasquale¹⁰, A Zoli¹¹, A Radice¹², S Pizzimenti¹³, A Zanichelli¹⁴, Ε Μανουσάκης¹⁵, ΓΝ Κωνσταντίνου¹⁶, Μ Μακρή¹⁷, Α Συρίγου¹⁸, Α Σινανιώτης¹⁸, Μ Magerl¹⁹, Μ Maurer¹⁹, Μ Cicardi¹⁴, Η Farkas², ΑΕ Γερμενής^{1,5}

1. CeMIA ΑΕ, Λάρισα

2. Hungarian Angioedema Center, 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

3. Αλλεργιολογικό Τμήμα, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

4. Reference Unit for Angioedema in Andalusia, Allergy Department, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

5. Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

6. Department of Translational Medicine, University of Naples, Italy

7. Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari, Italy

8. Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

9. Centre of Pulmonology and Thoracic Surgery, Poznan, Poland

10. Department of Allergy, Hospital of Civitanova Marche, Italy

11. Department of Clinical Immunology, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy

12. Unit of Immunoallergology, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Florence, Italy

13. Department of Allergy, University of Torino, Italy

14. Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, University of Milan, Milan, Italy

15. Μονάδα Αλλεργιολογίας, Β' Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Π&Α Κυριακού», Αθήνα

16. Τμήμα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο 424, Θεσσαλονίκη

17. Μονάδα Αλλεργιολογίας « Δ Καλογερομήτρος », Β' Κλινική Δερματικών & Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

18. Τμήμα Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας Παιδών και Ενηλίκων, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Αθήνα

19. Department of Dermatology and Allergy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

ΣΚΟΠΟΣ: Πρόσφατα, εντοπίστηκαν σε ασθενείς με nl-C1INH-HAE δύο νέες παθογονικές μεταλλάξεις, η *K330E* στο γονίδιο *PLG* και η *A119S* στο γονίδιο *ANGPT1*. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο επιπολασμός αυτών των μεταλλάξεων σε ευρωπαϊούς ασθενείς με nl-C1INH-HAE.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 136 δείγματα DNA ασθενών με nl-C1INH-HAE [113 με κληρονομικό αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας (U-HAE) και 23 με μη ισταμινεργικό επίκτητο αγγειοοίδημα (InH-AAE)] (52 δείγματα ασθενών ουγγρικής, 33 ιταλικής, 24 ισπανικής, 17 ελληνικής, 8 πολωνικής και 2 γερμανικής προέλευσης). Το γονίδιο *PLG* αναλύθηκε με στοχευμένη αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS) (100% κάλυψη των μεταφραζόμενων περιοχών) ενώ το γονίδιο *ANGPT1* με αλληλούχιση κατά Sanger.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο σύνολο των δειγμάτων, δεν βρέθηκαν φορείς της μετάλλαξης *ANGPT1 A119S*, ενώ η μετάλλαξη *PLG K330E* εντοπίστηκε σε 4 (2,9%) μη συγγενείς ασθενείς, μεταξύ των οποίων ένας ομόζυγος. Σε δύο περιπτώσεις, πραγματοποιήθηκε μελέτη των οικογενειών. Η μελέτη της πρώτης οικογένειας αποκάλυψε δύο υγιείς ετερόζυγες κόρες (>45 ετών) μιας ομόζυγης μητέρας (proband), η οποία πάσχει από βαριά μορφή αγγειοοίδημα από την ηλικία των 40 ετών (18 κρίσεις/έτος εκτός θεραπείας με καλή απάντηση στο τρανεξαμικό οξύ). Στη δεύτερη οικογένεια, μεταξύ των 6 μελών που μελετήθηκαν, εντοπίστηκαν δύο υγιείς φορείς της μετάλλαξης και 3 ασθενείς που εμφάνιζαν κυρίως οίδημα γλώσσας. Το τελευταίο από τα μέλη που ελέγχθηκε, παρά το γεγονός ότι δεν έφερε τη μετάλλαξη, παρουσίαζε κρίσεις με οίδημα βλεφάρων ή και πόνο στην κοιλιακή χώρα. Τέλος, στο σύνολο των δειγμάτων ανιχνεύθηκαν τέσσερις ακόμη σπάνιες μεταλλάξεις στο *PLG* (R89K, R253H, R490Q, R523W), η παθογονικότητα των οποίων μένει να επιβεβαιωθεί με μελέτη των οικογενειών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η συχνότητα της μετάλλαξης *ANGPT1 A119S* είναι πολύ χαμηλή μεταξύ ασθενών με nl-C1INH-HAE. Η μετάλλαξη *PLG K330E* εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 3% στον πληθυσμό αυτών των ασθενών και με ατελή διεισδυτικότητα.