

# Two patients with different types of hereditary angioedema

 Muhammed Esad Siddik Özkars,<sup>1</sup>  Mehmet Yaşar Özkars,<sup>2</sup>  Ayşen Çetemen,<sup>2</sup>  Sevgi Akova,<sup>3</sup>  
 İdris Abdullah Yılmaz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Student Graduate 3, İstanbul Medeniyet University, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric Immunology and Allergy, Health Sciences University, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatric Emergency, Health Sciences University, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Health Sciences University, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare, life-threatening disease that can be diagnosed with a good history taking, careful physical examination, and several laboratory tests. Increasing awareness of this disease can ensure timely diagnosis and treatment. Therefore, we aimed to present two patients with different types of hereditary angioedema.

**Keywords:** Genetic; hereditary angioedema; laryngeal edema.

**Cite this article as:** Özkars MES, Özkars MY, Çetemen A, Akova S, Yılmaz İA. Two patients with different types of hereditary angioedema. Jour Umraniye Pediatr 2021;1(3):78–80.

## ORCID ID

M.E.S.Ö: 0000-0003-4355-6343; M.Y.X.: 0000-0003-1290-8318; A.Ç.: 0000-0001-6129-3554; S.A.: 0000-0003-3332-6771; İ.A.Y.: 0000-0003-4736-2415

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi 3., İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Received (Başvuru tarihi):** 03.01.2022 **Accepted (Kabul tarihi):** 08.02.2022 **Online (Online yayınlanma tarihi):** 08.04.2022

**Correspondence (İletişim):** Dr. Muhammed Esad Siddik Özkars. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

**Phone (Tel):** +90 535 777 88 35 **e-mail (e-posta):** mesozkars@gmail.com

© Copyright 2021 by İstanbul Provincial Directorate of Health - Available online at [www.umraniyepediatri.com](http://www.umraniyepediatri.com)

## Farklı tipte herediter anjiyoödem olan iki hasta

### ÖZET

Herediter anjiyoödem nadir görülen, hayatı tehdit eden ancak iyi bir öykü alımı, dikkatli bir fizik muayene ve birkaç laboratuvar testi ile tanısı konulabilen bir hastalıktır. Bu hastalıkta farkındalığın artırılması, tanı ve tedavinin zamanında yapılabilmesini sağlayabilir. Bu nedenle iki farklı tipteki herediter anjiyoödem hastalarımızı sunmayı planladık.

**Anahtar Kelimeler:** Genetik; herediter anjiyoödem; larengeal ödem.

### GİRİŞ

Herediter anjiyoödem (HAÖ), ekstremiteleri, yüzü, cinsel organları, bağırsak mukozasını etkileyebilen ve genellikle öngörülemeyen ağrılı şişlik ataklarıyla, larengeal ödemle kendini gösteren nadir bir hastalıktır (1). Üst hava yolu ödemleri ile (larengeal ödem) ölüme sebebiyet verebilir (2). HAÖ otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (3). C1 esteraz inhibitörünün azalması bradikinin artışına sebep olur (4). Bradikinin çok güçlü vazodilatör etkiye sahiptir. Kapiller geçirgenliği artırır, düz kaslarda kasılmaya sebep olur, ağrı reseptörlerini uyarır. HAÖ üç farklı tipte görülebilir. C1 esteraz inhibitör protein düzeyi düşüklüğü ile ortaya çıkan tipi HAÖ Tip 1 olarak adlandırılır. C1 esteraz protein inhibitör düzeyi normal olup fonksiyonel olarak yetersizlik bulunan durumlar HAÖ Tip 2 olarak adlandırılır. C1 esteraz inhibitör protein düzeyinin ve C1 esteraz protein fonksiyonunun normal düzeylerde olduğu ancak klinik olarak HAÖ bulguları olan durum HAÖ Tip 3 olarak adlandırılır (2). Larengeal semptomlar genellikle yaş ilerledikçe kendini gösterir. Üç yaş altı semptom görülmesi oldukça nadirdir (5). Ölümcül bir hastalık olabilmesine rağmen HAÖ tanısı, ilk semptom görülmesinden sonra ortalama 8,5 yıl gecikme ile konulmaktadır (6). Henüz tanısı konulamamış birçok hastada aile öyküsü, çocukluktan beri süregelen tekrarlayıcı cilt ve karın atakları bize doğru tanı hakkında bilgi sunabilmektedir (7). Ölümcül ataklar sıklıkla doğru tanı konulamamasının bir sonucu olarak etkili tedavinin gecikmesinden kaynaklanır (8). Literatürde yanlış tanı sonucu alerjik reaksiyon olarak değerlendirilen ve buna istinaden antihistaminik ve prednizolon tedavisi verilen ve larengeal ödeme bağlı eksitus olan hastalar mevcuttur (9). Ölümler etkili acil tedavinin gecikmesinden ve/veya etkili ilacın (konsantre C1 esteraz inhibitör proteini, ecallantide, icatibant) verilmemesinden kaynaklanmaktadır (10, 11). Farkındalığın artırılması tanı konulmasını kolaylaştırır ve böylece HAÖ hastalarında ölüm oranı azaltılabilir (12, 13). Kortikosteroidler, antihistaminler ve epinefrin; HAÖ ataklarının tedavisinde etkili değildir. Bu nedenle HAÖ'nün doğru teşhisi özellikle önemlidir (14). Tedavide C1 esteraz inhibitör konsantresi kullanımı larengeal ödemi başarılı bir şekilde düzeltir (8). Acil servislere ürtiker ve anjiyoödem şikayetiyle birçok hasta başvurmaktadır. Bu hastaların bir kısmının HAÖ olma ihtimali her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Aksi takdirde uygun tedavisi verilemeyen HAÖ hastalarında mortalite artmaktadır. HAÖ hastalığının önemine dikkati çekmek ve farkındalığı artırmak için iki farklı tipteki HAÖ hastamızı sunmayı planladık.

### OLGU SUNUMU

**Olgu 1** – Yedi yaşında erkek hasta, acil servisimize sol elde, sağ ve sol ayakta şişlikler olması nedeniyle başvurdu. Söz konusu şişliklerin kaşınmadığını ancak ağrıdığını ifade etmekteydi. Bu ağrılardan dolayı yürüyememekteydi. Hastanın muayenesinde bu şişlikler dışında herhangi bir patolojik durum saptanmadı. Şişliklere kızarıklık eşlik etmiyordu. Hastadan ve babasından alınan anamnezde daha önce de ara ara vücudun muhtelif yerlerinde birkaç gün süren sonra kendiliğinden iyileşen ağrılı şişlikler olduğu öğrenildi. Hastamızın babasının Tip 1 HAÖ tanısı ile tedavi olduğu da alınan anamnezde öğrenildi. Hastamızın şikayetlerinin artması ve solunum yollarını tutması ihtimaline karşı babasının icatibant ilacı hazırda bekletildi. Hastamızın yapılan tahlillerinde C4 düzeyi 7,33 mg/dL (normali 10–40 mg/dL), C1 esteraz protein düzeyi <4 mg/dL (normali 20–35 mg/dL) ve C1 esteraz protein aktivitesi %25 (normali %70–130) olarak bulundu. Bu tahliller, semptomlar ve hastadan alınan öykü neticesinde Tip 1 HAÖ tanısı konuldu (Tablo 1). Hastanın takibinde sekiz saat içinde tüm şikayetlerinin gerilediği, solunum sıkıntısının oluşmadığı görüldü. Hastamıza icatibant ilaç raporu hazırlandı. Hastalığı hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Kontrolde gelmek üzere takibe alındı.

**Olgu 2** – On altı yaşında erkek hasta, acil servisimize sol el bileğinde şişlik olması nedeniyle başvurdu. Söz konusu şişliğin kaşınmadığını ancak ağrıdığını ifade etmekteydi. Hastanın muayenesinde bu şişlik dışında herhangi bir patolojik durum saptanmadı. Şişliklere kızarıklık eşlik etmiyordu. Hastadan alınan anamnezde daha önce bacaklarında şişlikler olduğu öğrenildi. Bu şişliklere ilaveten hastamızda sık sık karın ağrılarının da olduğu öğrenildi. Karın ağrıları nedeniyle hastamız Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile kolşisin tedavisi almaktaydı. Hastamızın halasında ve babaannesinde benzer şişliklerin olduğu ve romatizma tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Hastanın el bileğindeki şişlik spontan olarak düzeldi. Hastamızın yapılan tahlillerinde C4 düzeyi 2,9 mg/dL (normali 10–40 mg/dL), C1 esteraz protein düzeyi 32 mg/dL (normali 20–35 mg/dL) ve C1 esteraz protein aktivitesi %17 (normali %70–130) olarak bulundu. Bu tahliller, semptomlar ve hastadan alınan öykü neticesinde Tip 2 HAÖ tanısı konuldu (Tablo 1). Hastamıza icatibant ilaç raporu hazırlandı. Hastalığı hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Kontrolde gelmek üzere takibe alındı. Taburculuktan 20 gün sonra hastamızın evde karın ağrıları oldu. Bir doz icatibant tedavisi ile karın ağrısı düzeldi. Hastamızın kolşisin tedavisi kesildi. HAÖ tanısı ile takibine devam edilmektedir.

Tablo 1. Olguların laboratuvar sonuçları ve HAÖ tipleri

	C4	C1 esteraz inhibitör protein düzeyi	C1 esteraz inhibitör protein aktivitesi	HAÖ tipi
Olgu 1	Düşük	Düşük	Düşük	HAÖ tip 1
Olgu 2	Düşük	Normal	Düşük	HAÖ tip 2

HAÖ: Herediter anjiyoödem.

## TARTIŞMA

HAÖ, William Osler tarafından ilk defa 1888 yılında tanımlanmıştır (15). Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen potansiyel olarak ölümcül olabildiğinden son derece önemlidir (16). Ataklar halinde ortaya çıkan anjiyoödem vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilir (ekstremiteler, yüz, dil, visseral organlar, mesane, üretra, omuz, kalça şişliği, plevral efüzyon) (5). Hastaların tanısı konulana kadar değişik şikayetlerle farklı poliklinikler ve acil servislere çok sayıda başvuru yapmaktadırlar. Başvurulan poliklinikler arasında cildiye, romatoloji, gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve ortopedi sayılabilir. Hastalar bazen karın ağrısı atakları sırasında apendektomi dahi olabilmektedir (17). Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan larenks ödemi, HAÖ'nün en korkulan komplikasyonudur ve atakların %1'inden daha azında görülür (5, 18). Olgularımızda larenks ödemi görülmemiştir.

Tanının konulabilmesi için hastalığın akla gelmesi gerekmektedir. İyi bir öykü alımı, dikkatli bir fizik muayene ve birkaç laboratuvar testi ile hastalığın tanısını koymak mümkündür. Tanısı konulan hastaların tedavisi günümüz şartlarında olasıdır. HAÖ tedavisinin en önemli parçası hasta ve ailesinin eğitimidir.

Bizim bu iki olguyu sunmaktaki amacımız nadir görülen, hayatı tehdit eden bu hastalıkta farkındalığı artırarak tanı ve tedavinin zamanında yapılabilmesini sağlamaktır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazarlık Katkıları:** Fikir – MYÖ; Tasarım – MESÖ; Denetleme – SA; Kaynaklar – MESÖ; Malzemeler – İAY; Analiz ve/veya Yorum – AÇ; Literatür Taraması – MESÖ; Yazıyı Yazan – MESÖ; Eleştirel İnceleme – MYÖ.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Authorship Contributions:** Concept – MYÖ; Design – MESÖ; Supervision – SA; Fundings – MESÖ; Materials – İAY; Analysis and/or interpretation – AÇ; Literature review – MESÖ; Writing – MESÖ; Critical review – MYÖ.

## KAYNAKLAR

- Jindal AK, Reshef A, Longhurst H; GEHM workgroup (Global Equity in HAE Management). Mitigating disparity in health-care resources between countries for management of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61:84–97.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The international/canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72.
- Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Porebski G, Kwitniewski M, Reshef A. Biomarkers in hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;60:404–15.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: A current state-of-the-art review, VII: Canadian hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S30–40.
- Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:29.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206–15.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349–54.
- Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161:714–8.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:692–7.
- Xu YY, Zhi YX, Liu RL, Craig T, Zhang HY. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:539–44.e1.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580–93.
- Ohela K. Hereditary angioneurotic oedema in Finland. Clinical, immunological and genealogical studies. *Acta Med Scand* 1977;201:415–27.
- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: A practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med* 2017;10:15.
- Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362–7.
- Kuş S, Yücelten D. Hereditary angioedema: Report of three cases and approach to diagnosis and management. *Türk Dermatoloji Derg* 2009;3:43–6.
- Özçeker D, Tamay Z, Çitak A, Bulut M, Güler N. Çocuklarda karın ağrısının nadir bir nedeni: Herediter anjiyoödem. *Haseki Tıp Bülteni* 2015;53:98–100.
- Frank MM. Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653–68.