

# Hereditör anjioödem

Banu MESÇİ (\*), Mehtap TINAZLI (\*), Aytekin OĞUZ (\*\*)

## ÖZET

*Hereditör anjioödem (HAÖ) C1 estera inhibitörü eksikliğine bağlı gelişen, ekstremite, yüz, gövde, nefes borusu ve iç organlarda tekrarlatıcı ödem ile kendini gösteren otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. En sık üst ekstremite ve orofarinks, daha az sıklıkla gövde ve alt ekstremite tutulur. HAÖ'ye bağlı mortalitenin ana nedeni larinks ödemedir. Hormonal değişiklikler HAÖ'de rol oynarken atakların yaklaşık yarısına travma yol açar. Tedavide androjen steroidler, taze donmuş plazma, C1 inhibitör konsantreleri kullanılır.*

**Anahtar kelimeler:** Hereditör anjioödem, C1 estera inhibitörü

## SUMMARY

### Hereditary angioedema

*Hereditary angioedema (HAE) is due to deficiency of C1 esterase inhibitor, inherited as an autosomal dominant trait, manifested by attacks of swelling of the extremities, face, trunk, airway and abdominal viscera. The angioedema of HAE most often involves the upper extremities and oropharynx. The trunk and lower extremities are less often involved. Laryngeal edema is the major source of HAE related mortality. Hormonal fluctuations play a role in HAE and trauma precipitates about half of the attacks. Androgen steroids, fresh frozen plasma, C1 inhibitor concentrates are used in treatment.*

**Key words:** Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor

## OLGU

29 yaşındaki erkek hastanın şikayetleri ilk defa 9 yaşında iken ayaklarda oluşan şişme ile başlamış. Böcek sokması ve nefropatilerden süphelenilmiş. Yapılan tetkiklerde patoloji saptanmamış. Belirli periyodlarla el, ayak ve yüzde oluşan ödemleri tekrarlayan hastada ilk defa 26 yaşında larinks ödemi oluşmuş. Şikayetleri besin, polen ya da kokularla ilişkili olmayıp kış aylarında strese ya da basıya bağlı artmaktaymış. Ataklar ayda 1-3 kere tekrarlıyormuş. Hasta, el ve ayaklarında oluşan ödeme yönelik tedavi almazken laringeal ödem geliştiğinde kortikosteroid kullanıyormuş. Bir süre sonra kortikosteroidlerden yarar göremeyen hastanın alerji testlerinde patoloji saptanmamış. Yapılan poliklinik tetkiklerinde IgE: 83 IU/ml (0-85), C3: 116 mg/dl, C4: 10 mg/dl C1 inhibitör düzeyinin 0,04 mg/dl bulunması üzerine hastaya hereditör anjioödem tanısı konulmuş. Ataklar sırasında yük-

sek doz (her atakta 8 ünite) taze donmuş plazma takılarak tedavi edilen hasta ileri tedavisinin düzenlenmesi amacıyla servisimize yatırıldı. Proflaktik tedavi olarak hastaya danazol 200 mg/gün oral başlandı. Bu doz 3 ay sonra 100 mg/güne, ikinci 3 ay sonunda ise hiç yeni atak görülmediği için 50 mg/güne düşürüldü Hastanın takibi halen sürmektedir.

## TARTIŞMA

Hereditör anjionörotik ödem, C1INH daki kalitatif ya da kantitatif protein eksikliğine bağlı gelişir. Otozomal dominant kalıtılmakla beraber anti C1INH antikorunun yol açtığı edinsel anjioödem tipi de mevcuttur (1).

C1INH serpin proteazların bir üyesidir. Hepatositlerde, daha az miktarda da monositlerde sentezlenir. Androjenler tarafından sentezleri stimüle edilir.

**Geliş tarihi:** 27.03.2010

**Kabul tarihi:** 05.06.2010

Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, Uz. Dr.\*; Prof. Dr.\*\*

Kompleman sisteminde C1INH, C1 aktivasyonunu ve diğer klasik kompleman yolu aktivasyonunu engeller. Aynı zamanda fibrinolitik sistem, kinin ve pıhtılaşma sistemi komponentlerini, özellikle de Hageman faktör (faktör 12) ve kallikreini de inhibe eder. Bu proteinin eksikliği klasik kompleman sistemi ve diğer yolların kontrolsüz aktivasyonuna sebep olur (2,3). Diğer anjionörotik ödem tiplerinden farklı olarak HAÖ'de histamin patogeneizde rol almaz. Bazı araştırmacılar, kinin sistemi ve artmış bradikinin konsantrasyonunu klinik bulgularla bağlantılı bulmuşlardır. Bradikinin, nötrofil kemotaksisi, kapiller dilatasyon, düz kas relaksasyonu yapan önemli bir inflamatuvar mediatördür. Anji-ödem diğer formasyonlarıyla da ilişkilidir (4,5).

Irklar ve cinsler arasında hastalık sıklığı açısından fark olmamakla beraber, erkekler doğal androjen üretimiyle bir miktar korunmaktadırlar (6). Hastamızda anjiödem klinik prezantasyonu ayakta ödem şeklinde başlamış olup ürtiker saptanmamıştır. Anjiödem hastalık başlangıcından 17 yıl sonra gözlenmiştir.

HAÖ'li hastalar özellikle adolesans çağda, nadiren de çocukluk çağında başlayan ataklar tarif ederler. Bizim hastamızda ataklar 9 yaşında başlamış. Ayakta görülen şişliğin böcek sokması ve ya alerjik bir reaksiyona bağlı olabileceği düşünülmüştür, Ataklar, stres, enfeksiyon gibi eşlik eden bir hastalıkla ilişkili olabilir. Hastamızın atakları, travma ve stres ile ilişkili fakat enfeksiyon ile ilişkili değildir. Hormonal dalgalanmalar da HAÖ'de rol oynar. Bu yüzden adolesan çağı hastalığın en sık ortaya çıkış dönemidir. Kadınlarda sıklıkla menstruasyon sırasında atak oluşur. Hamilelik ve menapoz sırasında atak sıklığı azalır. Östrojen ve antiandrojen tedavi atakları arttırır. Travma ise tüm HAÖ sebeplerinin yarısını oluşturur. Atak sıklığı kişiden kişiye değişip haftalık epizodlardan yıllık aralarla gelen ataklara kadar çeşitlilik gösterir (2,6). Bizim hastamız genellikle ayda 1-3 kere atak tanımlamakta idi.

Kutanöz ödem en dikkat çekici semptomdur. Önce deride sıkılaşıma ve hafif bir renk değişimi olur.

Bunu ağrısız ve kaşıntısız raş izler. Saatler içerisinde yayılım gösterir. Başlangıç alanındaki ödem genellikle travma, temas sonucu oluşup 1-3 günde geriler. Hastamızın atakları el ve ayak cildinde sıkılaşıma hissi ve ağrısız kaşıntısız şişlik ile başlayıp 2-3 gün içerisinde kendiliğinden geçiyormuş. Larinks ödemi, HAE'nin en korkulan komplikasyonlarından olup hafif bir rahatsızlık hissinden hava yolu tıkanıklığına kadar ilerleyebilir (7). Diş çekimi, cerrahisi, boyun cerrahileri önemli tetikleyici etkenlerdir. Fakat spontan gelişen larinks ödemleri de olabilir. Hasta boğulma hissi tanımlar. Stridor ve hava yolu tıkanıklığı gelişir. Entübasyon ve treakostomi gerekebilir. Hastamızda larinks ödemi ilk ataktan 17 yıl sonra ciddi havayolu tıkanıklığı şeklinde spontan gelişmiş. O zamana kadar yüzünde oluşan hafif şişlik bazen boğazına kadar ilerliyormuş. HAÖ'nin daha az görülen tutulumları ise öksürük, plevral ağrı, plevral efüzyondur. Bazı hastalarda genital organlarda ödem oluşabilir. Az sayıda hastada ise baş ağrısı, epilepsi, fokal nörolojik defektler ve kafa içi ödem oluşabilir. Anjionörotik ödem en sık üst ekstremiteler ve orofarinks tutar. Alt ekstremiteler ve gövde daha az tutulur. HAÖ ile ilişkili abdominal ağrı, gastrointestinal sistemde ödem sonucu oluşur ve peptik hastalık, bilier kolik ve apandisit gibi hastalıkları taklit eder. Çoğu kez yanlış akut batın tanısına yol açar. Azalmış gastrointestinal sistem motilitesi ile mekanik barsak obstrüksiyonu gelişebilir. Ciddi akut HAÖ atağında sıvının ekstrasvasküler alanda sekestre olmasıyla hipotansiyon gelişebilir. Fakat beraberinde ateş bulunuyorsa altta yatan başka sebep aramak gerekir (7,8). Bizim hastamızın alt-üst ekstremiteler ve yüzde ödem dışında diğer sistem bulguları normaldi.

Rutin laboratuvar testleri HAÖ'de normaldir. Sedi-mentasyon artışı ya da eosinofili gözlenmesi halinde başka tanı araştırılmalıdır. Atak sırasında intravasküler volüm kaybına bağlı olarak hemokonsantrasyon ve prerenal azotemi olabilir ve beyaz küre de artabilir. Hastamızın rutin laboratuvar bulguları, literatürle uyumlu olarak normaldi. HAÖ için tarama testi C4 konsantrasyonudur. Akut atak sırasında

azalır, ataklar arasında normal olabilir. C3 ve C1q normal değerlerdedir. CH50 (Serum total hemolitik komponenti)ataklar sırasında azalır ataklar arasında normal düzeylerdedir. Kesin tanı C1INH seviyesi ölçülmesiyle konulur. Enzim, kantitatif ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmelidir (1,3,5,6,7). Hastamıza C1INH düzeyi düşüklüğü ile tanı konmuştur.

Histolojik olarak HAÖ, anjionörotik ödemin diğer tiplerinden ayırt edilemez. Tipik perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve dermal ödem, kronik ürtiker diğer anjioödem tiplerinde de vardır. Bizim hastamıza normal bulunan cilt testleri dışında histolojik tanı amaçlı cilt biyopsisi yapılmamıştır.

Akut atakta respiratuvar destek sağlanmalıdır. Stabilitate için geniş miktarlarda sıvı gerekebilir. C1 inhibitör konsantreleri akut atağın medikal tedavisinde 25Ü/kg dozunda kullanılır. HIV, slow virüs, hepatit gibi hastalıklar açısından bulaştırmacılığı açısından güvenliliği tam onaylanmadığından C1 inhibitör konsantrelerinin uzun dönem kullanımı önerilmemektedir. Androjen steroidler: Danazol 600 mg/gün, 8 gün, ardından 200 mg/gün, 8 gün boyunca kullanılır. Heparinin aerolize formda 30.000 ünite verilmesi uygundur. Taze donmuş plazma (her atakta 2Ü) önerilir.

Korunmada özel bir diyet yoktur. Hasta, travmadan, soğuk ve emosyonel stresten mümkün olduğunca kaçınmalıdır. Bu hastalara, cerrahi girişimler öncesi, özellikle de çene ve boyun cerrahilerinden önce proflaktik olarak 2ü taze donmuş plazma verilmesi gerekir. Danazol ve stasanolol gibi androjen steroid kullanımı atak sıklığını ve şiddetini azaltır. Androjen kullanımında 6 aylık aralarla karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü gerekir (2,3,6,7).

Biz hastamıza danazol tedavisi başladık. Düzenli kullandığı ilk 6 ay yeni atak gözlemedik. Sonrasında hastamızın ilaç yan etkileri konusunda endişeleri nedeniyle düzensiz kullandığı, 3 ay kadar ilacı tümüyle kestiği ve bu dönemde el ve ayaklarında, yüzünde hafif şişlikler ile atakların yeniden başladığı öğrenildi. Kontrolünde 50 mg/gün danazol ile idame tedavisine alındı. Hereditör anjionörotik ödemli vakalarda tanı genellikle ilk ataktan 7-12 yıl sonra konur. Bu vakalar, tüm aile taramasına alınmalıdır. Bizim olgumuzda kesin tanı ilk ataktan 15 yıl sonra konulabilmiş olup, aile taramasında başka anjioödem bulgusuna rastlanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Reshef A, Leibovich I, Goren A. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. *Isr Med Assoc J* 2008;10(12):850-5. PMID:19160940
2. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84(5):580-93. PMID:1275365
3. Bouillet L, Ponard D, Drouet C et al. Acquired angioneurotic edema. Clinical and biological characteristics in 9 patients. *Presse Med* 200;29(12):640-4.
4. Laurent J, Guinépain MT. 3 Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17(4):513-23. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02737653>
5. Nielsen EW, Gran JT, Straume B et al. Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmun screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996;239(2):119-30. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.418764000.x> PMID:8568479
6. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666-67. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199606203342510> PMID:8628365
7. Cicardi M, Bergamascini L, Marasini B et al. Hereditary angioedema an appraisal of 104 cases. *Am J Med* 1982;284:2-9. <http://dx.doi.org/10.1097/0000441-198207000-00001> PMID:7091182
8. Goldstein MS, Tharp MD. Urticaria in cutaneous medicine and surgery. Arndt Ka, Le Boirt Pe, Robinson JK, Wintroub BU. Philadelphia WB Saunders 1996, 392-406.