

Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısıyla Takip Edilen Herediter Anjioödemli Bir Aile

A Family with Hereditary Angioedema Having Been Followed as Familial Mediterranean Fever

Gülben Sarıcı, Rafet Koca, Nilgün Solak Tekin, Hilmi Cevdet Altınyazar
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Özet

Herediter anjioödem fonksiyonel C1 esteraz inhibitör proteinin konjenital eksikliği sonucu oluşan, otozomal dominant kalıtılan nadir bir hastalıktır. Herediter anjioödemli hastalar klinik olarak yüz, gövde, solunum yolları, abdominal organları ve ekstremiteleri etkileyen tekrarlayan ödem epizodları ile karakterizedir. Ataklar ya spontan olarak ya da stres veya travmayı takiben oluşabilir. Hastalık sıklıkla karın ağrısı atakları ile seyreder. Öyle ki hastalar bu şikayet nedeniyle dermatoloji kliniğinden ziyade diğer kliniklere başvurabilir ve yanlış tanı konulup takip edilebilir. Bu nedenle karın ağrısından yakınan olgularda ayırıcı tanıda herediter anjioödem de düşünülmelidir. Bu yazıda uzun süredir Ailevi Akdeniz Ateşi olarak takip edilen herediter anjioödem tanılı bir aile sunmaktayız. Aile bireyleri çocukluk çağından beri vücudunun değişik bölgelerinde devamlı oluşup sonra kaybolan şişliklerden ve şiddetli karın ağrısından yakınmaktaydı. Hastalar yanlışlıkla Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile yıllarca izlenmiş ve tedavi edilmeye çalışılmıştır. Olgulara kliniğimizde herediter anjioödem tanısı konuldu ve danazol tedavisinden fayda gördüler. (*Turkderm 2009; 43: 29-31*)

Anahtar Kelimeler: Herediter anjioödem, C1 esteraz inhibitör, Ailevi Akdeniz Ateşi

Summary

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disorder resulting from the congenital deficiency of functional C1 esterase inhibitor protein. Patients with hereditary angioedema are clinically characterized by recurrent episodes of swelling of the extremities, face, trunk, airways and abdominal viscera. Attacks may occur either spontaneously or following stress or trauma. The disease is usually associated with attacks of abdominal pain. So, patients may apply for this complaint to other clinics rather than dermatology, and may be misdiagnosed and followed for a long time. Therefore hereditary angioedema should be thought in differential diagnosis of patients suffering from abdominal pain. Here in this writing, we describe a family with hereditary angioedema who has been followed as Familial Mediterranean Fever for a long time. The family members complained from swellings which have been occurring in various regions of the body and disappearing spontaneously, and complained from severe abdominal pain, since childhood. These patients have been followed and tried to be treated with the misdiagnosis of Familial Mediterranean Fever for many years. These patients were diagnosed as hereditary angioedema in our clinic, and benefited from danazol treatment. (*Turkderm 2009; 43: 29-31*)

Key Words: Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor, Familial Mediterranean Fever

Giriş

Herediter anjioödem (HA), tekrarlayan anjioödem atakları ile karakterize ve otozomal dominant geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Plazma C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Puberte döneminde, bazen de çocukluk çağında başlayabilen hastalık subkutanöz dokuda ve mukozalarda ödem ile karakterizedir¹.

Bu yazıda, uzun yıllar Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısıyla takip edilen, HA tanısı koyduğumuz bir aile sunulmaktadır.

Olgu 1

Yirmi beş yaşında, kolda şişlik sebebiyle polikliniğimizde başvuran erkek hasta çocukluğundan beri vücudunun değişik bölgelerinde 10-15 gün arayla oluşan şişlikler-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rafet Koca, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye E-posta: rafkoca@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.04.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.06.2007

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.



den, şiddetli karın ağrısından ve son 8 yıldır devam eden ishal-den yakınmaktaydı (Resim 1). Genellikle kol veya bacağın tamamını kaplayan şişlikler, ilaç tedavisine cevap vermemekte ve 2-3 gün içinde kendiliğinden gerilemekteymiş. Olguya bu klinik bulgularla bir gastroenterolog tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı konulmuş. Bu yönde yapılan çalışmalarda FMF'i destekleyecek laboratuvar bulgusuna ve FMF gen defektine rastlanmamış. Altı ay süreyle kullanılan interferon tedavisinden fayda görmeyen olgu 10 yıldır da kolşisin kullanmaktaydı. Bu dönemde başlayan ishal kolşisine bağlanmış ancak ilaç kesilmesine rağmen şikayeti devam etmiş. Gaita tetkiklerinde görülen amip kistleri için tedaviler verilmiş fakat ishali kesilmemiş. İshal ve karın ağrısı sebebiyle birden fazla kolonoskopi ve intestinal biyopsi yapılan olgumuzda herhangi bir patoloji tespit edilmemiş. Akut batın tanısı ile 3 kez apendektomi yapılması planlanmış fakat şikayetlerinin geçmesi üzerine vazgeçilmiş. Alınan öyküden olgunun tekrarlayan laringeal ödem sebebiyle defalarca hayati tehlike atlattığı da öğrenildi. Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ bacakta sert ve hafif ağrılı geniş çaplı ödem mevcuttu (Resim 2).



Resim 1. Olgunun 7 yaşında iken geçirdiği anjioödem atağı



Resim 2. Olgunun sağ femoral bölgesinin ödemli görünümü

Olgu 2

Olgumuzun 50 yaşındaki annesi 6 yaşından beri devamlı oluşup sonra kaybolan şişliklerden ve şiddetli karın ağrısından yakınmaktaydı. İç hastalıkları bölümü tarafından FMF tanısıyla takip edilmekte ve 20 yıldır aralıklı olarak kolşisin kullanmaktaydı. Genellikle haftada bir olan şişlikler 2-3 günde geriliyor. Şiddetli karın ağrısı ile birlikte sıklıkla senkopun da eşlik ettiği ciddi hipotansif atakları oluyormuş.

Olgu 3

Olgumuzun 28 yaşındaki ablasının şişlikleri ve karın ağrısı 13 yaşında iken başlamış. Atak sıklığı daha az olan hastaya karın ağrısı sebebiyle apendektomi yapılmış, ancak apandisit gözlenmemiş. Klinik bulgularla FMF tanısı konularak kolşisin tedavisi başlanmış.

Olgumuzun diğer iki kardeşinde benzer bir öykü ve herhangi bir bulgu yoktu.

Laboratuvar testlerinde, olgumuzda C1 inhibitör: 0,05 (0,15-0,35), C4: 5,20 (15-50), annesinde C1 inhibitör: <0,03, C4: 3 mg/dl (15-48) ve ablasında C1 inhibitör: 0.06 (0,15-0,35), C4: 4 mg/dl (15-48) olarak bulundu.

Serum C1 inhibitör ve C4 düzeyleri çok düşük olarak tespit edilen olgumuza, annesine ve ablasına HA tanısı konuldu. Hastamıza 400 mg/g ve annesine 200 mg/g danazol kapsül başlandı. Anjioödem ataklarının tekrarlamaması üzerine 2. ayın sonunda olgunun danazol dozu 200 mg'a ve 6. ayın sonunda 100 mg'a azaltıldı. On birinci ayın sonunda şikayetlerinin tekrarlamaması üzerine danazol tedavisi sonlandırıldı. Annenin danazol dozu 6. ayda 100 mg'a düşürüldü, 11. ayın sonunda da şikayetlerinin tekrarlamaması üzerine tedavisi sona erdirildi. Danazol başlanan olgunun ve annesinin tedavinin başlangıcından itibaren anjioödem, karın ağrısı ve ishal şikayetleri hiç olmadı. Her iki olguda danazole bağlı kilo alımı ve saçlı deride yağlanma dışında yan etkiye rastlanmadı.

Tartışma

Hereditör anjioödem ilk defa 1888 yılında William Osler tarafından tanımlanmıştır. Hastalık plazma C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı, otozomal dominant kalıtım ile geçen nadir görülen bir hastalıktır^{1,2}.

Plazma C1 esteraz inhibitör eksikliğinin 11. kromozomun uzun kolunda lokalize olan C1 inhibitör geninde oluşan heterozigot defekte bağlı olduğu bildirilmiştir. Her iki cinste eşit görülen hastalığın görülme sıklığı 1/10000-1/150000'dir³. Anjioödemli olguların %1'inden azında HA tanımlanmıştır⁴.

C1 inhibitör, karaciğerde sentezlenen ve vasküler permeabilitenin artışı engelleyen alfa-globülin yapısında bir proteindir. C1 inhibitörün eksikliği veya fonksiyon görmemesi, anafilaktik, kemotaktik ve vazoaaktif peptidlerin yapımına, kallikrein artışına bağlı bradikinin gibi mediatörlerin salınım vasküler permeabilitenin artmasına ve sonuç olarak anjioödem tablosunun ortaya çıkmasına sebep olur^{5,6,7}.

Hastalık kadınlarda ve klinik bulguları erken yaşlarda başlayanlarda daha şiddetli seyretmektedir⁸.

Hereditör anjioödem C1 inhibitör gen mutasyonu gösteren iki klasik tipi (tip I ve tip II), ve faktör 12 gen mutasyonu gös-

teren X'e bağlı kalıtılan yeni tanımlanmış bir tipi (tip III) mevcuttur. Tip I HA'da (bütün hastaların %85'i) C1 inhibitör üretiminde azalma ve katabolizmasında artış mevcut iken, Tip II'de C1 inhibitör düzeyi normal veya yüksek fakat fonksiyonu bozuktur. Tip III de ise C1 inhibitör kalitatif ve kantitatif olarak normaldir ancak C1 inhibitör eksikliğinin klinik özellikleri mevcuttur^{5,9,10}.

Bütün HA tiplerinin kliniği ortaktır. Başağrısı, halsizlik ve gastrointestinal semptomların görüldüğü prodromal bir periyodun ardından klasik anjioödem oluştuğu bölgeler dışındaki alanlarda anjioödem tablosu oluşur. Lezyonlar ağrılı ve kaşıntısızdır. İntestinal mukozaya ödemi geçici obstrüksiyona ve akut batın ile karışan şiddetli karın ağrısına sebep olur. HA tanısı konmadan önce hastalar sıklıkla gereksiz appendektomi ve eksploratif laparotomi geçirmiş olurlar. Laringeal ödem hava yolu obstrüksiyonuna neden olarak hayatı tehdit edebilir^{4,7}. Antihistaminik ve kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen lezyonlar 2-3 gün içinde kendiliğinden iyileşir. Travma, oral kontraseptifler, viral enfeksiyonlar, emosyonel stres, cerrahi ve dental girişimler HA ataklarını tetikleyebilirler^{4,11}.

Tanıda ilk ipucu C4 düzeylerindeki düşüklüktür. C4 düşüklüğü, tedavi edilmemiş C1 inhibitör eksikliğinde %100 sensitiftir. C1 inhibitör eksikliğinden şüphelenilen bütün hastalarda C4 düzeyleri araştırılmalıdır. C4 düzeyi normal ise genellikle C1 inhibitör düzeyine bakmaya gerek yoktur. C1 inhibitör düzeyleri olguların %85'inde düşüktür. Fakat %15'inde ise normal seviyede olmasına rağmen, enzim fonksiyonel değildir. Ayrıca karın ağrısı olan olgularda radyolojik olarak barsak duvarı ödemi gösterilebilir. Histopatolojik incelemede lamina propriada sadece orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir⁷. Hereditör anjioödem ayrııcı tanısında akkiz C1 inhibitör eksikliği ile anjioödem düşünülmalıdır⁴.

Tedavide akut ataklarda C1 inhibitör infüzyonu kullanılırken, akut profilaksiste cerrahi girişimlerden önce C1 inhibitör konsantrasyonu, yokluğunda taze donmuş plazma ile atenuen androjenler ve antifibrinolitikler kullanılabilir. Uzun dönem profilaksiste ise danazol, stanazolol ve özellikle çocuklarda oxandrolone gibi anabolik androjenler tercih edilmektedir^{4,7,12}. Androjenlere bağlı kilo alımı, virilizasyon, menstruel düzensizlik, karaciğer fonksiyon bozukluğu, büyüme geriliği, lipid profilinde bozukluk görülebilir^{7,13}.

Daha az etkili olmakla birlikte ε-aminokaproik asit, traneksamik asit ve aprotinin gibi antifibrinolitik ajanlar da tedavide kullanılabilir^{14,15}.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ise, tekrarlayıcı, sebebi bilinmeyen ve kalıtımla aktarılan inflamatuvar bir hastalıktır. Akut ateş atakları ve peritonit ile karakterizedir. Genellikle 5-15 yaşları arasında başlar. Akut ataklar 24 saatten 48 saate kadar sürer ve genellikle ayda 1-2 kere oluşur. Hemen hemen bütün ataklarda ateş 39°-40°C ye kadar çıkar ve birlikte karın ağrısı mevcuttur¹⁶.

Bu yazıdaki aile bireylerine, ataklar halinde seyreden, 2-3 gün içinde kendiliğinden gerileyen şiddetli karın ağrısı ve bu bulgunun ailesel özellik göstermesi nedeniyle FMF tanısı konulmuştur. Fakat karın ağrısına eşlik eden deri bulguları hiçbir zaman dikkate alınmamıştır. Ayrıca FMF tanısı da laboratuvar bulgusu ile desteklenmemiştir. Biz, bu olgularda ataklar esnasında ateş yüksekliğine, tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve

sedimentasyon değerlerinde anormalliğe rastlamadık. Yapılan genetik araştırmada da FMF gen defekti görülmedi. Bunlara ek olarak olguların FMF tedavisinden de fayda görmemesi üzerine FMF tanısından uzaklaştık. Her iki hastalığın birlikte görülme olasılığını düşünerek literatürü inceledik ve böyle bir birliktelik bildirilmediğini gördük.

Sonuç olarak laboratuvar bulguları, aile hikayesi ve danazol tedavisinden cevap alınması üzerine olguların HA tanısı kesinleşmiştir. Bu yazının önemi ailenin uzun yıllar FMF tanısı ile izlenmiş ve yıllarca tedavi edilmeye çalışılmış olmasıdır. Tüm aile bireylerinin kolik tarzda karın ağrılarının olması bu tanıyı düşündürmüştür. Hatta bir aile bireyine apendektomi bile yapılmış olduğu anlaşılmaktadır. Halbuki olguların deri ve laboratuvar bulguları dikkate alınsa idi bu tanının yanlış olduğu kolaylıkla anlaşılabilirdi. Literatür bilgilerinden apandisit, pankreatit, kolesistit, intestinal obstrüksiyonlar ve porfiri gibi hastalıkların FMF'i taklit ettiği bilinmektedir. Hereditör anjioödem de bu ayrııcı tanılar arasında unutulmamalıdır. Hereditör anjioödem nadir görülmesi ve bu olguların yıllarca yanlış tanı ve tedavi ile izlenmesi nedeniyle sunulmasını uygun gördük.

Kaynaklar

1. Huang YT, Lin YZ, Wu HL et al: Hereditary angioedema: a family study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005;23:227-33.
2. Chagas Kde N, Arruk VG, Andrade ME et al: Therapeutic approach of hereditary angioedema. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:314-9.
3. Jimenez SN, Gomez VJ, Lopez TJ et al: Hereditary angioedema. a report of a case and literature review. *Rev Alerg Mex* 2006;53:34-41.
4. Falco OB, Plewig G, Wolff HH et al: *Dermatology*. 2nd. Berlin, Springer Verlag 2000;1595-608.
5. Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;343:1286-9.
6. Davis AE 3rd: The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:195-203.
7. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al: C1 inhibitor deficiency : consensus document. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2005;139:379-94.
8. Bork K, Meng G, Staubach P et al: Hereditary C new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
9. Gupta S, Yu F, Klaustermeyer WB: New-variant hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004;59:557-9.
10. Hermann G, Schneider L, Krieg T et al: Efficacy of danazol treatment with the new variant of hereditary angioedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004;150:155-77.
11. Bouillet L, Ponard D, Drouet C et al: Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003;206:106-9.
12. Church JA: Oxandrolone treatment of childhood hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
13. Szeplaki G, Varga L, Valentin S et al: Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:864-9.
14. Ritchie BC: Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:259-67.
15. Gönül M, Gül Ü, Külcü Çakmak S ve ark: Hereditör anjioödemli bir aile. *Türkiye Klinikleri* 2006;16:72-5.
16. Bulur M: Ailevi Akdeniz Ateşi. *Temel İç Hastalıkları*. Ed. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Ankara, Güneş Kitabevi, 1996;1586-8.