



Anjiyoödem: Tanı ve tedavi yaklaşımları

Angioedema: Diagnosis and treatment approaches

Ali Tahsin Güneş, Sevgi Akarsu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Anjiyoödem (AE) deri ve/veya mukozaların ani başlangıçlı geçici lokalize ödemi olarak tanımlanır. Bu şişme tablosu subkutan ve submukozal dokulardaki postkapiller venüllerin geçirgenliğini arttıran çeşitli vazoaktif mediyatörlerin aracılığıyla oluşan interstisyel ödem sonucunda meydana gelir. Deriye lokalize olduğunda asimetrik, gode bırakmayan, yer çekimiyle yer değiştirmeyen ve bazen ağrılı olabilen şişme ile karakterizedir. Bununla birlikte laringeal ödem ve barsak tutulumu gibi mukozal ataklar şiddetli rahatsızlığa ve hayati tehlike oluşturan semptomlara yol açabilir. Çeşitli AE formları arasında C1 inhibitör geninin disfonksiyonu veya eksikliği ile ilişkili AE (klasik herediter AE tipleri ve edinsel AE), allerjik AE, ilaçlarla ilişkili AE (steroid dışı antiinflatatif ilaçlara bağlı AE, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı AE), idiyopatik AE ve yakın zamanda tanımlanan tip 3 herediter AE bulunmaktadır. Bu değişik AE formlarında örtüşen semptomlar olabilmekle birlikte bazı özgün klinik ve öykü özellikleri yanında eşlik eden ürtikaryanın varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. AE benzeri tabloları dışlamak, tetikleyici faktörleri saptamak ve uzaklaştırmak, atakları erken farketmek ve gerekli olduğunda agresif solunum yolu açıklığını sağlamak başarılı tedavinin temelini oluşturur. Bu makalede AE'nin sık ve nadir görülen formları yanında klinik semptomları, ayırıcı tanıları ve tedavi yaklaşımları derlenmiştir. (Türkderm 2013; 47: 7-18)

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödem, tanı, ayırıcı tanı, tedavi

Summary

Angioedema (AE) is defined as sudden, localized and transient swelling of the skin and/or mucous membranes. This swelling condition is a result of interstitial edema from vasoactive mediators increasing the permeability of postcapillary venules of the subcutaneous and submucosal tissues. When localized to the skin, it presents as asymmetric, nonpitting, nondependent, and occasionally painful edema. However, mucosal attacks, such as laryngeal edema and bowel involvement can produce severe discomfort and life-threatening symptoms. There are several forms including those involving dysfunction or depletion of the C1-inhibitor gene (classical hereditary AE types and acquired AE), allergic AE, drug-induced AE (nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced AE, angiotensin converting enzyme inhibitor-induced AE), idiopathic and a recently described form, HAE type 3. These various forms of AE have overlapping symptoms, but some unique clinical and historical features as well as presence of accompanying urticaria can aid in the differential diagnosis. The key to successful management is to rule out conditions that masquerade as AE, detection and avoidance of triggers, early recognition of attacks, and aggressive airway management when warranted. In this article, common and rare forms as well as clinical symptoms, differential diagnosis, and treatment approaches for AE are reviewed. (Turkderm 2013; 47: 7-18)

Key Words: Angioedema, diagnosis, differential diagnosis, treatment

Giriş

Anjiyoödem (AE) deri, üst solunum yolu ve/veya gastrointestinal mukozaları etkileyen derin yerleşimli geçici lokalize ödem ile karakterizedir. Etyopatogenezine göre farklı AE tabloları olsa da, çeşitli vazoaktif mediyatörlerin salınımı ile

subkutan ve submukozal dokulardaki postkapiller venüllerin geçirgenliğindeki geçici artış sonucunda oluşan ödem tümünde saptanan ortak özelliştir¹⁻⁴. Mast hücre degranülasyonuna bağlı oluşan histamin aracılı AE (idiyopatik AE ve allerjik AE) immunglobulin E (IgE) aracılı allerjik reaksiyon dışında,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgi Akarsu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 38 60 E-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 12.09.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.09.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



anestezik madde, kontrast madde veya opiyatlar gibi bazı ajanlarla doğrudan anafilaktoid reaksiyon şeklinde ya da mast hücre IgE reseptörüne veya mast hücresine bağlı IgE'ye karşı oluşan otoantikörler aracılığıyla da oluşabilir. Bunun yanında prostoglandin D2, sisteinil lökotrien (LT)'ler, sitokinler ve kemokinler gibi yeniden sentezlenen mast hücre mediyatörleri de rol oynayabilir⁵. Klasik herediter AE (HAE), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine bağlı oluşan AE, C1 inhibitör eksikliği ile birlikte olan edinsel AE (EAE) ve normal C1 inhibitör düzeyi ile birlikte olan HAE gibi bazı AE formları ise bradikinin ve kompleman komponentleri ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir^{1,6}.

Toplumun yaklaşık %15'ini etkileyen ve kadınlarda daha sık rastlanan AE vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte, yüz ve genital bölge gibi gevşek bağ dokusu olan deri alanlarında daha belirgin farkedilir. Asimetrik, gode bırakmayan, yerçekimiyle yer değiştirmeyen, sınırları belirsiz, eritemli veya normal deri rengindeki ödeme yanma hissi veya ağrı gibi subjektif semptomlar eşlik edebilir de kaşıntı genellikle çok nadirdir¹. Yaklaşık %11 oranında tek başına görülen AE tablosuna olguların yaklaşık yarısında ürtikaryanın da eşlik ettiği bildirilmiştir². Yaklaşık 2-3 gün süren ataklar sadece bir kez görülebileceği gibi tekrarlayıcı karakterde de olabilir. Bazen deri tutulumu olmadan da oluşabilen barsak duvarı AE'si karın ağrısı, bulantı ve nadiren barsak tıkanıklığına yol açabilir³. Özellikle C1 inhibitör eksikliği ile ilişkili HAE'da ve ADE inhibitörlerine bağlı oluşan tekrarlayıcı AE'da daha fazla görülen laringeal ödeme bağlı asfiksi ise olguların %25-40'ında ölümle sonuçlanabilir⁷. Bu nedenle AE'nin klinik formunu belirlemek prognoz açısından önem taşımaktadır⁸.

Klasik sınıflamalar içinde geçen AE formları arasında; idiyopatik AE (İAE), allerjik AE (AAE), C1 inhibitör proteininin eksikliği veya disfonksiyonuna bağlı olarak görülen EAE ve klasik HAE (tip 1 ve tip 2), HAE tip 3 (idiyopatik, östrojenle veya faktör 12 mutasyonu ile ilişkili) ile steroid dışı antiinflatatif ilaçlar (SDAİİ) ve ADE inhibitörleri gibi belirli ilaç reaksiyonlarıyla ilişkili olarak görülen AE tabloları bulunmaktadır^{1,3,4}. Bunların dışında daha nadir görülen bazı AE formları ve sitokinlerle ilişkili AE sendromları da tanımlanmıştır¹.

İdiyopatik Anjiyoödem

AE'li olguların %38'ini oluşturan tekrarlayıcı İAE en sık görülen AE formudur^{3,9}. Herhangi bir neden olmaksızın altı ay içerisinde üç veya daha fazla atak geçiren olgularla karakterizedir^{3,10}. Yaklaşık %20 oranında tek başına görülen bu tabloya olguların %49-87'sinde idiyopatik ürtikaryanın eşlik ettiği gözlenmiştir^{10,11}. Sıklıkla kronik ve tekrarlayıcı özellikte olan ürtikarya ve AE'nin otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkisi uzun süredir bilinmektedir¹². Ayrıca bazı olgularda histamin salınımını sağlayan fonksiyonel IgG tipinde anti-yüksek affiniteli IgE reseptör (anti-Fc ϵ R1) otoantikörleri veya daha az oranda IgG tipi anti-IgE otoantikörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu modelde yüksek affiniteli IgE reseptörünün alfa zinciri veya IgE'nin Fc kısmına bağlanan ve bitişik olanlar arasında çapraz bağlar oluşturan spesifik IgG otoantikörleri dermal mast hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak histamin, sitokinler ve diğer mediyatörlerin salınımına neden olmaktadır. Son çalışmalarda kompleman aktivasyonunun C5a salınımına bağlı olarak bu reaksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Kronik İAE ve ürtikarya olgularının %30-50'sinde plazmaferez, intravenöz immunglobulin veya siklosporin gibi immunmodulatuvar tedavilerin

başarılı bulunması bu tablonun otoimmün kökenli olduğu görüşünü desteklemektedir. Geri kalan idiyopatik olgulardaki kaşıntı ve kabarıklığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bazı olgularda histamin salınımını sağlayan mast hücresine spesifik immunglobulin dışı bir faktörün ya da Ras/MAPkinaz yolağını etkileyen bir sinyal transduksiyon bozukluğunun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür¹.

Klinik görünümü diğer AE tablolarından farklı olmayan bu AE formuna eşlik eden semptomlar nadir olup dispne, gastrointestinal rahatsızlık ve flushing gibi semptomlar belirginse tanıda daha çok idiyopatik anafilaksi düşünülmelidir. AE tablosunun kronik idiyopatik ürtikarya ile birlikteliğine göre daha nadir olmakla birlikte özellikle hipokomplementemik formdaki ürtikaryal vaskulitin bir komplikasyonu olarak da görülebileceği bildirilmiştir^{1,13}.

İAE tanısında otolog serum deri testi veya bazofiller, dermal mast hücreleri ya da sıçan bazofil lösemi hücre kültüründen histamin ve diğer mediyatörlerin uyarılmış salınımının ölçülmesine dayanan in vitro testler kullanılır^{1,4}. İdiyopatik kronik AE ve ürtikaryada diyetin rolü tartışmalıdır. Gıda koruyucuları ve boyalarına karşı oluşan psödoallerjik reaksiyonlar kronik AE ve ürtikaryanın nedeni olarak sıklıkla bildirilse de, gerçek allerjik reaksiyonun çok nadir olması nedeniyle eliminasyon diyeti ve diğer yiyecek allerji testlerinin uygulanmasının nadiren gerekli olabileceğinden sözedilmiştir¹.

Ürtikaryanın eşlik ettiği veya tek başına görülen otoimmün ya da otoimmün olmayan kronik AE'nin temel tedavisi ayındır. Hastalara aspirin kullanımı, zorlayıcı ekzersiz, aşırı derecede yorgunluk, heyecanlanma ve alkol alımı gibi tetikleyici faktörlerden kaçınması önerilmelidir. Sıklıkla tedaviye dirençli olan bu olgularda günde 1-2 kez kullanılan setrizin (10 mg), feksofenadin (180 mg) ve desloratadin (5 mg) gibi sedasyon etkinliği çok düşük olan antihistaminikler en sık tercih edilen ajanlardır. Bununla birlikte geceleri hidrokizin gibi sedatif antihistaminikler eklenebilir ve sedatif olmayan antihistaminiklere dirençli olan olgular günde 4 kere olmak üzere yüksek dozlarda hidrokizin (25-50 mg), difenhidramin (25-50 mg) veya doksepin (25 mg) tedavisine yanıt verebilir. Sistemik steroidler uzun süreli kullanımda çok tatmin edici olmamakla birlikte, akut alevlenmelerde (40-60 mg/gün dozunda) kısa süreli ve tedrici olarak düşürülen dozlarda kullanılabilir^{1,10}.

Feksofenadinin yüksek dozlarda kullanımına rağmen devam eden veya sedatif antihistaminiklerle yetersiz kontrol sağlanan olgulara ek olarak siklosporin (200-300 mg/gün) veya metotreksat (10-15 mg/hafta) tedavisi önerilebilir. İlk aşama olarak en fazla üç ay süreyle 2,5-4 mg/kg/gün dozunda siklosporin tedavisi düşünülmelidir. Siklosporin tedavisi ile olguların %80'inin tamamen ya da tama yakın oranda düzeldiği, tedavi kesildikten sonra da bu olguların yaklaşık üçte ikisinin remisyonda kaldığı ya da klasik antihistaminiklerle başarılı olarak kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir. Diğer olgularda ise tekrar siklosporin verilmesi veya metotreksat tedavisinin denenebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca intravenöz immunglobulin infuzyonu ve plazmaferez gibi ek immunmodulatuvar tedaviler de kullanılabilir. Gün aşırı 20-25 mg/gün dozunda kullanılan ve 2-3 haftada bir aşamalı olarak dozu 2,5-5 mg düşürülen sistemik kortikosteroid kullanımı etkili bir siklosporin alternatifidir, günlük rutin kullanımı önerilmemekle birlikte diğer tedavilerin kontrendike ya da etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir. Ayrıca kısmi antihistaminik etkisi olan H2 histamin antagonistlerinin eklenmesi steroide bağlı gastrik hiperaktiviteyi de baskılar¹.

Allerjik (IgE aracılı) Anjiyoödem

Hemen daima ürtikarya ile birlikte görülen akut AAE daha önceden duyarlanmış olunan allergene maruz kalınmasını takiben dakikalar ile 1-2 saat arasında değişen süre içinde oluşur^{1,3}. Bu reaksiyon Fc ϵ R1'e bağlanmış spesifik IgE ile mast hücreleri ve bazofillerin duyarlanmasına bağlıdır. Spesifik antijene maruz kalma durumu birbirine komşu Fc R1'leri arasında çapraz bağlanmaya yol açarak intrasellüler tirozin kinazların aktivasyonuna neden olur. Daha sonraki aşamada oluşan protein kinaz C aktivasyonu ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile histamin, triptaz ve kimaz gibi önceden mevcut mediyatörlerin degranülasyonuna ve yeni sentezlenmiş mediyatörlerin sekresyonuna yol açar. Mast hücre aktivasyonu ayrıca tumor nekroz faktör- α , interlökin (IL)-3, IL-4 ve IL-5 gibi çeşitli sitokinlerin transkripsiyonuna, LTC4, LTD4 ve prostoglandin D2 gibi eikozanoidlerin sentezine ve IL-8 gibi kemokinlerin transkripsiyonuna neden olur¹.

Bu tabloya en sık neden olan etmenler arasında gıdalar (özellikle yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, süt, yumurta, kabuklu yemişler ve kivi, muz, avokado ve kestane gibi lateksle çapraz reaksiyona giren allergenleri içeren gıdalar), ilaçlar (özellikle penisilin ve sulfa türevleri, aspirin, SDAİİ, antihipertansifler, narkotikler, oral kontraseptifler), yılan veya akrep zehiri ve radyokontrast maddeler bulunmaktadır. Klinik olarak herhangi bir lokalizasyonda olabildiği gibi genellikle yüz (özellikle dudaklar ve periorbital bölge), ekstremiteler ve genital bölge gibi alanları tutmaya eğilimlidir. Şiddetli olgularda mukozal ödem dil, boğaz ve larinks etkileyerek dispne ve akut distrese yol açabilir. Bronkospazma bağlı oluşan astım veya laringeal ödeme bağlı stridor ile karakterize olan akut dispne tablolarına bazen anafilaksi ve şok bulguları da eşlik edebilir. Özellikle allerjenin sindirim yoluyla alındığı durumlarda karın ağrısı ve kusma da görülebilir. Olguların çoğunda AE'ya kaşıntılı ürtikaryal döküler eşlik eder. Tipik olarak 1-3 gün içinde kendini sınırlayan bu tip 1 hipersensitivite reaksiyonu şüpheli allergene yeniden maruz kalma ya da çapraz reaksiyon veren maddelere maruz kalma ile tekrarlar ve bazı ilaç reaksiyonlarında eşlik eden ürtikarya 1-3 hafta sürebilir^{1,3}. Akut atak döneminde semptomların başlamasından sonraki ilk dört saat içinde alınan serumda mast hücre degranülasyon belirteçlerinden biri olan triptaz düzeyi yüksek bulunur. Şüpheli allergene karşı ELISA testi ile serumda antijen spesifik IgE bakılabilir. Deri delme testi ile spesifik IgE aracılı hipersensitivite saptanabilir, ancak tetikleyici olaydan ve antihistaminik kullanımının durdurulmasından birkaç hafta sonra yapılmalıdır^{3,4}. Gıda hipersensitivitesinde ise intradermal delme testi istenmeyen reaksiyonlar oluşturabileceği için yapılmamalıdır. Sadece penisiline yönelik standardize edilmiş testler olmasından dolayı medikasyonlara bağlı AAE tanısı oldukça zordur⁴.

Semptomlara göre belirlenen akut AAE tedavi seçenekleri arasında antihistaminikler, kortikoidler ve epinefrin bulunmaktadır. Hafif semptomları olan olgularda antihistaminikler ve antijen maruziyetinden 4-6 saat sonra oluşabilecek geç faz reaksiyonları önlemek amacıyla sistemik kortikosteroidler verilir. Klasik erişkin dozlarında kullanılan oral veya intravenöz 50 mg difenhidramin ve 200 mg hidrokortizon, 40 mg metilprednizolon veya 40-60 mg prednizon tedavisi uygundur. Respiratuar traktus tutulumu varsa tedavideki ilk öncelik entübasyon veya nadiren trakeostomi ile havayolu açıklığını sağlamak ve oksijen vermek olmalıdır. İntravenöz damar yolu açılmalı ve ödemi azaltma amacıyla subkutan veya intramuskular adrenalin

gerekirse her 10 dakikada bir tekrarlanacak şekilde 0,3 mg dozunda (1:1000 dilüsyonda 0,3 ml) verilmelidir. Özellikle laringeal ödem gelişmiş şiddetli olgular en az 24 saat süreyle gözlenmelidir. Bilinen bir gıda allerjisi öyküsü veren ve hava yolunda şişme oluşturan AE öyküsü olan olgulara yanlarında kendilerinin enjekte edebileceği formda epinefrin taşımaları önerilmelidir. AE nedeni tahmin edilen veya ispatlanmış olan olgulara bu durumlarını bilgilendirecek şekilde tıbbi uyarı bileziği takması tavsiye edilmelidir^{1,4}.

Hereditör Anjiyoödem

Toplumda 50.000'de 1 kişide görüldüğü tahmin edilen ve hayati tehlike oluşturabilen HAE tablosu C1 inhibitör sentezini kontrol eden gendeki mutasyona bağlı olarak oluşmaktadır¹⁴. Olguların %75'inde otozomal dominant kalıtmı olan HAE'nın kalan %25 olguda ise C1 inhibitör genindeki spontan mutasyonlarla meydana geldiği bildirilmiştir⁴. 11. koromozom (11q12-q13,1) üzerinde lokalize olan C1 inhibitör genindeki (*SERPING1*) mutasyonla ilişkili verilere bakıldığında HAE'lı olgularda 200'ü aşkın farklı mutasyon bildirilmiştir. Klasik HAE'nın tip 1 (%85) ve tip 2 (%15) olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır. Her iki HAE tipinin klinik görünüşleri birbirinden farksız olmakla birlikte farklı mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır¹⁵. Tip 1 HAE'ya neden olan C1 inhibitör mutasyonları tüm gen boyunca meydana gelerek etkili olarak salgılanamayan kesik veya yanlış katlanmış proteinlerin oluşumuna neden olur ve C1 inhibitör düzeylerinin hem antijenik hem de fonksiyonel olarak azalmasıyla sonuçlanır. Tip 2 HAE'ya neden olan mutasyonlar ise genellikle aktif alan veya komşuluğundaki ekson 8'i etkiler ve fonksiyonu kusurlu olan mutant proteinin salgılanmasına yol açarak antijenik C1 inhibitör düzeylerinin normal ancak fonksiyonel C1 inhibitör düzeylerinin düşük olmasına neden olur¹⁴⁻¹⁸. Klasik HAE dışında son zamanlarda antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitör düzeyleri normal olgularla karakterize olan tip 3 HAE formu tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında özellikle gebelik, oral kontraseptif veya östrojen replasman tedavisi sırasındaki kadınlarda görülmesi nedeniyle östrojene bağımlı veya östrojen ile ilişkili AE olarak adlandırılmıştır¹⁹. Bazı olgularda menarş öncesinde olup puberte sonrası ve/veya yüksek östrojen düzeyleriyle alevlenen AE tablosu görülürken, bazı olgularda düşük veya normal seviyedeki östrojen düzeylerinde bile AE görülebildiği bildirilmiştir¹⁹⁻²¹. Daha sonraları ise akrabalık bağı olan bazı erkek olgularda da görüldüğü saptanmıştır^{22,23}. Tip 3 HAE'nın erkeklerden akrabalık bağı bulunan diğer erkek olgulara da geçişinin görülmesi nedeniyle otozomal dominant kalıtmı olduğu ve penetransının düşük olması nedeniyle toplumdaki asemptomatik taşıyıcı kadınların sayısının az olmadığı düşünülmektedir. Bu formun oluşumuna neden olan olası mediyatör tam olarak bilinmemekle birlikte olgularda ve bazı akrabalarında saptanmış olan koagülasyon faktörü 12 (Hageman faktörü) mutasyonunun artmış bradikinin üretimine neden olduğu düşünülmektedir⁸. Faktör 12'nin 5q33 bölgesindeki yanlış anlamlı mutasyonların ekson 9 içinde treonin-lizinin (Thr309 Lys) değişimi ve treonin-argininin değişimi (Thr309 Arg) ile ilişkili olduğu, östrojen bağımlı olan bazı olgularda ise Thr328 Lys ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bradikinin ve aktif metabolitlerinin yıkımında rol oynayan ADE ve aminopeptidaz P genlerindeki polimorfizm sonucunda bu enzimlerin dolaşımdaki düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Nadir görülen bu AE tipinin adlandırılmasında klinik olarak HAE'ya benzerliği nedeniyle Tip 3 HAE, patogeneziindeki

farklılık nedeniyle de C1-inhibitör aktivitesi normal olan HAE ve faktör 12 mutasyonu ile ilişkili HAE gibi değişik terimler kullanılmıştır^{21,24}.

Serin proteaz inhibitörlerinden serpin ailesinin bir üyesi olan C1 inhibitör, bazı kompleman proteazları (C1r, C1s ve mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz 1 ve 2) ile kontakt sistem proteazlarının (plazma kallikrein ve koagülasyon faktörü XIIa) majör inhibitörü ve fibrinolitik proteaz plazmin ile koagülasyon proteaz faktör XIa'nın minör inhibitörüdür. HAE atakları sırasında bu plazma proteolitik kaskadları aktive olur ve bazı vazoaktif maddeler üretilir. Yapılan çalışmalarda HAE ataklarında damar geçirgenliğini arttıran baskın mediyatörün bradikinin olduğu gösterilmiştir. Kontakt sistem aktivasyonu ile üretilen bir nanopeptid olan bradikinin damar endotelial hücreleri üzerindeki bradikinin B2 reseptörüne bağlanarak damar geçirgenliğini belirgin bir şekilde artırabilir⁶.

HAE klinik görünümü diğer AE formlarına benzer şekilde kaşıntısız, gode bırakmayan, subkutan veya submukozal ödem ile karakterizedir. Çocukluk döneminde 2-3 yaşlarında başlayan semptomlar puberte civarında şiddetlenir ve değişen şiddette yaşam boyu devam eder. Tedavi edilmeyen olgular ortalama 7-14 günde bir atak geçirir^{14,16}. Bazı çalışmalarda minör travma ve stresin en sık gözlenen tetikleyiciler olduğu bildirilmesine rağmen atakların çoğu bilinen herhangi bir uyaran faktör olmaksızın ortaya çıkar¹⁴. Klasik ve tip 3 HAE formlarının eksojen östrojen kullanımı, ADE inhibitörleri ve bazı olgularda anjiyotensin tip 2 reseptör blokleri ile tetiklenebileceği bildirilmiştir^{8,14,21}. Olguların çoğunda atakların öncesinde ödem oluşacak bölgede karıncalanma, sıcaklık, yanma veya kaşıntı hissi, halsizlik veya yorgunluk ya da özellikle abdominal bir atak öncesinde bulantı, karında gerginlik, gaz artışı veya aşırı açlık hissi şeklinde prodromal bir dönem tanımlanır. Ayrıca üçte birinde serpiginoz bir döküntü şeklinde eritema marginatum görülebilir. Uygun tedavi yapılmadığı takdirde prodromal semptomlar hafif olgularda 2-3 günde daha şiddetli olgularda ise beş gün içinde geriler⁴. Daha sonra yavaş yavaş artan ve 24 saat devam eden ödemin şiddeti sonraki 48-72 saat içerisinde giderek azalır. Kollar, bacaklar, eller, ayaklar ve karın bölgesi en sık etkilenen alanlardır. Orofarengial ödem daha az sıklıkta görülmele birlikte olguların yarısından fazlası yaşamı boyunca en az bir kere larengial AE atağı geçirir. Karın veya orofarenksi etkileyen HAE ciddi rahatsızlık ve hatta ölüm riski oluşturabilir. Abdominal ataklar şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Barsak sesleri oldukça azalmış olup bazen fizik muayenede geri tepme hassasiyetinin belirlenmesi nedeniyle gereksiz cerrahi girişimlere yol açabilir. Abdominal ataklar esnasında intersitium veya peritoneal kaviteye sıvı kaçışı belirgin hipotansiyon ile sonuçlanabilir. HAE'lı olgularda en korkulan risk larengial ödem olup, doğru tanı ve uygun tedavinin yapılmadığı durumlarda asfiksi nedeniyle ölüme neden olabilir. Bu olgularda otoimmün hastalıkların özellikle de glomerulonefrit sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir¹⁴. Klinik olarak tip 3 HAE'lı olgularda atakların daha çok orofasiyal lokalizasyonlu olması ve abdominal atakların daha az sıklıkta olmasının dışında klasik HAE'lı olgulardan farkı yoktur^{19,20}.

HAE olgularına sıklıkla geç tanı konmaktadır. Bu nedenle ürtikaryanın eşlik etmediği tekrarlayan AE ve karın ağrısı olan olgularda mutlaka HAE akla gelmelidir. Çoğu olguda AE aile öyküsü olmakla birlikte, %25'ine varan oranlarda de novo bir C1 inhibitör mutasyonu bulunmaktadır. Tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için gerekli

laboratuvar testleri yapılmalıdır. Olguların hemen hepsinde antijenik C1 ve C3 düzeyleri normal olmakla birlikte kalıcı olarak düşük antijenik C4 düzeyleri saptanır. HAE'ı dışlamak için tarama testi olarak kullanılan C4 düzeyleri ataklar arasında nadiren normal olabilir. Takiben istenen antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitör düzeylerinin ölçümleri HAE tanısını doğrularken aynı zamanda tip 1 (düşük antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitör düzeyleri) ve tip 2 (normal antijenik C1 inhibitör düzeyi, ancak düşük fonksiyonel C1 inhibitör aktivitesi) HAE'nın ayırtedilmesine olanak sağlar. Nadiren HAE'lı olguların normal fonksiyonel C1 inhibitör düzeylerine sahip olduğu ve bu olguların bazılarında faktör 12 mutasyonu bulunduğu bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁷.

Klasik HAE'nın optimal tedavisinde akut atakların tedavisi, kısa süreli profilaksi ve tekrarlayan atakları önlemek için uzun süreli profilaksi uygulaması gibi çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır^{14,16-18}.

Akut atakların tedavisi: Semptomatik kontrol halen çoğu ülkede tedavinin esasını oluşturmaktadır. Abdominal ataklarda sıklıkla narkotik analjeziklerin kullanımı gerekli olmakla birlikte, sık tekrarlayan olgularda bağımlılık riski önemli bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle tedavinin temelini antiemetik ajanlar ve yoğun sıvı replasmanı oluşturmaktadır. Orofarengial ataklarda solunum yolu açıklığının devamının sağlanması asıl hedef olup, tüm olgular gerekli olduğunda hızlı entübasyon veya trakeotominin yapılabileceği bir ortamda yakından izlenmelidir. Havayolu tıkanıklığı belirtisi olarak ses değişikliği, yutmada zorlanma ve solunum güçlüğü gibi belirtilerden herhangi birinin gelişmesi halinde elektif entübasyon düşünülmelidir^{14,16}.

Klinik deneyimler HAE atakları sırasında epinefrinin ancak geçici bir yarar sağlayabileceği ve bazen entübasyon gereksinimini giderebileceğini göstermiştir. Sistemik kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin anlamlı bir yarar sağlamaması nedeniyle bu endikasyonda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Atakların önlenmesinde 17 α -alkillenmiş (zayıflatılmış) androjenler ve antifibrinolitik ilaçlar etkili olmasına rağmen, birkaç günde etkili olmaması nedeniyle kısa sürede tedavi için uygun değildir¹⁴.

HAE akut ataklarında çeşitli alternatifler önerilmekle birlikte Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış veya randomize kontrollü çalışmaları olan tedaviler azdır^{4,25-28}. C1 inhibitörü içeren taze donmuş plazmanın bazı kontrolsüz çalışmalarda HAE akut ataklarında kullanımının yararlı olduğu bildirilmekle birlikte, taze donmuş plazmanın aynı zamanda kontakt sistem proteinlerini de içermesi ve bunun da bazı olgularda atakları alevlendirebilen bradikinin ek üretimi için substrat sağlaması nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Bu nedenle ödemin kötüleşmesi halinde acil entübasyona gereksinim duyulabilecek larengial ödemli olgularda kullanımı sakıncalıdır¹⁴. Otuz yılı aşkın bir süredir plazma kökenli C1 inhibitör replasman tedavisinin etkili olduğu bilinmesine rağmen, HAE akut ataklarında pastörize edilmiş plazma kökenli C1 inhibitör replasman tedavisinin 20 ünite/kg dozunda kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır. Bu tedavinin semptomların gerileme süresini kısalttığı ve klinik olarak anlamlı bir yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir⁴.

Akut HAE ataklarının tedavisinde bir başka alternatif ise bradikininin üretiminin veya reseptörüne bağlanmasının inhibe edilmesidir. Son zamanlarda yapılan az sayıdaki çift kör randomize klinik çalışmalarda "ecallantide" ve "icatibant" ile elde edilen umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Spesifik kallikrein inhibitörü olan "ecallantide" Pichia

pastoris mayasından elde edilmiş rekombinan bir proteindir. Subkutan olarak uygulanan (bire ml.lik dozlarda, 3 kez, toplam 30 mg) "ecallantide" tedavisi ile anafilaksi de içeren şiddetli hipersensitivite reaksiyonları görülebilmektedir. "İcatibant" ise bradikinin B2 reseptörü antagonisti olup subkutan olarak (tek enjeksiyon, 30 mg) uygulanmaktadır. Laringeal atakların gerileme süresini kısalttığı bildirilen "icatibant" tedavisi ile ilk tedaviden yaklaşık 10-27 saat sonra AE ataklarının yeniden tekrarlaması nedeniyle olguların %10'unda 2. kere ve %1'inde 3. kere uygulama gerekmiştir. Olguların akut AE ataklarında evde kullanabileceği bir tedavi seçeneği olup tek yan etkisi enjeksiyon alanındaki geçici lokal ağrı, eritem ve şişmedir. Her iki tedavi seçeneği de yeni olup FDA tarafından akut HAE ataklarının tedavisinde kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır^{4,28}.

Kısa süreli profilaksi: Önemli bir dental girişim, invaziv medikal uygulama ve cerrahi prosedürlerin planlandığı olgularda tetiklenebilecek HAE atağını önlemek amacıyla kısa süreli profilaktik tedavinin uygulanması yararlı olur. FDA tarafından onaylanmış bir seçenek olmamakla birlikte kontrolsüz çalışmalara dayanan konsensus klavuzlarında HAE'lı olgularda atakları tetikleyebileceği düşünülen uygulamalardan önce ilk seçenek olarak C1 inhibitör (1 saat öncesinde 500-1500 U) tedavisi ya da C1 inhibitör bulunamıyorsa ikinci seçenek olarak tetikleyici uygulamadan bir hafta önce yüksek doz 17- α alkilenmiş androjenler (örneğin Danazol 200 mg peroral, günde 3 kez, 5-10 gün süreyle) veya 1-12 saat öncesinde 2 U taze donmuş plazma ile plazma C1 inhibitör düzeylerinin geçici olarak artırılması gibi tedaviler önerilmiştir^{4,17}. Taze donmuş plazma tedavisi androjenler ile karşılaştırıldığında daha pahalı ve enfeksiyon riski daha fazla olan bir yaklaşım olmakla birlikte atakları önlemede veya şiddetini azaltmada genellikle daha etkili olduğu düşünülmektedir¹⁴.

Uzun süreli profilaksi: Hangi olgularda profilaktik tedavinin başlanacağını belirlemek standart klavuzların olmaması nedeniyle zordur. Bununla birlikte özellikle solunum yolunu etkileyen AE atağı öyküsü olan, ayda bir veya daha fazla atak geçiren ve acil medikal servise ulaşımı zor olan HAE olgularında uzun süreli profilaksi düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. HAE profilaksisinde kullanılabilecek tedaviler arasında 17- α alkilenmiş androjenler (danazol veya stanazolol gibi), antifibrinolitikler ve son zamanlarda keşfedilmiş nanofiltrenmiş ve pastörize edilmiş C1 inhibitör konsantresi bulunmaktadır^{4,27,28}. Androjenlerin atakları nasıl önlediği tam olarak bilinmemekle birlikte C1 inhibitör düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir⁴. Randomize çalışmalarda androjenler ve antifibrinolitik ilaçların etkinliği birbirleriyle karşılaştırılmamış olmakla birlikte, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmada androjenlerin daha etkili görüldüğü bildirilmiştir²⁵. Tedavi dozu tüm olgularda klinik yanıt göz önüne alınarak yüksek dozda (örneğin Danazol 600 mg/gün) başlanıp yavaşça düşülmeli ya da düşük dozda başlanarak yavaşça arttırılmalı ve semptomları kontrol altında tutacak en düşük doz şeklinde ayarlanmalıdır, laboratuvar testlerin doz ayarlanmasında herhangi bir yararı yoktur^{4,25}. Ancak androjenlerin kilo alımı, menstrual düzensizlikler, akne, baş ağrısı, depresyon ve miyalji yanında kolestatik sarılık, peliosis hepatis, hepatosellüler adenomlar ve serum lipid yükseklikleri gibi yan etkileri nedeniyle ayda bir düzenli olarak karaciğer enzim düzeyleri ve serum lipid profilleri kontrol edilmelidir^{4,28}. Literatürde androjenlerin uzun süreli kullanımı ile karaciğer adenomu veya karsinomu oluşumunun ilişkilendirilmiş

olması nedeniyle özellikle on yıldan daha uzun süredir tedavi alan ve karaciğer enzim düzeyleri yüksek olan olgularda izlemlerde periyodik karaciğer ultrasonografisinin istenmesi önerilmektedir¹⁴.

HAE uzun süreli profilaksisinde onay dışı kullanılan antifibrinolitik ajanların plazmin inhibisyonu yoluyla C1 inhibitörü tüketimini arttırdığı düşünülmektedir. ϵ -aminokaproik asid (8-12 gr/gün) tedavisinin atakların sıklığını ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Bu tedavinin postural hipotansiyon, kas ağrıları, artmış kas enzimi (kretin kinaz ve aldolaz) konsantrasyonları, tromboz riski ve anal pruritus gibi doza bağımlı major yan etkileri bulunmaktadır. Karında rahatsızlık, hafif geçici diyare, bulantı, baş ağrısı ve anal pruritus gibi daha az oranda yan etki gözlenmesi nedeniyle en sık tercih edilen antifibrinolitik ajan 1-3 gr/gün dozunda kullanılan traneksamik asiddir^{4,14}.

Çocuklarda ve gebe kadınlarda HAE tedavisinde 17- α alkilenmiş androjenlerin özellikle fetus maskülinizasyonu, erken puberte ve epifiz plaklarının erken kapanması gibi büyüme ve gelişme üzerindeki olası yan etkileri nedeniyle kullanımı sakıncalıdır. Bu nedenle uzun süreli profilaksi gereken HAE'lı çocuklarda ve gebe kadınlarda ilk seçenek olarak antifibrinolitik ajanlar düşünülmelidir. Ancak tüm antifibrinolitik ajanların tromboemboli riskini arttırdığı da unutulmamalıdır. Bununla birlikte kontrolsüz çalışmalardan elde edilen verilere göre HAE'lı çocukların tedavisinde düşük dozdaki 17- α alkilenmiş androjenlerin güvenilir olarak kullanılabileceği bildirilmiştir^{14,25}. Yakın zamanda FDA tarafından HAE'lı adolesan ve erişkinlerin rutin profilaksisinde kullanımı onaylanmış olan nanofiltrenmiş ve pastörize edilmiş C1 inhibitör tedavisi her 3-4 günde bir uygulanmaktadır. Hastanın evde kendisinin uygulayabileceği bir ilaç olup yaşam kalitesini düzelttiği bildirilmiştir^{4,28}. Tüm HAE'lı olgulara atakları tetikleyebilecek uyarılardan uzak durulması önerilmelidir. Bradikinin katabolizmasının yavaşlattığı için ADE inhibitörlerinin kullanımı sakıncalıdır. Benzer şekilde oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi klasik ve tip 3 HAE formlarını alevlendirebilir^{27,28}. HAE'lı olgulardaki oral kontraseptif kullanımı ile ilgili bildirilmiş olan gözlemsel bir çalışmada sadece progestin içeren oral kontraseptiflerin AE semptomlarını kötüleştirmediği hatta düzelttiği gösterilmiştir. Stresin atakları alevlendirdiği bilinmektedir ve kesin bir kanıt olmamakla birlikte stresi azaltmanın hastalık kontrolünü önemli ölçüde sağlayabileceği bildirilmiştir¹⁴.

C1 inhibitör düzeyleri normal olan tip 3 HAE'nın tanı ve tedavisindeki optimal yaklaşım ise henüz bilinmemektedir¹⁴. Bununla birlikte akut atakların tedavisinde C1 inhibitör replasmanı ve C1 inhibitör konsantrasyonunun mevcut olmadığı durumlarda taze donmuş plazmanın yararlı olabileceği, son zamanlarda da "icatibant" ve "ecallantide" tedavilerinin etkili bulunduğu bildirilmiştir. Klasik formlarda olduğu gibi sistemik kortikosteroidler ve antihistaminiklerden yanıt alınmadığı gösterilmiştir. Profilakside ise çok az sayıda olgunun danazol ve traneksamik asid tedavilerinden fayda gördüğü bildirilmiştir^{24,29-32}. Günümüzde en iyi seçeneğin C1 inhibitör konsantrasyonları veya rekombinan C1 inhibitör ile replasman olduğu ileri sürülmüştür²¹.

Edinsel Anjiyoödem

Genellikle dördüncü dekattan sonra görülen ve C1 inhibitörünü tanıyan B hücre klonlarının proliferasyonu sonucunda C1 inhibitör eksikliğine bağlı oluşan EAE'nın iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 EAE (paraneoplastik) nedeni bilinmeyen monoklonal gammopati ve lenfomalar (Hodgkin dışı lenfoma, nodal ve splenik marginal zon

lenfonalar, limfoplazmositoid lenfonalar/Waldenström hastalığı) gibi limfoproliferatif hastalıklarla ilişkili olarak C1 inhibitör proteininin malin hücreler tarafından tüketimine bağlı oluşur. Tip 2 EAE (otoimmün) ise C1 inhibitör proteinine karşı otoantikörlerin varlığı ile karakterizedir³³⁻³⁵. Bununla birlikte otoimmünite ve lenfoproliferatif birada bulunduğu olgular da bildirilmiştir. C1 inhibitörü tanıyan B hücre klonlarının proliferasyonu neoplastik lenfatik proliferasyona ve/veya plazma hücre klonlarının otoreaktif proliferasyonuna yol açar. C1 inhibitörün tüketimi veya yarılması ile azalan C1 inhibitör aktivitesi, klasik kompleman yolağının aktivasyonu ile kompleman tüketimine ve kontakt sistemin aşırı aktivasyonu ile AE oluşumundan sorumlu olan bradikinin üretimine neden olur³⁵. EAE patogeneğinde limfoproliferatif hastalıkların rolü çok iyi bilinmekle birlikte, literatürdeki bazı olgularda sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, farklı maliniterler (taşlı yüzük hücreli gastrik adenokarsinom, rektal karsinom) ve bazı infeksiyonlarla (helikobakter pilori, insan bağışıklık yetmezlik virusu, herpes simpleks virusu, ekinokokkus granulosus) ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Klinik olarak HAE'dan ayırt edilemeyen bu formun tek farkı başlangıç yaşıdır. AE atakları HAE'li olguların %90'undan fazlasında ilk iki dekad içinde başlarken, EAE'li olgularda dördüncü dekattan sonra görülmeye başlar³³. Urtikaryanın eşlik etmediği tekrarlayan kutan ve/veya mukozal AE'si olan, herhangi bir tetikleyici faktör ve AE aile öyküsü bulunmayan 40 yaş ve üzeri olgularda ilk olarak EAE düşünülmelidir. EAE'nin laboratuvar bulgularında C1 inhibitör proteininin düşük antijenik ve fonksiyonel düzeyleri, düşük plazma C4 ve normal C3 düzeyleri saptanırken, herediter AE'da normal olan C1q düzeyleri bu olguların %70'inden fazlasında çok düşüktür³⁶. Tanı konulan olgularda mutlaka lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklar açısından temel testler yapılmalıdır. Spesifik klinik endikasyon olmadığı sürece diğer malinite ve infeksiyonlar açısından sistematik olarak taranması gereksiz bulunmuştur³³. Bununla birlikte EAE'li olgularda Hodgkin dışı lenfoma gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksek olduğu için lenfoproliferatif hastalık bulguları açısından izlenmelidir³⁵. Özellikle larengiel ödemin eşlik ettiği EAE ataklarının tedavisinde plazma kökenli C1 inhibitör replasmanının olguların çoğunda yararlı bulunmakla beraber, bazılarının autoantikör aracılı hızlı katabolizmaya bağlı olarak replasman tedavisine progresif olarak yanıtız olduğu veya artmış dozlara ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Son yıllarda HAE akut ataklarında etkili bulunan ecallantide ve icatibant tedavileri az sayıda EAE olgusunda denenmiş ve ataklar sırasında oldukça hızlı etkili olduğu bildirilmiştir^{25,33}. Genel olarak EAE olgularının her zaman hazırda 3000 ünite plazma kökenli C1 inhibitör bulundurması, ataklarda 1500 ünite uygulanması ve gerekirse tekrarlanması, ayrıca laringeal ödem varlığında acil resusitasyon tekniklerinin hazır bulunması, tedaviye yanıtız veya yavaş yanıt veren olgularda ise ecallantide veya icatibant kullanılması önerilmiştir. Ayrıca tekrarlayan AE tablosunda lüzum halinde plazma kökenli C1 inhibitör kullanımı ile atakları kısaltarak, antifibrinolitik ajanlar veya androjenlerle uzun süreli profilaksi ile atakları önleyerek ya da ilişkili hastalıkların tedavisi ile kür sağlayarak etki sağlanabileceği belirtilmiştir. Genellikle EAE profilaksisinde androjenlerin HAE'da olduğu kadar etkili olmaması ve antifibrinolitik ajanların anti-plazmin aktivitesi aracılığıyla HAE'da olduğundan daha etkili olması nedeniyle profilakside ilk seçenek antifibrinolitiklerdir. Atakları önlemek amacıyla plazma kökenli C1 inhibitörlerinin devamlı infüzyonu tartışmalı olup profilakside kullanımının pek uygun olmadığı ileri sürülmüştür³³.

Belirli Medikasyonlarla İlişkili Olan Anjiyoödem Tabloları: Steroid Dışı Antiinflatif İlaçlara Bağlı Anjiyoödem

En başta aspirin olmak üzere çeşitli SDAİİ'ı kullanan olguların %0,1-0,3'ünde AE tablosu görülebilir. Bu ilaçlara bağlı gerçek allerjik reaksiyon nadir olmakla birlikte, reaksiyonların kısmen allerjik ürtikarya ve AE'ya benzemesi nedeniyle "psödoallerjik" reaksiyon olarak adlandırılmıştır^{37,38}. Bu psödoallerjik anjiyoödematöz reaksiyonların araşidonik asidden prostoglandin sentezini indükleyen siklooksigenaz enzimi inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak 5-lipooksigenaz yolağına doğru kayan araşidonik asid metabolizması, kompensatuvar olarak sisteinil LT'ler ve diğer vazoaaktif hidroksi yağ asitlerinin sentezinde artışa neden olur. Sisteinil LT'lerin daha çok SDAİİ'lar ile ilişkili respiratuvar semptomlardan sorumlu olduğu, ürtikarya ve AE oluşumunda ise kimyasal olarak birbirinden farklı ya da yapısal olarak ilişkili SDAİİ'lara karşı reaksiyonlar şeklinde iki patogenetik yolağın rol oynadığı düşünülmektedir. Kimyasal olarak farklı SDAİİ'larla çapraz reaksiyon veren olgularda (çapraz-reaktör) psödoallerjik bir mekanizma olarak kutan reaksiyonların ortaya çıkmasında mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını engelleyen PGE2 biyosentezi inhibisyonunun rol oynadığı ileri sürülmüştür³⁹. Bununla birlikte bu olgularda montelukast ve zafirlukast gibi LT reseptör antagonistlerinin anjiyoödem ataklarını önlediğinin de gösterilmesi üzerine sisteinil LT'lerin de patogeneşte rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir⁴⁰. Patogeneşte rol alan ikinci yolağın ise belirli bir SDAİİ'a ve bunun kimyasal benzerlerine bağlı gelişmekle birlikte farklı kimyasal yapıdaki bir ilaca karşı klinik tolerans gösteren olgulardaki (tek-reaktör) gerçek bir allerjik manifestasyon şeklinde IgE aracılı immunolojik reaksiyonlarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak immunolojik mekanizma net olarak açıklanamadığı için bu tablonun anafilaktoid reaksiyonlar olarak nitelendirilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir³⁹.

SDAİİ'lara bağlı allerjik ve psödoallerjik reaksiyonlar altı kategoriye ayrılmış olup bunların beşinde tekli veya çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ürtikarya, anafilaksi ve respiratuvar semptomlarla birlikte karışık reaksiyon şeklinde AE tablosunun görüldüğü belirtilmiştir. Olguların %66'sında tek başına kutan bulgular görülürken yaklaşık %34'ünde respiratuvar semptomların da eşlik ettiği gözlenmiştir⁴¹. Sadece siklooksigenaz-1 inhibitörleri psödoallerjik AE'ya neden olurken siklooksigenaz-2 inhibitörlerinin inaktif olduğu ve daha iyi tolere edildiği düşünülmektedir^{42,47}.

Klinik olarak akut AAE'dan anlamlı bir farklılık göstermeyen bu tabloda da benzer şekilde SDAİİ'nin peroral veya injeksiyon yoluyla alınmasını takiben dakikalar içinde mukozal ve/veya kutan AE meydana gelir. Tanı SDAİİ kullandığında tekrarlayan semptomlarla karakterize klinik öyküye dayalı olup olguların çoğu bu ilaçlara duyarlı olduğunun farkındadır. SDAİİ'a bağlı oluşan psödoallerji bronkospazma yol açabilse de, çoğu olguda ürtikarya/AE tablosuna respiratuvar semptomların eşlik etmemesi ve SDAİİ'nin oluşturduğu astımda deri bulgularının görülmemesi ile akut AAE'dan ayrılır. Genellikle IgE aracılı olmadığı için deri delme testinin herhangi bir değeri yoktur. SDAİİ duyarlılığını doğrulamaya yönelik C5a ile uyarılmış lökositlerden sülfidolökotrienlerin salınımına dayalı invitro testler olsa da ulaşımı zordur. Bu nedenle öncelikle risk oranları göz önünde tutularak hangi olguların kontrollü ilaç denemelerinden fayda görebileceğini belirlemek gerekir. Daha önce bir SDAİİ'a karşı istenmeyen reaksiyon gelişmiş bir olguda moleküler yapısı ve etki mekanizması farklı

olan bir diğer SDAİİ ile peroral deneme yapılmalıdır. Testten dört gün öncesinde antihistaminik kullanımı ve bir hafta öncesinde de kortikosteroid kullanımı durdurulmalıdır. Bir reaksiyondan sonra en azından beş gün süren dirençli bir periyodun olabilmesinden dolayı oral ilaç denemesinden önce genellikle iki hafta beklenmesi önerilmektedir. Oral provokasyon testleri mutlaka oluşabilecek riskleri ve bunlara yaklaşımını bilen bir uzman hekim gözetiminde acil müdahalenin yapılabileceği bir ortamda yapılmalıdır³⁹.

SDAİİ'ye bağlı AE'si olan olgular öncelikle medikal öyküye dayanılarak tek-reaktör ve çapraz-reaktör olarak sınıflandırılır. Tek bir ajana reaksiyon veren olgularda kimyasal olarak farklı bir başka SDAİİ ile oral provokasyon yapılır. Sonuç olarak reaksiyon gelişmez ise alternatif olarak bu ajanın kullanılması önerilirken, reaksiyon varsa olgu çapraz reaksiyon veren gruba dahil edilir. Çapraz reaksiyon veren olgularda ya zayıf siklooksigenaz-1 inhibitörü olan alternatif ilaçlarla ya da bir siklooksigenaz-2 inhibitörü ile oral provokasyon testi yapılır. Yine sonuç olarak reaksiyon gelişmez ise alternatif olarak bu ajanın kullanılması önerilirken, reaksiyon varsa tüm SDAİİ grubu ilaçlardan kaçınılması önerilir. Tek bir SDAİİ kullanımı ile anafilaksi gelişmiş olgularda şüpheli ajanın dışında tüm siklooksigenaz-1 inhibitörü ilaçlardan sakınılması ve siklooksigenaz-2 inhibitörü ile yapılan oral provokasyon testinde reaksiyon gelişmez ise alternatif olarak bu ajanın kullanılması, reaksiyon varsa tüm SDAİİ grubu ilaçlardan kaçınılması önerilir³⁹.

SDAİİ'ye bağlı AE'da yıllardır alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılan parasetamolün değişik çalışmalarda dozla ilişkili olarak %6.7-40 oranında reaksiyona yol açtığı, bu nedenle düşük dozlarda kullanılabileceği bildirilmiştir³⁹. Olguların siklooksigenaz-2 inhibitörlerini güvenilir olarak kullanabileceği belirtilmekle birlikte, bu ajanlarla da nadiren kutan reaksiyon gelişebildiği gözlenmiştir. Bu bağlamda özellikle celecoxib'in diğer siklooksigenaz-2 inhibitörlerine göre daha riskli olduğu, rofecoxib'in ise daha güvenilir görüldüğü bildirilmiştir⁴⁴. LT antagonistlerinin SDAİİ'ye bağlı ekzaserbasyonları önleyebileceği savunulmuşsa da, son yayınlarda etkinliğinin tartışmalı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca aspirin ile birlikte alınan LT antagonistinin urtikarya ve AE ile birlikte akut anafilaktik epizodu tetiklediği bildirilmiş olması nedeniyle, SDAİİ'ye bağlı AE öyküsü olan olgularda LT antagonisti kullanılmaması önerilmiştir¹.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı anjiyoödem Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde 1981 yılından beri kullanılan ADE inhibitörlerine bağlı olguların %0,1-2,2'sinde görülen AE tablosu, nadiren ölümcül olmakla birlikte üst solunum yolu AE'si nedeniyle hastaneye yatan olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. ADE (kininaz 2) anjiyotensin I'in vazokonstriktif ve kan basıncını arttırıcı etkisi olan anjiyotensin-II'ye dönüşümünü katalize eder. Ayrıca bradikininin karboksi terminal ucundan fenilalanin-arginin ve ardından serin-prolin bölünmesi yoluyla inaktive eder⁴⁵. ADE inhibitörüne bağlı AE oluşumunda aminopeptidaz P enzimini kodlayan gendeki (*XPNPEP2*) değişikliklerin azalmış enzim aktivitesine yol açarak bradikinin ve aktif metaboliti olan des-Arg9-BK düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Bir nonapeptid olan bradikinin insan derisinde oldukça güçlü bir vazodilatör etkisi vardır. Pulmoner damarların endotelial hücreleri üzerinde bulunan ADE'in inhibisyonuyla inaktive olamayan bradikinin vasküler B-2 reseptörleri ile etkileşerek vazodilatasyona ve vasküler geçirgenlikteki artışa neden olur¹. Sistemde artmış olan bradikinin nedeniyle tirozin kinaz ve protein kinaz yolları aktive olarak öncelikle nitrik oksid, prostoglandin ve c-GMP salınımı sonucunda vazodilatasyona yol açar⁴⁵.

ADE inhibitörü tedavisi kullanan olguların sadece küçük bir kısmında AE tablosunun gelişmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multipl genetik ve çevresel faktörlerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür¹. AE gelişimine eğilim yaratan olası risk faktörleri arasında C1 inhibitör eksikliği, yaşın 65 üzerinde olması, kadın cinsiyet, sigara, aspirin/NSAİİ kullanımı, mevsimsel allerjiler ve ADE inhibitörlerine bağlı öksürük öyküsü, ayrıca patogenetik düzeyde düşük amniopeptidaz P plazma seviyeleri ve transplantasyon hastalarında immunsupresyonun dipeptidil peptidaz 4 aktivitesini azaltması gibi etkenler bulunmaktadır. Ayrıca ADE inhibitörü dozu, sıklığı ve statin gibi kolesterol düşürücü ilaçlar ve sirolimus gibi rapamisin inhibitörlerinin beraber kullanımıyla risk daha da artar⁴⁷. ADE inhibitörlerine bağlı olan AE, HAE ve EAE'dan öykü, C1 inhibitör düzeyleri ve kompleman ölçümleri ile ayrılabilir. Bu olguların çoğunda C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normaldir. Bununla birlikte HAE'lı olgularda ADE inhibitörü kullanımı atakları tetikleyebilir. Bu nedenle özellikle ADE inhibitörü kesildikten sonra AE atağı olan veya ADE inhibitörüne başlamadan önce de geçirilmiş AE öyküsü olan olgularda mutlaka C1 inhibitör fonksiyonu ve protein düzeyleri, C4 ve C1q düzeyleri bakılmalıdır^{1,6}.

ADE inhibitörlerine bağlı oluşan AE olguların yaklaşık yarısında tedavinin ilk bir haftası içinde meydana gelmesine rağmen haftalar-aylar hatta yıllar sonra da görülebilir. Doza bağımlı olmayan ve ilk dozun hemen ardından oluşabilen AE tablosu, ADE inhibitörlerinin kullanımına devam edildikçe daha şiddetli ataklar oluşturmaya eğilimlidir^{1,45}. Urtikaryanın eşlik etmediği AE tablosu baş, boyun, dudaklar, ağız, dil, larinks, farinks ve subglottal alanlarda görülmeye eğilimlidir. Görünür mukokutan AE olmaksızın oluşabilen intestinal ödem karın ağrısına neden olabilir. Bu nedenle ani karın ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma ve ishal yakınması olan bir erişkinde ayırıcı tanı açısından yakın zamanda ADE inhibitörü alıp almadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Benzer öykü ve klinik görünümün izlenebildiği HAE'da da AE tablosuna urtikarya eşlik etmez. Yine HAE ve ADE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem tablolarının ikisi de bradikinin aracılı ödem ile karakterizedir. Ancak ADE inhibisyonu bradikinin yıkımında bozukluğa yol açarken C1 esteraz inhibitör eksikliği ise aşırı bradikinin üretimine neden olur⁴⁵.

Bu olguların tedavisinde ilk aşamada ADE inhibitörü kesilmelidir. Genellikle ilaç kesildikten 24-48 saat içinde bulgu ve semptomlar gerilemekle birlikte bazı olgularda daha uzun sürebildiği gözlenmiştir. İlk atağın iyileşmesini takiben sorumlu ilaç kesilse dahi tekrarlama riski olması nedeniyle olgular en az bir gece yakın izleme alınmalı ve gerekli olduğunda akut acil yaklaşımlar uygulanmalıdır. Öncelikle hava yolu açıklığı sağlanmalı ve hayatı tehdit eden solunum yetmezliği durumunda acilen entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Sıklıkla kullanılan antihistaminikler, antikolinergikler ve kortikosteroidlerin histamin aracılı olmayan bu tabloda etkili olması çok olası değildir. Benzer şekilde epinefrin de çok etkili olmamasına rağmen özellikle havayolu açıklığı risk altında olan olgularda önerilmektedir. ADE içeren plazma ve taze donmuş plazmanın bradikinin birikimini engelleyerek AE'yı geriletmediği bildirilmiş olmasına rağmen, bu veriler sınırlıdır ve kullanımı yüksek derecede kanıt düzeylerine dayanmamaktadır⁴⁸. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada "icatibant" kullanımı ile ADE inhibitörüne bağlı AE'nin hızlı bir şekilde tamamen gerilediği ve bu medikasyonun gelecekte umut vaat ettiği bildirilmiştir⁴⁹. HAE profilaksisi ve tedavisinde kullanılan purifiye C1 inhibitörünün ADE inhibitörüne bağlı AE'da C1 inhibitör

konsantrasyonu normal olduğu için tedavideki yeri belirsiz olsa da, bir olgu bildirisinde etkili olduğundan bahsedilmiştir⁵⁰. Bununla birlikte tıbbi endikasyon nedeniyle ADE inhibitörü kullanması gerekli olan HAE'lı olgularda AE gelişimini önlemek amacıyla C1 inhibitörü tedavisinin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bir kallikrein reseptör blokeri olan "ecallantide" tedavisinin bradikinin üretimini inhibe ederek HAE'da yararlı olabilirse de, ADE inhibitörüne bağlı AE'da bradikinin metabolize edilememesi ve aşırı olması nedeniyle etkili olması beklenmemektedir⁴⁵.

Bu hastalara daha sonrasında ADE inhibitörü grubuna ait herhangi bir ilaç kullanmaması ve bu durumlarını bilgilendirecek şekilde tıbbi uyarı bileziği takması önerilmelidir. Sınırlı düzeydeki kanıtlara göre daha önceden ADE inhibitörüne bağlı AE'sı olan olgularda anjiyotensin reseptör blokeri kullanıldığında AE gelişme riskinin %0-9,2 arasında değişmesi nedeniyle bu olgularda anjiyotensin reseptör blokerinin de kullanılmaması önerilmiştir⁵¹. Bununla birlikte ADE inhibitörlerine reaksiyon veren kişilerin genellikle anjiyotensin II reseptörlerini iyi tolere ettikleri bildirilmiştir¹.

Nadir görülen anjiyoödem formları:

Fiziksel ürtikarya tabloları ve kolinerjik ürtikarya ile ilişkili anjiyoödem

Fiziksel ürtikarya tablolarından semptomatik dermografismus, gecikmiş bası ürtikaryası ve akuajenik ürtikaryada AE görülmez. Soğuk ürtikaryasında oldukça sık olarak görülen mukokutan AE, kontakt sıcak ürtikaryaya ise nadiren eşlik eder. Tek başına kutan AE, vibratuar AE tablosunda değişmez bir bulgu iken, solar ürtikaryada nadiren görülür. Ekzersiz, sıcak ve stres ile tetiklenen kolinerjik ürtikaryada ise kaşıntılı monomorfik geçici ürtikaryal döküntüye nadiren şiddetli sistemik semptomlar ve AE eşlik edebilir¹.

İnfeksiyonlarla ilişkili anjiyoödem

Yenidoğanlarda akut AE oluşumunda parvovirus B19 enfeksiyonunun, HAE'lı olgularda ise atakların tetiklenmesinde enfeksiyöz mononükleoz gibi virus enfeksiyonlarının rolü olabileceği bildirilmiştir. İnfestasyonların ve bakteriyel enfeksiyonların AE nedeni olduğuna dair yok denecek kadar az delil olmasına rağmen, Helikobakter pilori enfeksiyonunun HAE alevlenmelerinde özellikle karın ağrısı ataklarını arttırmada rolü olabileceği ileri sürülmüştür¹.

Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar

En sık görülen bulgusu ürtikarya veya AE şeklindeki deride şişme tablosu olan anafilaksi immunolojik (IgE aracılı), immunolojik olmayan veya idiyopatik olarak ortaya çıkabilen ani başlangıçlı ve ölüme yol açabilen şiddetli sistemik allerjik reaksiyon olarak tanımlanır. Anafilaksi ile benzer klinik görünümüne neden olan ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ise anafilaktoid (psödoallerjik) reaksiyon olarak adlandırılmaktadır. Anafilaksik reaksiyondaki AE bronkospazm, hipotansiyon, senkop veya gastrointestinal semptomlar gibi sistemik bulgularla birlikte jeneralize bir tabloya eşlik edebileceği gibi tek başına laringeal, flaringeal, epiglot veya dil ödemi sonucunda üst solunum yolu tıkanıklığı şeklinde de görülebilir. Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlara yol açan faktörlerden penisilin ve sefalosporinler IgE aracılı AE'ya, sulfonamidler, aspirin ve SDAİİ, siklooksigenaz-2 inhibitörleri ve asetaminofen ise IgE aracılı olmayan AE'ya neden olur. Bir fiziksel ürtikarya tipi olan ekzersizin tetiklediği (bazen gıda ve SDAİİ kullanımı ile birlikte) anafilakside sıklıkla AE görülür. Ayrıca anti-CD28 antikor, omalizumab (anti IgE antikor), interferon-, sirolimus, siklosporin ve mikofenolat mofetil gibi immunmodulator ajanların yanında tanısız amaçla kullanılan

radyografik kontrast materyaller, godolinium ve fluoresin boya gibi kontrast maddelerle de anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonların bir belirtisi olarak AE gelişebilir⁹.

Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları

AE'nin genel sınıflamalarda yer alan klasik formlarına ek olarak değişmiş sitokin üretimi ile ilişkili bazı nadir formları da tanımlanmıştır. En iyi bilinenleri bazı ortak özellikleri olmakla birlikte patofizyolojileri farklılık gösteren eozinofilinin eşlik ettiği epizodik AE ve epizodik olmayan AE tablolarıdır. Literatürde bunlardan başka NERDS sendromu ve Clarkson sendromu, ayrıca aldesleukin (rekombinant IL-2) ve IFN- α gibi eksogen sitokin kullanımı ile ilişkili AE tabloları da bildirilmiştir⁵².

Eozinofilinin eşlik ettiği epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)

Klinik olarak tekrarlayan ataklar halinde AE, ürtikarya, pruritus, ateş yüksekliği, vücut ağırlığında %10-20 oranında artış, artmış serum IgM düzeyleri, oligüri, lökositoz, periferik kanda eozinofili ve dermiste eozinofil degranulasyonu ile karakterizedir. Bazı olgularda IgE düzeylerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir⁵². Birkaç hafta-ayda tekrarlayan ve birkaç ay sürebilen bu ataklar arasında herhangi bir semptom bulunmaz. Hastalık aktivitesi kandaki eozinofili ile korelasyon gösterir^{1,5}. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte öncelikle IL-3, IL-5, IL-6 ve granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerde artışa yol açan yardımcı T hücreleri aktivasyonunun rolü olduğu düşünülmüştür. Olgulardaki eozinofili tablosunu en spesifik olarak IL-5'in ve daha az oranda da IL-6'nın daha iyi açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Deri biyopsilerinde dermal lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu ile birlikte eozinofil major bazik protein serum düzeylerinin artmış olduğunun gösterilmesi kutan AE gelişiminde eozinofil mediyatörlerinin rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca anti-endothelial hücre antikorları (özellikle IgG tipi), vasküler endothelial büyüme faktörü (VEGF), IL-1 ve solubl IL-2 reseptörünün de rolü olabileceği bildirilmiştir. Nadir görülen ve tanısı zor olan bu sendromun hipereozinofilik sendromlardan biri olduğundan bahsedilmekle birlikte; herhangi bir sistemik organ tutulumunun olmaması, eozinofil düzeyleriyle korelasyon gösteren semptomların epizodik özellikte olması, tedaviye yanıtının ve prognozunun daha iyi olması ile diğer hipereozinofilik sendrom formlarından ayrılmaktadır. Olguların düşük doz sistemik steroidlere iyi yanıt verdiği, dirençli olgularda IFN- α veya IL-5 antagonistlerinin kullanılabilirliği bildirilmiştir. Bununla birlikte profilaksi amacıyla kullanılacak herhangi bir tedavi seçeneği yoktur⁵.

Eozinofilinin eşlik ettiği epizodik olmayan anjiyoödem

Gleich sendromunun tanımlanmasından daha sonra Chikama ve arkadaşları tarafından kendiliğinden gerileyen tek AE atağı ve periferik kan eozinofilisi ile karakterize farklı bir antite tanımlanmıştır. Çok nadir görülen bu tablonun özellikle Japonlarda ve 20-40 arası genç kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle kadınlarda olmak üzere ürtikarya olmaksızın bilateral alt veya üst ekstremitelerde ödem ve eozinofilinin belirlendiği olgularda eozinofilinin eşlik ettiği epizodik olmayan AE tablosu akla gelmelidir. Sadece bir kez oluşan AE atağı Gleich sendromunda olduğu gibi birkaç ay sürebilir ve kendiliğinden geriler⁵. Ancak farklı olarak ateş yüksekliği ve artmış IgM düzeylerinin saptanmadığı, ayrıca periferik eozinofili ve IL-5 düzeyleri yüksekliğinin daha az olduğu bildirilmiştir. Patogenezinde benzer şekilde aktive

olmuş T lenfositlerinin ve eozinofillerin rol oynadığı ileri sürülmekle birlikte atak sırasında IL-5'in hafif oranda ve GM-CSF'ün geçici olarak arttığı gözlenmiştir. Ayrıca eozinofilinin pik yapmasından sonra TNF'nin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Yine TARC/CCL17 kemokinlerinin artmış plazma düzeyleriyle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu tablo düşük doz kortikosteroid veya antihistaminik tedavisine iyi yanıt vermekle birlikte, sıklıkla spontan remisyonların görülmesi nedeniyle herhangi bir tedaviye gerek yoktur⁵².

NERDS ("Nodules, Eosinophilia, Rheumatism, Dermatitis, Swelling") sendromu:

Sinoviyal noduslar, eozinofili, romatizma, dermatit ve şişme ile karakterize olan NERDS sendromu genellikle benin seyirlidir⁵³. Ekstansör tendonların tenosinoviyumundan kaynaklanan büyük artiküler noduslar komşu kas ve eklemlerde ağrı ile birlikte ellerin veya ayakların epizodik ödemine yol açar. Nodustan alınan biyopside çok sayıda eozinofil ve ekstrasellüler major bazik protein depolanması, vaskülit ve nekrotizan granülomlar ile karakterize hafif bir kronik tenosinovit saptanır. Sinoviyal dokudaki mast hücreleri artmıştır. Ayrıca serum IgE düzeyleri ile eozinofil granül proteinleri, major bazik protein ve eozinofil kökenli nörotoksin plazma düzeylerinin de yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu tablonun nadir görülmesi tanıda zorluğa yol açmakla birlikte urtikarya ile birlikte olsun veya olmasın AE ile birlikte idiyopatik eozinofili olan olgularda akla gelmelidir⁵³.

Clarkson sendromu veya idiyopatik kılcal geçirgenlik sendromu (jeneralize ödem ve monoklonal gamopati):

Plazmanın hızla damar dışına kaçışına bağlı olarak meydana gelen ve sıklığı, şiddeti ve süresi değişken olan akut veya kronik jeneralize ödem atakları ciddi hipotansiyon ve şok gibi hayati tehdit oluşturacak komplikasyonlara yol açabilir⁵⁴. Literatürde beş yıllık mortalite oranının %70-80 arasında, semptomların toplam süresinin ise altı ay ile yedi yıl arasında değiştiği bildirilmiştir. Genellikle 30-50 yaşları arasındaki kişileri etkileyen bu tabloda şiddetli susuzluk hissi ile başlayan atakları kas güçsüzlüğü, karın ağrısı, bulantı, kusma ve jeneralize ödem takip eder. Çoğunlukla ödemin başlangıcından birkaç saat veya gün sonra akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve şok gelişir. Sıklıkla hipoalbuminemi, rabdomiyozis ve monoklonal gamopati görülür. Olguların %80'inden fazlasında görülen IgG monoklonal paraproteineminin nadiren multipl myeloma dönüşebildiği bildirilmiş olup, tartışmalı olmakla birlikte bu açıdan yakından izlenmesi gerektiği öne sürülmüştür. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte endotelial geçirgenlikteki değişkenlikle ilişkili olarak plazmanın damar içinden damar dışına doğru hızla yer değiştirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Damar geçirgenliğinin artmasında yüksek IL-2 ve C3a düzeylerinin, ayrıca adezyon molekülleri ve 5-lipooksijenaz yolağının rolü olabileceği bildirilmiştir⁵². Tedavisinde plazma genişleticiler ve kortikosteroidler kullanılır. Ayrıca terbutalin, epoprostenol, salbutamol, kıvrım diüretikleri, kalsiyum antagonistleri ve Ginkgo biloba ekstraktlarının da kısmi yarar sağladığı bildirilmiştir. Bazı olgularda başarılı bulunan C1 esterase inhibitör tedavisinin kompleman ve kontakt sistemin erken inaktivasyonu aracılığıyla semptomları azaltarak etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Kompleman aktivasyon belirteçleri olan C5a ve C4d'nin C1 inhibitör tedavisi

sonrasında normale döndüğü gözlenmiştir. Terbutalin ve teofilinin başlangıçta damar geçirgenliğini antagonize ederek kısmi etkili olduğu gösterilmişse de, etkili olduğu kesin olarak bildirilen profilaktik tedavi seçeneği bulunmamaktadır^{54,55}.

Eksogen sitokin kullanımı ile ilişkili olan anjiyoödem formları:

Metastatik renal hücreli karsinom ve metastatik melanom tedavisinde kullanılan insan kaynaklı bir rekombinan IL-2 ürünü olan Aldesleukin (Proleukin)'in, nötrofil aktivasyonu aracılığıyla kapiller sızıntı sendromunda rol oynadığı düşünülmektedir. T hücreleri tarafından eksprese edilen IL-2, T hücrelerini, B hücrelerini ve doğal öldürücü hücreleri uyarak IL-6, IFN- γ ve GM-CSF düzeylerinin artmasına ve böylece monosit aktivasyonu aracılığıyla IFN- α , IL-1 ve IL-12 düzeylerinde artışa neden olur. Bu sitokinler nötrofiller, kompleman kaskadı ve adezyon proteinleri aracılığıyla damar geçirgenliğini değiştirerek ödeme yol açar. Aldesleukin ayrıca sistemik kompleman aktivasyonu ve artmış plazma C3a ve C5a düzeyleriyle ilişkili olan C-reaktif proteini oluşumuna, dolayısıyla damarsal bütünlükte azalma ve ödem tablosuna neden olur. Bununla birlikte Aldesleukin tedavisi sonrasında eritem ve AE gelişen bir olguda, AE'nin sitokin değişikliğinden ziyade tip 1 erken hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Ayrıca kronik hepatit C virusu infeksiyonu tedavisinde kullanılan IFN- α ile ilişkili olarak bildirilen çok az sayıda anjiyoödem olgusu mevcuttur⁵².

Ayrıntı tanı:

Genellikle öykü, klinik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde tüm bu AE formları arasında ayırım yapabilmek mümkündür. Olguların çoğunda histamin aracı (gıdalar, ilaçlar veya böcek toksinlerine karşı IgE aracılı allerjik reaksiyonlar, aspirin ve SDAİİ gibi ilaçlara bağlı, idiyopatik) AE'ya urtikarya eşlik ederken, bradikinin aracı (HAE, EAE ve ADE inhibitörlerine bağlı) AE'ya ve fiziksel olarak oluşan lokal AE (vibratuar AE)'da urtikarya birlikteliği görülmez⁴⁵. Ürtikaryada mukozal tutulum AE'ya göre çok nadir olmakla birlikte, etiyojolojiye göre insidansı değişebilir. AE ve urtikarya lezyonları arasında temelde görünür bir fark yoktur. Ancak urtikarya kabartıları papiller dermis ve orta dermisi etkilerken, AE retiküler dermis ve subkutan veya submukozal dokuyu tutar. Ayrıca urtikaryada daha çok kaşıntı görülürken AE'da ağrı ve hassasiyet belirgindir¹.

Bununla birlikte AE benzeri şişmelerle kendini gösteren pek çok klinik tablo ("psödoanjiyoödem") mevcuttur. Şişmenin birkaç günden uzun sürdüğü ve urtikarya veya AE tedavilerine yanıtız kaldığı durumlarda ödeme yol açan hastalıklar, venöz obstrüksiyon ve infeksiyon gibi diğer etiyojolojik faktörler de düşünülmelidir. Çoğu olguda ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile bu faktörler saptanabilirse de, daha kalıcı durumlarda tanıyı koymak için ileri laboratuvar incelemeler ve deri biyopsisi gerekebilir⁵⁶. Aşağıda AE'yi taklit eden klinik tablolardan kısaca bahsedilmektedir.

Kontakt dermatit: Gecikmiş tip hipersensitivite yanıtlarına neden olan antijenlere maruz kalma sonucunda kontakt dermatit meydana gelen olgularda sıklıkla yüz ve periorbital bölgede şişme görülür. Zehirli sarmaşık teması ile oluşan "Rhus dermatiti" özellikle çocuklarda görülür ve tek gözü etkileyen lokalize ödem ile karakterizedir. Kontakt dermatitin ilk belirtisi olarak AE benzeri şişme görülebilmekle birlikte, genellikle sonrasında veziküller ve bullaların oluşması ile günler-haftalar süren ekzematöz bir dermatitin görülmesi ile tipik klinik görünümü ortaya çıkar⁵⁶.

Semptomatik ödem: Altta yatan bir kalp hastalığı bulunan olguda gözlenen bacak alt kısımlarındaki ödem büyük olasılıkla damarsal yetmezliğe veya alttaki konjestif kalp yetmezliğine, ayrıca azalmış plazma onkotik basıncına bağlı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte daha kalıcı bir ödem özellikle limfatik sistemi etkileyen damarsal malformasyonlarla ilişkili olabilir. Hastanın sadece bağımlı olduğu durumlarda fark edilebilen ödem tablosunda ise damarsal tıkanıklık santral düzeyde olabilir. Tümörlere bağlı oluşan vena kava superior obstrüksiyonunda hastanın yüzüstü veya sırtüstü olduğunda görülebilen ödem dik pozisyona geçildiğinde yavaşça geriler. Genellikle öksürük ve dispnenin eşlik ettiği bu tabloda ödem üst ekstremiteler, yüz ve boyunda görülür.

Travma ve yanıklar (özellikle yüzeysel güneş yanıkları) da şişmeye yol açabilir. Akut idiyopatik skrotal ödem ise 2-10 yaş arası küçük çocuklarda skrotal kesenin kalınlaşmasına bağlı olarak oluşan tek taraflı ağrılı skrotal ödem ile karakterizedir. Bu ödem tablosuna perine, abdomen veya penise doğru yayılabilen keskin sınırlı bir eritemin de eşlik etmesi hipodermis kliniğine benzemekteyse de, olguların ateşinin yüksek olmaması ve tablonun antibiyotik tedavisi olmaksızın günler içinde gerilemesi ayırdedicidir⁵⁶.

Vaskulit ve pannikulit: Sistemik lupus eritematozusta mevcut otoantikörlerin kollajen benzeri C1q fragmanlarına dönüşmesiyle birlikte komplemanın tüketimine bağlı olarak ürtikarya ve AE görülebilir. Hipokomplementemik ürtikaryal vaskulit sendromunun da sistemik lupus eritematozusu olgulardaki AE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Subkutan yağ dokusu tutulumu, ateş yüksekliği ve subkutan noduslarla karakterize olan Weber-Christian hastalığında da AE benzeri şişme görülebilir⁵⁶. Yaşlılarda görülen kronik granulomatoz bir vaskulit olan dev hücreli arteritte tipik olarak başağrısı, saçlı deride duyarlılık, çene klodikasyonu, fizik muayenede temporal arter anormallikleri ve görme semptomları görülmekle birlikte başlangıç bulgusu olarak sıklıkla fasiyal ödem belirlenmektedir⁵⁷.

Musinozlar ve diğer infiltratif hastalıklar: Endokrinopatilerden en sık olarak otoimmün tiroid hastalığında AE'ya benzer bir tablo görülür. Periorbital alanda yavaş yavaş gelişen ödemle karakterize olan tiroid orbitopatisi genellikle hipotiroidi ile ilişkili olup tiroid hormonu desteği ile düzelir. Graves hastalığında da benzer bir tablo görülebilir. Tiroid hastalıkları ile ilişkili diğer ödemli tablolar musin depolanması ile karakterize olup şiddetli hipotiroidi ile birlikte görülen yüzdeki miksödeme ve Graves hastalığındaki pretibiyal miksödemdir. Skleromiksödemde alında ödem benzeri şişme ile birlikte küçük balmumu görünümünde papulalar ve yüze aslan görünümü veren uzun ve derin kırışıklıklar belirlenir. Özellikle ön kollar olmak üzere diğer alanlardaki indurasyo tablosu ödemi andırabilir. Sıklıkla sistemik amiloidozla ilişkili olan makroglossi dilin AE'si ile karışabilir. Dişlerin dil üzerindeki baskısıyla solukluk olmaması amiloid hafif zincir proteini infiltrasyonunun göstergesi olup, ayrıca periorbital ekimozlar ve balmumu görünümünde translusan fasiyal papulalar da izlenebilir⁵⁶.

Eozinofilik dermatozlar: Eozinofillerin meydana getirdiği infiltratif hastalıklarda görülebilen geniş eritemli plaklar ve subkutan dokunun indurasyonu AE'ya benzeyebilir. Eozinofilik sellülit (Wells sendromu) tekrarlayan ve sıklıkla ağrılı olan hipodermis benzeri plaklar, ateş yüksekliği, periferik eozinofili ve halsizlik ile karakterize olup, histopatolojik olarak eozinofil infiltrasyonu ve eozinofil granüllerine kaplı kollajen liflerinden oluşan karakteristik alev figürleri görülür⁵⁸. Eozinofilik fasiit (Shulman sendromu) ise etkilenen ekstremitelerde

ödem, ağrı ve duyarlılık ile birlikte artmış sedimentasyon hızı, belirgin periferik eozinofili, artmış aldolaz ve hiperglobulinemi ile karakterizedir⁶⁰. Benzeri bir tablonun eozinofili miyalji sendromuna yol açan triptofan kontaminasyonu ile de oluşabildiği bildirilmiştir⁵⁶.

Orofasiyal ödem: Melkersson-Rosenthal sendromunda dudakların kazeifiye olmayan granulomatoz infiltrasyonuna bağlı olarak kalıcı şişme görülür. Tipik olarak fissürasyonlu dil (lingua plikata), orofasiyal ödem ve fasiyal sinir paralizisi triadi ile karakterize olmakla birlikte, bu triad olguların az bir kısmında saptanır⁶⁰. Bu sendromun bir varyasyonu olarak göz kapakları ve periorbital bölge gibi yüzün diğer alanlarında kalıcı ödem belirlenebilir. Crohn hastalığı ve sarkoidozda da fissürasyonlu dil ve fasiyal paralizisi olmaksızın granulomatoz keilit görülebilir. Nadiren kontakt dermatit de granulomatoz keiliti taklit edebilir. Sarkoidozlu olguların %6'sında görülen parotis bezi tutulumu yanaklarda şişmeye yol açarak kalıcı AE ile karışabilir. Benzer şekilde sublingual bezin tıkanıklığı da AE'yı taklit edebilir⁵⁶. Glandular keilit yaşlı erkeklerde görülen alt dudakta kalıcı AE görünümünde hipertrofi ve acıma veya batma hissi ile karakterize nadir bir tablodur. Yakından bakıldığı zaman kırmızı mukozal makular dökümlere neden olan inflamasyonlu salgı bezi kanalları belirlenir⁶¹.

Artmış kollajen ve glikozaminoglikan infiltrasyonu ile karakterize çok nadir görülen sklerödeme (Buschke hastalığı) tablosunda kalıcı periorbital ödem izlenebilir⁵⁶. Blefarosyalazis ise göz kapaklarının tekrarlayıcı ataklar halinde kaşıntılı olmayan şişmesi ile karakterize olup daha sonrasında görme alanı bozukluğu ile sonuçlanabilir⁶².

Limfoproliferatif ve otoimmün hastalıklar: Çocuklarda AE ve bunu takiben gelişen hiperemik papular döküntünün Fas bağımlı limfosit apoptozu ile ilişkili olan otoimmün limfoproliferatif sendromun bir belirtisi olabileceği bildirilmiştir⁶³. Bir lökositoklastik vaskulit olan akut hemorajik ödem, ateş yüksekliği olan bir çocukta yüzde ve ekstremitelerde ödem ile birlikte ekstremitelerde geniş anular veya purpurik lezyonlarla karakterizedir. Dermatomiyoit de göz kapaklarında persistan ödem nedeniyle AE ayırıcı tanılarında yer almaktadır⁵⁶.

İnfeksiyonlar: Trişinozis ve Amerikan tripanozomiyazisi gibi paraziter infeksiyonlar periorbital ödem tablosuna neden olabilir. Tropikal filaryazis (Loa loa) infeksiyonu da etkilenen ekstremitelerde limfatik tıkanıklığa bağlı ödeme veya göz küresinin ödemine yol açabilir. Bakteriyel infeksiyonlar da AE'yı taklit edebilir. Özellikle fasiyal hipodermis genellikle eritem, ödem ve ateşin eşlik etmesiyle AE'dan ayrılır. Viral infeksiyonlardan Parvovirus B19'un yenidoğanlarda AE'ya neden olabileceği ve herpes zoster gibi herpetik infeksiyonlarının klinik görünümünden önce ödemin gözlenebildiği bilinmektedir⁵⁶.

Özet olarak AE benzeri tablolar dışındaki tipik AE formlarını genel olarak ele aldığımızda; olguların yaklaşık yarısında görülen ürtikaryanın varlığı veya yokluğu ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Ürtikarya ile birlikte olan kaşıntılı ödemin varlığı IgE aracılı bir tabloyu düşündürmelidir. Bazı belirli ilaçlar AE'ya neden olabileceği için dikkatli bir ilaç öyküsü alınmalıdır. Ailesinde karın ağrısı ve bulantıya neden olan barsak mukozasındaki şişme ile birlikte tekrarlayan AE atakları öyküsü olan olgularda HAE tip 1 veya tip 2, eğer etkilenen aile üyeleri kadın ise HAE tip 3 düşünülebilir. Bununla birlikte olguların %25'inde C1 inhibitör geninde spontan mutasyonlara bağlı AE gelişebildiği için ailede AE öyküsü olmayan olgularda da HAE tip 1 veya tip 2 dışlanamaz. AE semptomları geç dönemde başlıyorsa edinsel C1 inhibitör eksikliği veya disfonksiyonu düşünülerek altta yatan otoimmünite veya malinite

açısından ileri incelemeler yapılmalıdır. Sonuç olarak AE düşünülen olgularda klinik alt tipini belirlemek ve doğru yaklaşımda bulunabilmek prognoz açısından çok büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Kaplan AP, Greaves MW: Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
2. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R: Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):9.
3. Temiño VM, Peebles RS Jr: The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121:282-6.
4. Busse PJ: Angioedema: differential diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2011;32 (Suppl 1):3-11.
5. Grigoriadou S, Longhurst HJ: Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2009;155:367-77.
6. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al: Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:333-47.
7. Lipozenci J, Wolf R: Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 2005;23:193-205.
8. Bork K: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:709-24.
9. Greenberger PA: Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:753-67.
10. Frigas E, Park M: Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:739-51.
11. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD: Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-91.
12. Heymann WR: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
13. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:24-41.
14. Zuraw BL: Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
15. Zuraw BL, Herschbach J: Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:541-6.
16. Weis M: Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad Med* 2009;121:113-20.
17. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al: 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
18. Nagy N, Grattan CE, McGrath JA: New insights into hereditary angioedema: Molecular diagnosis and therapy. *Australas J Dermatol* 2010;51:157-62.
19. Binkley KE, Davis A 3rd: Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
20. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987-92.
21. Binkley KE: Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:16.
22. Bork K, Gül D, Dewald G: Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 2006;154:542-5.
23. Martin L, Raison-Peyron N, Nöthen MM, Cichon S, Drouet C: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:975-7.
24. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA: Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:906-10.
25. Frank MM, Jiang H: New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:272-80.
26. Kaplan AP: Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:918-25.
27. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al: Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:422-41.
28. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al: 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.
29. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34.
30. Cronin JA, Maples KM: Treatment of an acute attack of type III hereditary angioedema with ecallantide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:61-2.
31. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, et al: Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:448.
32. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K: Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004;150:157-8.
33. Cicardi M, Zanichelli A: Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
34. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M: Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:669-90.
35. Cugno M, Castelli R, Cicardi M: Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008;8:156-9.
36. Frazer-Abel A, Giclas PC: Update on laboratory tests for the diagnosis and differentiation of hereditary angioedema and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(Suppl 1):17-21.
37. Greaves MW, Hussein SH: Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:1-7.
38. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin North Am* 2010;94:691-710.
39. Sánchez-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.
40. Pérez C, Sánchez-Borges M, Capriles E: Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1060-1.
41. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A: Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
42. Cimbollek S, Ortega Camarero M, Avila R, Quiralte J, Prados M: NSAID-sensitive antihistamine-induced urticaria/angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:488-90.
43. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, et al: Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:182-8.
44. Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR: Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-4.
45. Vasekar M, Craig TJ: ACE inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:72-8.
46. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, et al: A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77:617-26.
47. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P: Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:50-61.
48. Warrior MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG: Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:573-5.

49. Bas M, Greve J, Stelter K, et al: Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med* 2010;56:278-82.
50. Nielsen EW, Gramstad S: Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anangiyoedemasthesiol Scand* 2006;50:120-2.
51. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ: Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:495-9.
52. Banerji A, Weller PF, Sheikh J: Cytokine-associated angioedema syndromes including episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's Syndrome). *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:769-81.
53. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ: Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993;23:571-80.
54. Garcês S, Araújo F, Rego F, Soares JL, Carlos AG: Capillary leakage syndrome: a case report and a review. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:361-4.
55. Amoura Z, Papo T, Ninet J, et al: Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997;103:514-9.
56. Weldon D: Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:603-13.
57. Bahat G, Akin S, Tufan F, et al: [Facial edema as an earlier presenting sign of giant cell arteritis. Possible relationship with angioedema]. *Z Rheumatol* 2011;70:160-2.
58. Gandhi RK, Coloe J, Peters S, Zirwas M, Darabi K: Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): a clinical imitator of bacterial cellulitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:55-7.
59. Carneiro S, Brotas A, Lamy F, et al: Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Cutis* 2005;75:228-32.
60. Kakimoto C, Sparks C, White AA: Melkersson-Rosenthal syndrome: a form of pseudoangioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:185-9.
61. Nico MM, Nakano de Melo J, Lourenço SV: Cheilitis glandularis: a clinicopathological study in 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:233-8.
62. Wang G, Li C, Gao T: Blepharochalasis: a rare condition misdiagnosed as recurrent angioedema. *Arch Dermatol* 2009;145:498-9.
63. Auricchio L, Vitiello L, Adriani M, et al: Cutaneous manifestations as presenting sign of autoimmune lymphoproliferative syndrome in childhood. *Dermatology* 2005;210:336-40.