**台灣目前第一型遺傳性血管性水腫(HAE)處置現況**

**台北馬偕紀念醫院小兒過敏免疫科主任**

**馬偕醫學院醫學系臨床副教授**

**台灣氣喘衛教學會榮譽理事長**

**徐世達醫師**

**前言**

 遺傳性血管性水腫(HAE)為一種罕見的原發性免疫不全症，屬於補體缺陷的免疫不全症。在西方國家盛行率可以高達五萬分之一，目前在台灣盛行率為一百萬分之一。HAE是由C1抑制物(C1-INH)（SERPING1）缺乏一種體染色體顯性遺傳性疾病。當父母一方受到影響後代繼承50％的遺傳機率。約有25％的病例由自發性突變產生。HAE的遺傳基礎是在C1抑制物有基因突變。C1-INH的基因編碼在染色體11q12-q13。超過150個不同的C1 INH基因突變已在HAE病人被報告。HAE的主要臨床表現為全身到處皆會產生的局部皮下或粘膜下水腫反覆發作。HAE的發作可以經由自發性或經由誘發因子(誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性生活事件等)而誘發。粘膜下水腫如果涉及喉頭水腫會危及病人生命，此狀況常發生於呈現面部水腫的高危險性病人。

**三種HAE亞型**

HAE目前分為三種HAE亞型：

 第一型HAE，佔病例的85％，其特徵在於功能和抗原性C1抑制物（C1 INH）缺乏。
 第二型HAE，佔病例的15％，其特徵在於正常或正常值的C1 INH抗原的血清濃度，但沒有功能活性。
 第三型HAE，病人的C1 INH的血清濃度與功能活性皆正常，其特徵在於凝血因子XII(Hageman coagulation factor)基因突變，主要見於女性。病人會有雌激素加劇現象(雌激素依賴型)主要發生於女性。

 目前有五個家庭總共只有22位第一型HAE患者在台灣被確診。其中有四個家庭的患者在台北馬偕紀念醫院被診斷和並接受門診治療及追蹤。目前HAE病人在台灣沒有正式的官方登記。患者在台灣主要接受過敏免疫專科醫師的追蹤治療，有時由皮膚科醫生追蹤治療。

**HAE診斷的實驗室和基因檢查**

我們最初篩檢臨床呈現反覆性血管性水腫疑似患者的C3和C4血清濃度，如果病人顯示正常的C3血清濃度但是低下的C4血清濃度，則病人可能是第一型或第二型HAE病人，我們會繼續進行C1-INH 的檢查。如果C1-INH血清濃度下降則為第一型HAE病人；如果C1-INH血清濃度正常則可能為第二型HAE病人，接著我們可以進行 C1-INH的功能活性檢查來確定診斷是否為第二型HAE病人。

對於第一型及第二型的病人在台北我們可以進行HAE病人的SERPING1基因序列突變分析。

**第一型HAE目前最新治療藥物**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Drug | Advantages | Disadvantages | Best use | Status |
| Plasma-derived C1-INH(血清製成的C1-INH) | Extensive clinical experienceReplaces deficient C1-INHLong half-life | Infectious riskNeeds IV accessLimited supplyExpensive as prophylaxis | Acute attacksShort-termLong-term prophylaxisProdromes | Berinert: FDA approved for acute attacksCinryze: FDA approved for prophylaxisCetor in the EU |
| Recombinant C1-INH(基因重組製成的C1-INH) | Replaces deficient C1-INHNo human virus riskScalable supply | Needs IV accessShort half-lifePotential for allergic reactions | Acute attacksShort prophylaxisProdrome | Buconest: awaiting FDA review |
| Ecallantide (Contact system modulators)( 激肽通路調節劑) | No infectious riskSubcutaneous administration | Antibodies may cause allergic reaction or neutralizationShort half-lifeBox warning for anaphylaxis | Acute attacks in office or at home with a health care provider | Kalbitor: FDA approval for administration by health care provider |
| Icantibant (Contact system modulators)( 激肽通路調節劑) | No infectious riskStable at room temperatureSubcutaneous | Short half-lifeRepeat dosingLocal pain or irritation | Home treatment of acute attacksEase to use during travel | Firazyr: approved in Europe and recently in the Unites States |
| Antifibrino-lytics(抗纖維蛋白溶解藥) | InexpensiveOral administration | Adverse effect profileMinimal to no effect | Not recommended | Not recommended |
| FFP(新鮮冷凍血清) | Inexpensive | Higher risk of viral transmissionMay worsen HAE attacksNo controlled studies have demonstrated effectiveness | Short-term prophylaxis and for attacks | Used for acute attacks and short-term prophylaxis in HAE |
| Androgens(雄激素) | Inexpensive, oral and effective | Adverse effects are frequentRisk might outweigh benefits for doses above 200 mg a day | Short- and long-term prophylaxis | Danazol: approved for HAE |

資料來源： Xu YY, et al. Clinical & Experimental Allergy 2013;43: 395–405

**第一型HAE目前在台灣的處置方式**

在台灣，我們只有雄激素(Danazol)，抗纖維蛋白溶解藥（此藥不能有效地治療我們的病人）和新鮮冷凍血清(FFP)可供病人使用。

1. 對於急性期HAE的治療：先給予兩個單位的FFP治療。此劑量可以重複每兩至四個小時，直到有臨床改善。如果患者有合併增加體內容量負荷過重的風險，那麼我們必須調整劑量，並監測患者的容量負荷狀態和心肺功能。有時病人需要加護病房呼吸治療插管和氣管切開術。
2. 對於短期預防：應避免接觸誘發因子（但是大多發作時並沒有接觸誘發因子） ，誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性生活事件。對於短期的預防，我們平時使用Danazol每天200 - 400毫克於接觸誘發因子5-7天前即事件發生後2天。
3. 對於長期預防治療：Danazol用量可高達200毫克，每日三次;但是我們通常對男性病人使用Danazol每天400毫克，但對女性則（為避免男性化）每天使用 200毫克。如果臨床穩定，我們會逐漸將Danazol減少至每兩天200毫克 。Danazol的劑量是根據臨床反應調整，而不是根據C4或其他實驗室測試結果調整。

用藥前HAE病人需要進行血壓，肝功能，甲型胎兒蛋白(αFP)和體內脂質濃度初步監測，治療期間每6個月再進行監測，肝臟超音波檢查每12個月進行一次。

**結論**

 為促進台灣更好的治療HAE的處置方式，我們需要教育衛生保健提供者(包括醫護人員)，要及早認知並診斷臨床上呈現反覆性水腫的病人是否是HAE病人。
 我們必須教導病人和醫療服務提供者當面對HAE病人呈現面部水腫時就表示此HAE病人是會出現喉頭水腫並危及生命的高危險性病人。
 如果可能的話，且成本效益划算的話，我們需要備有至少一種以下的HAE患者急性發作治療的藥物之一：血清製成的C1-INH（Berinert，Cinryze（NFC1-INH）或Cetor），基因重組製成的C1-INH（Buconest），激肽通路調節劑(Kinin pathway modulators)（Ecallantide或Icantibant）。 Icantibant可用於居家急性發作時自我注射治療，我們認為是台灣急需引進藥物中具有最高優先順序的藥物。