

# Yineleyen Anjiyoödemin Ender Nedeni: Hereditör Anjiyoödem

Deniz ÖZÇEKER\*, Zeynep TAMAY\*, Nermin GÜLER\*

*Yineleyen Anjiyoödemin Ender Nedeni: Hereditör Anjiyoödem*

Hereditör anjiyoödem (HA); yineleyen anjiyoödem atakları ile seyreden C1 inhibitör eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Her iki cinste de eşit oranda görülen hastalığın prevalansının 50.000 ila 100.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Anjiyoödem en sık ekstremiteler, orofarinkste ve visseral organlarda görülür. Hastalığın 3 tipi tanımlanmıştır. En sık görülen Tip 1 HA'dir; hastaların %80-85'ini kapsar ve C1 inhibitör düzeyi düşük ve fonksiyonu bozuktur. HA Tip 2'de ise C1 inhibitör düzeyi normal veya artmış iken, fonksiyonu bozuktur. Son yıllarda, özellikle gebelerde ve östrojen tedavisi almakta olan kadınlarda Tip 3 HA tanımlanmıştır. Burada yineleyen anjiyoödem ve karın ağrısı ile gelen ve HA Tip 2 tanısı konulan 6 yaşında bir erkek çocuğu sunulmuştur. HA tanısından şüphelenildiğinde, C1INH düzeyi normal bulunduğu C1INH fonksiyonunun da ölçülmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** C1 esterase, çocuk, hereditör anjiyoödem

Çocuk Dergisi 2013; 13(4):167-170

*Hereditary Angioedema: A Rare Cause of Recurrent Angioedema*

Hereditary angioedema (HA) is a rare, autosomal-dominant genetic disorder presenting with recurrent attacks of angioedema which develop secondary deficiency of C1 inhibitors or related dysfunction. Men and women are equally affected. The prevalence of HA is predicted to be 1 per 50,000 to 150,000 in the general population. The most commonly involved organs include the extremities, face, neck, upper respiratory tract, genital region and the gastrointestinal tract. There are 3 types of HAE. Type I HA is defined by low plasma levels of a normal C1-INH protein. Type II HA is characterized by the presence of normal or elevated levels of a dysfunctional C1-INH. Type III HA has been recently identified as an estrogen-dependent inherited form of angioedema occurring mainly in women. Herein, a 6-year-old boy who presented with recurrent episodes of angioedema and abdominal pain and diagnosed with type II HA is reported. It is important to highlight the measurement of C1INH function in patients with suspect but with normal C1INH levels.

**Key words:** C1 esterase, child, hereditary angioedema

J Child 2013; 13(4):167-170

## GİRİŞ

Hereditör anjiyoödem (HA); yineleyen anjiyoödem atakları ile seyreden C1 inhibitör eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Her iki cinste de eşit oranda görülen hastalığın prevalansının 50.000 ila 100.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Anjiyoödem vakalarının yaklaşık olarak % 2'sinden sorumludur<sup>(1)</sup>. Anjiyoödem en sık ekstremiteler, orofarinkste ve visseral organlarda görülür. İntestinal mukozada ödem geçici tıkanıklığa ve akut batın ile

karışabilen şiddetli karın ağrılarının neden olabilir. Hastalığın 3 tipi tanımlanmıştır. En sık görülen Tip 1 HA'dir; hastaların %80-85'ini kapsar ve C1 inhibitör düzeyi düşük ve fonksiyonu bozuktur. Son yıllarda, özellikle gebelerde ve östrojen tedavisi almakta olan kadınlarda Tip 3 HA tanımlanmıştır. Hastaların %15-20'si ise Tip 2 HA'dir. Bu tipte üretilen C1 inhibitör işlevsizdir; bu yüzden C1 inhibitör düzeyi normal veya yüksektir ancak fonksiyonu bozuktur.<sup>(2,3)</sup>. Burada anjiyoödem ve karın ağrısı atakları ile gelen ve HA Tip 2 tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

## VAKA

Altı yaşında erkek çocuğunun, son iki ayda iki kez yüzünde şişlik yakınması olmuştu. İlk kez 2 ay önce yüzde, özellikle göz ve alın bölgesinde şişlik ve karın ağrısı yakınması olan hasta başvurduğu merkezde prednisolon intramusküler yapılarak gönderilmiş,

**Alındığı tarih:** 05.01.2015

**Kabul tarihi:** 23.01.2015

\* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Deniz Özçeker, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

**e-posta:** denizozceker@gmail.com

ancak hastanın yakınmaları devam etmiş, üç gün sonra kendiliğinden geçmişti. Bir hafta önce yine gözlerinde 3 gün süren şişlik olup, evde kendiliğinden gerileyince ileri tetkik amacı ile alerji polikliniğine getirildi. Her iki atağında da yakınmalarına döküntü ve nefes darlığının eşlik etmediği öğrenildi. Özgeçmişinde çocukluk çağı aşuları zamanında yapılmıştı. Aile öyküsünden anne ve anneannesinde HA olduğu ve onlarda da zaman zaman kol ve bacaklarda şişme olduğu öğrenildi. Hastanın başvuru fizik muayenesi normaldi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 12,200/m<sup>3</sup>, Hb: 13.0 gr/dL, trombosit: 383,000/m<sup>3</sup>, eozinofil: 160 103/μL idi; serum total IgE: 21.7 IU/mL ölçüldü. Serum C4 düzeyi 3.0 mg/dL (10-40 mg/dL) ve C1 inhibitör düzeyi 35.2 mg/dL (24-40 mg/dL) saptandı. Hastanın aile öykünün olması, anjiyoödemnin kortikosteroide yanıt vermemesi ve C4 düzeyinin düşük olması nedeni ile ön planda HA düşünüldü. Gönderilen C1 esterase aktivitesi %31, kontrolünde ise %22 (%70-130) idi. Hastaya HA Tip 2 tanısı konularak C1 inhibitör konsantrisi reçete edilerek takibe alındı.

## TARTIŞMA

Herediter anjiyoödem ilk defa 1888 yılında William Osler tarafından tanımlanmıştır (4). C1 INH, klasik kompleman sisteminin başlangıç proteinlerini düzenleyen fonksiyonel ya da kantitatif bir komplemandır. HA, C1 komponent inhibitörü (C1 INH) eksikliğiyle karakterize, ender görülen otozomal dominant (OD) karakterli kalıtsal bir hastalıktır (5-7). Diğer OD hastalıklarda olduğu gibi vakaların %75'inde aile öyküsü bulunur ve cinsiyet farkı gözetmez. Vakamızda da aile öyküsü pozitif; annesi ve anneannesinde HA tanısı mevcuttu.

C1 inhibitör serin ailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür (8). Bu protein 11. kromozomda kodlanır ve başlıca karaciğerde üretilir. C1 inhibitörün tam eksikliği bildirilmemiş olsa da, tek bir alleldeki mutasyon C1 inhibitör geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olabilir (9). C1 inhibitörün eksikliği veya fonksiyon görmemesi, anafilaktik, kemotaktik ve vazoaktif peptidlerin yapımına, kalikrein artışına bağlı bradikinin gibi mediyatörlerin salınım vasküler permeabilitenin artmasına ve sonuç olarak anjiyoödem tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (10-12).

Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterebilir (13). Genellikle hastalık semptomları, erken başlayan hastalarda, geç başlayan hastalara oranla daha ağır seyretme eğilimindedir. Vakamızda yakınmalar 6 yaşındayken başlamıştı. Anjiyoödem atakları vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilir; ancak en çok ekstremitelerde, yüzde, dilde ve visseral organlarda görülürken daha ender olarak; mesane, üretra, omuz, kalça şişliği veya plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkabilir (14). Kural olmamakla birlikte, tipik bir atak genellikle 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşır; sonraki 48-72 saat içinde yavaş bir düzelme izleyerek 72-96 saatte sonlanır (15). Vakamızda da atak ortalama 72 saat sürüyordu; klinik bulgular ve atağın seyri tipik idi.

Abdominal ataklar tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder (16). Hatta bazı vakalarda en sık rastlanan semptom karın ağrısı olabilir. HA ile ilişkili karın ağrısı, gastrointestinal sistemdeki ödeme bağlıdır; çoğu kez hastalar yanlışlıkla akut batın veya "Ailesel Akdeniz Ateşi" tanısı alırlar. Vakamızın da ilk anjiyoödem atağında karın ağrısı mevcuttu.

Herediter anjiyoödem en korkulan komplikasyonu larinks ödemidir. Laringeal ödem genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve atakların %1'inden daha azında görülür (14,17). Vakamızda hiç nefes darlığı yakınması olmamıştı.

Rutin laboratuvar testleri HA'de normaldir, alerji deri testleri negatiftir. Vakamızın da tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. HA'li vakaların hemen tümünde serum C4 düzeyleri hem ataklar arasında hem de ataklar sırasında düşük; C1 ve C3 düzeyleri normaldir (14). Vakamızın da C4 düzeyi düşüktü.

Serum C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyon ölçülmesi, hem tanıyı koydurur hem de Tip-1 ve Tip-2 arasında ayırıcı tanıyı sağlar (15). Hastaların C1 inhibitör düzeyleri %5-30 arasındadır (18,19). Bu durum olasılıkla C1 otoaktivasyonu sonucu C1 inhibitörün tüketilmesi ve/veya C1 inhibitör mRNA'sının down regülasyonu sonucu ortaya çıkar. Kliniğin şiddeti ile C1 inhibitör düzeyi arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır. Fonksiyonel C1 inhibitör testi, C1 inhibitör düzeyi testine göre daha az güvenilir bir testtir.

Günümüzde ELISA yönteminden çok kromojenik testin yapılması yönünde görüşler ağırlık kazanmaktadır. HA tanısında kullanılan bu testler bir yaş altındakilerde genellikle yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Testler tanıyı doğrulamak için bir kez daha yinelenmelidir (20). Ender olarak C1 inhibitör düzeyi normal bulunabilir. Bunların bir kısmında F-XII mutasyonu bulunur (Tip-3 HA) (3). Vakamızda öykü ve klinik bulgular HA için tipik olmasına rağmen, C1 INH düzeyi normal gelmesi nedeni ile C1INH fonksiyonuna bakıldı. İki kez bakılan test sonucunda da C1 INH fonksiyonu düşük olması nedeni ile HA Tip 2 tanısını aldı.

Alerjik ve idyopatik anjiyoödemlerin tedavisinde kullanılan kortikosteroid, antihistaminik ve epinefrinin HA'ın tedavisinde yeri yoktur. Vakamıza da başvurduğu merkezde intramusküler prednisolon yapılmıştı ve yanıt alınmamıştı; bu da HA tanısını destekliyordu.

Herediter anjiyoödem akut tedavisi eksik olan C1 inhibitörü yerine koymaktır. Bu amaçla öncelikle rekombinant C1 inhibitör replasmanı tercih edilir, ancak bulunamadığında taze donmuş plazma verilebilir. Ülkemizde atakların tedavisinde eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak üzere taze donmuş plazma ve rekombinant C1 inhibitör (CetorR) tedavileri kullanılmaktadır. Beş yüz-2000 ünite C1 inhibitörün IV verilmesini takiben ataklar 30-60 dk. içinde düzelmeğe başlar (20). Ancak bazı hastalar için plazmada bulunan kinin substratlarına bağlı atağın daha da kötüleşebileceği gerçeğini göz ardı etmemek gerekir. Biz de ataklarda kullanılmak üzere hastamıza rekombinant C1 inhibitör konsantrasi reçete ettik.

Günümüzde genel olarak ayda birden fazla atak yaşayan, ayda 5 günden fazla bu ataklardan etkilenen veya solunum yolu tıkanıklığı öyküsü bulunan hastalara uzun süreli profilaksi önerilir, ancak kriterler net değildir (15). Uzun süreli profilakside üç grup ilaç kullanılmaktadır. Bunlar anabolik steroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörlerdir (20). HA'li vakalarda diğer bir tedavi yaklaşımı, atakları tetiklediği bilinen dış çekimi veya cerrahi operasyon gibi girişimler sırasında veya travmadan hemen sonra hastaların akut atak geçirmelerini önlemeye yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımına, kısa süreli profilaksi denilmektedir (20). HA tedavisinin önemli bir parçası hasta ve ailesinin eğiti-

midir. Hasta ve ailelerine atakları tetikleyen faktörler detaylı olarak anlatılmalıdır ve eğitici kartlar hazırlanmalıdır. Hastamıza hâlen uzun süreli profilaksi başlanmamış olup, ataklar açısından izleme alınmıştır. Annede HA olması nedeni ile hastalık hakkındaki bilgileri yine gözden geçirilmiş, eksik kalan kısımlar tamamlanmaya çalışılmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, ürtikerin eşlik etmediği, yineleyen anjiyoödem ve karın ağrısı atakları olan hastalarda HA düşünülmeli, ilk aşamada serum C4 düzeyine bakılmalıdır. C4 düzeyi düşük bulunan hastalarda C1 esteraz düzeyi bakılmalı, normal olsa dahi HA Tip 2 olabileceği için kesinlikle C1 esteraz fonksiyonu da istenmesi akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Agostoni A, Cicardi M.** Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71(4):206-15. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199207000-00003>
2. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.08.021>
3. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2006.09.003>
4. **Osler W.** Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-188804000-00004>
5. **Frank MM.** Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:626-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.035>
6. **Fabiani JE, Paulin P, Simkin G, Leoni J, Palombarani S, Squiquera L.** Hereditary angioedema: therapeutic effect of danazol on C4 and C1 esterase inhibitors. *Ann Allergy* 1990; 64:388-2.
7. **Witschi A, Krahenbühl L, Frei E, Saltzman J, Spath PJ, Müller UR.** Colorectal intussusception: An unusual gastrointestinal complication of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:96-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000237352>
8. **Zuraw BL.** Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359: 1027-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0803977>
9. **Davis AE III.** Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(suppl2):S7-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60580-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60580-7)
10. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.03.092>
11. **Davis AE 3rd:** The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:195-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.012>
12. **Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al.** C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Exp Immunol* 2005;139:379-94.
13. **Winnewisser J, Rossi M, Späth P, et al.** Type I hereditary

- angio-oedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.76893000.x>
14. **Bowen T, Cicardi M, Bork K, 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.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60584-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60584-4)
  15. **Zuraw BL.** Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S13-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60581-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60581-9)
  16. **Bork K, Meng G, Staubach P, et al.** Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
  17. **Frank MM.** Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2006.09.005>
  18. **Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, et al.** C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009;15:69-78.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2008.12.001>
  19. **Quastel M, Harrison R, Cicardi M, et al.** Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983;71:1041-6.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI110831>
  20. [www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)- Herediter anjiyoödem çalışma grubu