

Bir Olgu Nedeniyle Herediter Anjioödem

**Dr. Ahmet ULUDAĞ (1), Dr. Müjdat Batur CANÖZ (2), Dr. Füsün ERDENEN (3),
Dr. Bülent ÇAĞLAR (2), Dr. Cüneyt MÜDERİSOĞLU (3)**

ÖZET

Hereditör anjioödem; deri altı dokusunu, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi de tutan nadir otozomal dominant bir hastalıktır. C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Hereditör anjioödem, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, otoimmün tiroidit ve glomerülonefrit gibi otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Bu hastalık küçük travmalar, stresler, infeksiyonlar ve ani ısı değişiklikleri ile ortaya çıkabilir. Geç tanı konulmuş ve nadir bir hastalık olması nedeniyle vaka ilginç bulunup sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hereditör anjioödem, C1 Esteraz inhibitörü

SUMMARY

Hereditary Angioedema: A Case Report

Hereditary angioedema is an rare autosomal dominant disease which affects respiratory, gastrointestinal and subcutaneous tissues. This condition is due to an inherited deficiency of C1 esterase inhibitor. Hereditary angioedema can be associated with autoimmune disease such as, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis and glomerulonephritis. It may also occur with infections, trauma, stress and the changes of the temperature. Our case seems to be interesting because the disease is rare and had been diagnosed in a late age.

Key Words: Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor

VAKA

21 yaşında bayan hasta, 2 gündür yüzünde şişlikler ile başvurdu. 10 yıldır daha sık yüzünde olmak üzere vücudunun muhtelif yerlerinde şişlikler oluyormuş. Şişlikleri küçük travmalar ile artan hasta, iki yıl önce tükürüğünü yutamayacak hale gelmesi ve nefes darlığı ile başvurduğunda doktorlar tarafından alerjik olduğu söylenmiş.

Fizik muayenesinde yüzünde, özellikle de dudak çevresinde şişlikleri dışında herhangi bir özellik tespit edilmedi. Kan sayımı, idrar ve biyokimyasal incelemeleri normaldi. C3: 68.90 mg/dl (N: 101-186), C4: 2.74 mg/dl (N: 16-47), C1 esteraz inhibitörü 2.85 mg/dl (N: 29-36) bulundu.

Hastaya hereditör anjioödem tanısı konulup Danazol 200 mg (2x1) oral başlandı. Semptomları düzelen hasta

halen poliklinikten izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kalıtsal anjioödem, lokalize subkutan veya submukozal ödemin nükseden ataklarıyla ayırt edilen bir bozukluktur. Otozomal dominant olarak kalıtsal geçer ve C1 inhibitör eksikliğinden kaynaklanır.

Hereditör anjioödemli (HAE) hastaların yaklaşık %85'i mutlak C1 inhibitör (tip1 HAE) eksikliğine sahipken, geri kalanlarda ise disfonksiyonel bir C1 inhibitör protein sentezlenmesi görülür (1). Bazı istisnalarla birlikte pozitif bir aile hikayesi kuraldır. Ödem tipik olarak tek taraflı, endüre; kaşıntılı olmaktan ziyade ağrılıdır ve ürtiker ödeme eşlik etmez. Ataklar sıklıkla travma ya da viral hastalıklarla başlar ve duygusal stresle alevlenir. Gastrointestinal sistem sıklıkla bulantı, kusma, kolik ve hatta intestinal obstrüksiyon belirtileriyle olaya katılır. Bu durum ölümcül üst havayolu obstrüksiyonuna neden olabilir(2). Hereditör anjioödem akut ödematöz abdominal atakları, cerrahi bir acili taklit edebilir. Diagnostik ipuçları, asit ve ödematöz atak esnasında ultrasonla görülebilir; hepatik strüktür anormalliklerini içerir(3).

Yapılan çalışmalarda edinilmiş anjioödem durumunda C1 inhibitöre karşı poliklonal oto antikorlar tespit edilmiştir. Edinilmiş C1 inhibitör (C1INH) eksikliği, enzim karşı gelişen antikorlarla ortaya çıkan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Edinilmiş anjioödemli bir hastada C1INH'e karşı gelişen antikorların özellikleri tarif edilmiştir. ELİSA ile ölçülen bu antikorlar, İgM ve İgG tipindedir. Her iki antikor da kappa ve lambda zincirlere sahiptir. Monoklonal bileşen tespit edilmez. C1INH eksikliğinden kaynaklanan bir anjioödem vakasında, C1INH'nin aktif merkezine karşı hem İgG, hem de İgM tipi antikorlar saptanmıştır(4).

Anjionörotik ödem, anjiotensin konvertent enzim (ACE) inhibitörlerinin nadir yan etkilerinden biridir. İnsidansı % 0.1-0.2 civarındadır. Anjioödem en yaygın olarak tedavinin ilk dört haftasında gelişir. Ancak birkaç ay hatta yıldan sonra da gözlenebilir. Ödem gecikmiş tipte ise ve ilaç kesilmeden ataklar kendiliğinden kaybolabileceğinden tanımak zor olabilir.

C1 İNH eksikliğine bağlı anjionörotik ödem, tedavi esnasında kötüleşmeye eğilimlidir ve gelişebilecek üst solunum yolu obstrüksiyonu ölümcül olabilir. Etkilenmiş bölgeler yüz, dudaklar, dil ve üst solunum yoludur. Ödem yanlış tanı konabilecek şekilde karın ağrısı ve diyare ile gastrointestinal sistemde de gelişebilir.

Patogenetik faktörler halen araştırılmaktadır. Artmış bradikinin seviyesi en önemli faktör olarak gözükmektedir. Bir çalışmada anjionörotik ödemli 248 hasta dermatoloji servisinde Ocak 1997-Aralık 2000 tarihleri arasında tedavi edilmiştir. Bu anjionörotik ödemli hastalardan 44'ünde ACE inhibitörü kullanma öyküsü olup 16 sında bu ilaçtan kaynaklanan anjioödemden şüphelenilmiş; tedavi ve ilacın kesilmesinden sonra tüm hastalar semptomsuz hale gelmiştir (5). ACE inhibitörü ile tedavi gören hastaların % 0.1-2 sinde anjionörotik ödem görülür. Bu yan etki sıklıkla ilk ay içinde görülmekle birlikte aylar hatta yıllar sonra da ortaya çıkabilir. ACE, bradikinin bozulmasını sağlayan kinase 2 nin potent bir inhibitörüdür. Bradikininin artması, prostaglandin E2, vasküler permeabilite ve interstisyel sıvı artışıyla ve vazodilatasyonla sonuçlanır. Anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ise bradikinin seviyesini artırmazlar. ACE inhibitör tedavisinin bir komplikasyonu olarak anjioödem açıkça fark edilemeyebilir. Bu komplikasyon ARB'lerle daha az gözlenir. Enalapril'e bağlı anjioödem gelişmiş bir hastada losartanla ilgili anjioödem de rapor edilmiştir. ARB tedavisi altındaki hastaların hemen hemen yarısında ACE inhibitörü tedavisi alırken anjioödem geliştirmiştir. Bu nedenle klinisyenler ACE inhibitörlerine sekonder anjioödem hikayesi olan hastalara ARB'leri kullanırken dikkatli olmalıdırlar (6).

Oral kontraseptifler kalıtsal anjioödem ataklarını hızlandırabilir. Bir çalışmada oral kontraseptif kullanımıyla başlayan ve ilacın kesilmesiyle kaybolan dudak, el, larenks ve karın şişmesi rapor edilmiştir. Tüm kadınlarda serum C4 ve C1 inhibitör antijen seviyeleri

normal olmakla birlikte düşük C1 inhibitör aktivitesi tespit edilmiştir. Oral kontraseptiflerin kesilmesiyle ödemler gerileyip C1 inhibitör işlevi normalleşmiştir (7). Bir başka kapsamlı medikal çalışmada tekrarlayan anjioödemli kadınlar (n=516) değerlendirilmeye alındı. Standart kriterler kullanılarak anjioödem tipine göre sınıflandırıldılar. 516 kadından 228'i (%44) oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi almıştı. Bunların 103'ünde (%45) ürtiker ile birlikte anjioödem mevcuttu. 50' si (%22) idiyopatik anjioödemli, 39' u (%17) kalıtsal anjioödem tip 3, 32' si (%14) kalıtsal anjioödem tip 1 ve 4 ü (%2) ACE inhibitörlerinden kaynaklanan anjioödemliydi. Oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi 46 kadında (%20) anjioödem ataklarına yol açtı. Sonuç olarak oral kontraseptiflerin ya da hormon replasman tedavisinin kalıtsal veya idiyopatik anjioödemli hastalarda semptomlara sebep olabileceği ya da şiddetlendirebileceği belirlenmiştir (8).

4 yıldan fazla süreli bir izlemde, C1 inhibitör yetmezliğinden şüphelenilen 907 hastanın C4 ve C1 inhibitör düzeyleri ve fonksiyonları değerlendirildi. C4 düzeyi ve C1 inhibitör fonksiyonunun düşüklüğü C1 inhibitör yetersizliği için %98 spesifite ve %96 negatif prediktif değere sahip bulunmuştur. Tedavi edilmemiş C1 inhibitör yetersizliği olan tüm hastalar düşük C4 değerine sahipti. C1 inhibitör yetersizliğinin tanısı için hastaların, C4 ve fonksiyonel C1 inhibitörü açısından değerlendirilmesi gerekir. C4 normale C1 inhibitör analizine gerek yoktur (9).

Bu hastalık küçük travmalar, stresler, infeksiyonlar ve ani ısı değişiklikleri ile ortaya çıkabilir. Atak sırasında intravenöz sıvılar ve gerekirse analjezikler verilebilir. Adrenalin sıklıkla etkisiz olmakla birlikte ciddi vakalarda uygulanabilir. Antihistaminik ve steroidlerin yararı yoktur. Üst solunum yolu obstrüksiyonu gelişirse trakeostomi yapılmalıdır. Cerrahi girişim gibi atağı presipite edebilecek bir müdahale öncesi işlemde birgün önce 2 ünite taze donmuş plazma uygulanmalıdır. Bazen plazma infüzyonu kompleman komponentlerinin aktivasyonuna yol açabilir Tranexamic asit (Transamin 250mg kapsül veya ampulleri vardır) 2 saatte bir 1 gr oral verilip günde 4 grama çıkılabilir. Günde 3-4 kez 1-2 kapsül verilebilir. Ampul şekli 2-10 mg dozda damar içine 5 dakikada verilebilir. Profilaksi için günde toplam 1 gr 2 dozda uygulanabilir. A protonin (Trasyol) 500.000 ünitelik flakonlar halindedir. Başlangıçta 500.000 - 1.000.000 ünite dakikada 5 ml verilecek şekilde damar içine uygulanır. Daha sonra 4 saatte bir 200.000; ardından 100.000 ünite veya 6 saatte bir 100.000 ünite verilebilir. İzole C1INH proteini atak sırasında 500 ünite 10 ml dilüent ile dilüe edilerek en az 2 flakon dozda damar içine verilebilir.

Stanazolol ve danazol halen profilaksi için kullanılan en uygun ilaçlardır. Stanazolol erkeklerde, danazol kadınlarda tercih edilmelidir. 200 mg günde 1-3 kez kullanılır. Kontrol sağlandıktan sonra günde 50 mg'a

kadar inilebilir (10). Androjenik etkisi azaltılmış bir ilaç olan Danazol, kalıtsal C1 inhibitör yetersizliği olan hastalarda kısmen biyokimyasal bozukluğu düzelterek anjioödemini önleyebilir. Klinik etkinliği C1INH plazma seviyelerinin artışından bağımsız olup mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Günde 400 mg Danazol kullanmış 2 hastadaki C1 INH RNA'nın ölçümü; tedavi sonunda öncesine oranla, %15 ve %21 artış göstermiştir. Herediter anjioödem hastaları ve kontrolleri gruplar olarak analiz edildiğinde, tedavi edilmemiş ve asemptomatik hastaların C1 INH mRNA seviyelerinin kontrollardan ve minimal etkili dozda Danazol kullananlardan anlamlı olarak düşük bulunduğu görülmüştür. Son 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm bunlar gösteriyor ki Danazolun minimal efektif dozu herediter anjioödem hastalarının mono nükleer hücrelerindeki C1INH mRNA ekspresyonunu, enzimin plazma düzeylerinde artışa neden olmaksızın, yükseltebilmektedir (11).

Dermatology. 2003; 206(2); 106-9.

8. **Bork K, Fischer B, Dewald G.** Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003; 114 (4); 294-8.
9. **Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF.** A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55(2):145-7.
10. **Fineman SM. Urticaria and angioedema.** In: Lawlor GJ, Fischer TJ Eds. *Manual of Allergy and Immunology.* Boston-Toronto: Little Brown and Company. 1988: 214-24.
11. **Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M.** Increased expression of C1- inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett* 2003 1; 86(3): 271-6.

KAYNAKLAR

1. **Freiberger T, Kolarova L, Mejstrik P, Vyskocilova M, Kuklinek P, Litzman J.** Five novel mutations in the C1 inhibitor gene (C1 INH) leading to a premature stop codon in patients with type 1 hereditary angioedema. *Hum Mutat* 2002; 19 (4) : 461.
2. **Immunology; Allergic Disorders.** In: Beers MH, Berkow R. Eds. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 17.Edition. Merck Research Laboratories, New Jersey 1999;p:1056.
3. **Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karadi I, Visy B, Varga L.** Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr.* 2002; 91(8): 971-4
4. **Ponce IM, Caballero T, Reche M, Piteiro AB, Lopez-Serrano MC, Fontan G, Lopez-Trascasa M.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(6): 632-7.
5. **Eros N, Karolyi Z, Kozma L.** Angioneurotic edema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Orv Hetil* 2001 9;142(49): 2731-5.
6. **Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA.** Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(9): 1173-5.
7. **Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C.** Angioedema and oral contraception.