

Bir Olgu Nedeniyle Herediter Anjioödem

Ahmet ULUDAĞ (1), Bülent ÇAĞLAR (3), Füsun ERDENEN (2), Hayri POLAT (5), Müjdat CANÖZ (1), Savaş TUNA (3), Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (4)

ÖZET

Hereditör anjioödem deri altı dokusunu, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi tutan nadir otozomal dominant bir hastalıktır. C1 estera z inhibitör eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Hereditör anjioödem, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, otoimmun tiroidit ve glomerulonefrit gibi otoimmun 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 İnhibitörü

SUMMARY

Hereditary angioedema is an extremely rare autosomal dominant disease that can attack 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. This illness may occur with infections trauma, stress and the changes of the temperature. Our case seems to be interesting because the disease is rare but found in a late age.

Key Words: Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor.

GİRİŞ

21 yaşında bayan hasta 10 yıldır vücudunun muhtelif yerlerinde (en sık yüzde) iki gündür de yüzünde şişlik şikayetleri ile başvurdu. Şişlikleri küçük travmalar ile artan hasta, iki yıl önce tükürüğünü yutamayacak şekilde gelmiş ve nefes darlığı ile başvurduğu doktorlar tarafından alerjik olduğu söylenmiş. Fizik muayenesinde yüzünde özellikle de dudak çevresinde şişlikleri mevcuttu. Sistem muayenelerinde herhangi bir özellik tespit edilmedi. Tam kansayımı, tam idrar tahlili ve biyokimyasal incelemeleri normaldi. C3:68.90 mg/dl (101-186), C4:2.74 gm/dl (16-47), C1 estera z inhibitörü 2.85 mg/dl (29-36) bulundu. Hastaya hereditör anjioödem tanısı konulup danazol başlandı. Semptomları kaybolan hasta halen poliklinikten izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kalıtısal anjioödem, lokalize subkutan veya submuko-

zal ödemin nükseden ataklarıyla ayırt edilen bir bozuktur. Otomozal dominant tarzda kalıtsal geçer ve C1 inhibitör eksikliğinden kaynaklanır. Hereditör anjioödem (HAE) çoğu hasta kati C1 inhibitör (tip1HAE) eksikliğine sahiptirler. Diėer taraftan geri kalanlar (%15) disfonksiyonel bir C1 inhibitör protein sentezlerler. (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 yada 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 ödematoz abdominal atakları, cerrahi bir acili yeti taklid edebilir. Bu durum 14 yaşında Hereditör anjioödemli erkek bir hastanın bu tip klinik bulgularla kabul edilmesiyle örneklendirilmiştir. Diagnostik ipuçları, asit ve ödematoz atak esnasında ultrasonla görülebilir hepatik strüktür anormalliklerini içerir. Uygun tedavinin önemi vurgulanır. (3) Yapılan çalışmalarda edinilmiş anjioödem durumunda C1 inhibitöre karşıpoliklonal otoantikorlar tespit edilmiştir. C1 inhibitör (C1INH) eksikli-

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniėi Asistan Dr. (1), 4. Dahiliye Klinik Şefi (2), 4. Dahiliye Kliniėi Uzman Dr. (3), 1. Dahiliye Klinik Şefi (4), SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı (5)

nin neden olabileceği anjioödem, C1 inhibitöre karşı gelişen antikörlerle ortaya çıkan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Edinilmiş anjioödemli bir hastada C1INH'e karşı gelişen antikörlerin özellikleri tarif edilmiştir. C1INH'a karşı gelişen antikörler, enzimle bağlantılı immünoadsorbent / immüno emici tahlille ölçüldü. İgM ve ekseriyette C1INH İgG antikörler teşhis edildi. Her iki antikorda kappa ve lambda zincirlere sahipti. Monoklonal bileşen tespit edilmedi. C1INH eksikliğinden kaynaklanan bir anjioödem vakası, C1INH'a karşı oluşan poliklonal antikörlerin varlığından kaynaklanabileceği bulundu (4). Anjionörotik ödem anjiotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörlerinin en yaygın olarak tedavinin ilk dört haftasında gelişir. Ancak birkaç ay hatta yıldan sonrada gözlenebilir. Ödem gecikmiş tipteyse ve ilacın kesilmesi olmadan ataklar spontane olarak kaybolabileceğinden dolayı tanımak zor olabilir. Anjionörotik ödem tedavi esnasında kötüleşmeye eğilimlidir ve sonuç itibarıyla üst solunum yolunun tıkanması ölümcül olabilir. Etkilenmiş bölgeler yüz, dudaklar, dil, üst solunum yoludur. Ödem yanlış diağnoz edilebilecek olan karın ağrısı ve diyare ile gastrointestinal yolda da gelişebilir. Patomekanizmanın immünolojikten ziyade biyokimyasal olduğu düşünülür. Patogenetik faktörler bugünlerde araştırma halindedir, ancak artmış bradykinin seviyesi en önemli faktör olarak gözükmektedir. Yazarlar anjionörotik ödemli 248 hastayı dermatoloji departmanında Ocak 97 - Aralık 2000 tarihleri arasında tedavi ettiler. 44 hasta ace inhibitörü aldı ve 16 hastadan bu ilaçtan kaynaklanan anjioödemden rahatsızmış gibi şüphelenildi. Yeterli tedavi ve şüphelenilen ilacın kesilmesinden sonra tüm hastalar semptomsuz kaldı (5). ACE, bradykinin seviyelerindeki artış, artmış prostoglandin E2 sentezi, vasodilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve artmış interstisyel sıvıyla sonuçlanır. Bunun aksine, anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) bradykinin seviyelerini arttırmazlar. ACE inhibitör tedavisinin bir komplikasyonu olarak anjioödem açıkça fark edilemez. Bu komplikasyon ARB'lerle daha az fark edilir. Enalapril (bir ACE inhibitörü) sekonder anjioödem tecrübe etmiş bir hastada losartanla (bir ARB) ilgili anjioödem rapor edildi. ARB'yle alakalı hastaların hemen hemen yarısında ACE inhibitörü tedavisi alırken anjioödem geliştirmişti. Klinisyenler ACE inhibitörlerine sekonder anjioödem hikayesi olan hastalara ARB'leri kullanırken dikkatli olmalıydılar (6). Oral kontraseptifler kalıtsal anjioödem ataklarını hızlandırabilir. Oral kontrasepsiyon kullanımıyla başlayan ve hapın durdurulmasıyla kaybolan anjionörotik ödemli hastalar incelenmeye alındı. Kontrasepsiyona başladıktan sonra, iki yıl esnasında ya da sonra hastalarda semptomlar gelişti. Hastalar; dudaklar, eller, larenks ve karın şişmesini rapor ettiler. Tüm kadınlar normal serum C4 ve C1 inhibitör antijen seviyelerine sahiptiler. Ancak immünoblotta işaretli protein bölünmesi ile, düşürülmüş C1 inhibitör işlevi normalleşti (7). Tekrarlayan anjioö-

demli kadınlar (n=516) kapsamlı bir medikal değerlendirilmeye alındı. Daha sonra standart kriterler kullanılarak anjioödem tipine göre sınıflandırıldılar. 516 kadından 228'i (%44) oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi almıştı. Bunları 103'ü (%45) ürtiker ile alakalı anjioödemliydi, 50'si (%22) idiyopatik anjioödemliydi, 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 kalıtsal veya idiyopatik anjioödemli hastalarda septomlara ya sebep olabilir ya da şiddetlendirebilir (8).

TANI

4 yıllık bir dönemin üzerinde, C1 inhibitör yetmezliğinden şüphelenilen 907 hastadan 1144 örnek analiz için alındı. Analizler C4 ve C1 inhibitörleri (fonksiyonel ve immunokimyasal) için yapıldı. Düşük bir C4 ve düşük C1 inhibitör fonksiyon kombinasyonu bu populasyonda C1 inhibitör yetersizliği için %98 spesifiteye ve %96 negatif prediktif değere sahiptir ve bu sebeple çok etkili izlemedir. Tedavi edilmemiş C1 inhibitör yetersizliği olan tüm hastalar düşük C4 değerine sahipti. C1 inhibitör yetersizliğinin tanısı için dikkate alınan tüm hastalar. C4 ve fonksiyonel C1 inhibitör ün her ikisi içinde ölçmek için serum incelenmesine alınmalıydılar. Sunumda birisi normalse, bu esansiyel olarak C1 inhibitör yetersizliği tanısını içermez. C4 normalse, C1 inhibitör analizine devam etmeye gerek yoktur (9).

PROFİLAKSİ VE TEDAVİ

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 steroitlerin yararı yoktur. Üst solunum yolu obstrüksiyonu gelişirse trakeostomi yapılmalıdır. Taze dondurulmuş plazma (bazen plazma infüzyonu kompleman komponentlerinin aktivasyonuna yol açabilir) cerrahi bir girişim gibi atağı presipite edebilecek bir müdahale öncesi işlemden birgün önce 2 ünite uygulanmalıdır. 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 verilir. Aprotinin (Trasyolol) 500000 ünitelik flakonlar halindedir. Başlangıçta 500000 - 1000000 ünite dakikada 5 ml verilecek şekilde damar içine uygulanır. Daha sonra 4 saatte bir 200000, sonra 100000 ünite veya 6 saatte bir 100000 ünite verilebilir. İzole C1INH protein atak sırasında 500 ünite 10 ml dilüent ile dilüe edilerek en az 2 flakon dozda damar içine verilebilir. Sta-

nazolol ve danazol halen profilaksi için kullanılan en uygun dorglardır. Stanazolol erkeklerde, danazol kadınlarda tercih edilmelidir. 200 mg günde 1-3 kez kullanılır. Kontrol sağlandıktan sonra günde 50 mg'a kadar inilebilir (10). İnceltilmiş androjen Danazol, kalıtsal olarak alınmış C1 inhibitör yetersizliği olan hastalarda kısmen biyokimyasal bozukluğu döndürebilir ve anjioödem önleyebilir. Klinik etkinliği C1INH plazma seviyelerinin önemli artışından bağımsız olmasına rağmen mekanizması bilinmez olarak kalmaktadır. Günde 400 mg danazolun bir ay önce ve sonrasındaki 2 hastadaki C1 iNH RNA'nın ölçümü tedavi sonrası sırasıyla %15 ve %21 artış gösterdi. Hereditör anjioödem hastaları ve kontrolleri gruplar olarak analiz edildiğinde, tedavi edilmemiş ve asemptomatik hastaların C1 İNH mRNA seviyeleri (medyan %73, aralık 65-78), kontrollerle kıyaslandığında (medyan %91, aralık 87-121) ve danazol kullanan hastalarla kıyaslandığında (medyan %91, aralık 82-96) önemli ölçüde daha düşüktür. (p=0.001); son 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim verilerimiz gösteriyor ki danazolun minimal efektif dozu hereditör anjioödem hastalarının mono nükleer hücrelerindeki C1İNH mRNA'nın boşaltılmasını (expression) C1İNH plazma önemli bir artışının yokluğunda dahi arttırır (11).

KAYNAKLAR

- 1- Freiberg T, Kolarova L, Mejstrik P, Kuklinek P, Litzman J. HUM MUTAT: 2002 Apr;19(4):431
- 2- The Merck manual of Diagnosis Terapy 17. Edition 2002:1056
- 3- Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karadi I, Vısy B, Varga L. Acta Pediatr 2002;91(8):971-4
- 4- Ponce IM, Labellero T, Reche M, Piteiro AB, Serrano ML, Fontan G, Lopez-Trascasa M. Ann Allergy Astma İmmunology 2002 Jun; 88(6):632-7.
- 5- Eros X, Karolyi Z, Kozma L. Orv Hetil 2001 Dec 9;42(49):2731-5
- 6- Abdi R, Dong M, Lee C, Ntosak A. Pharmacotherapy 2002 Sep;22(9)
- 7- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Julien D, Masot C. Dermatology 2003;206(2):106-9
- 8- Bork K, Fischer B, Dewald G. Am. J Med 2003;114 (4):294-8.
- 9- Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. J. Glin Pathology 2002 Feb;55(2): 145-7
- 10- Manuel of Allergy and Immunology 1988: 222-3.
- 11- Papalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Immunology Leet 2003 May 1;86(3)