

Tekrarlayan Anjiyoödem Atakları İle Başvuran Hastaya Akılcı Yaklaşım

(Logical Approach to a Patient Presenting with Recurrent Angioedema Attacks)

Öz

Anjiyoödem mukoza ve cildin derin tabakalarında bulunan kapillerlerden artmış plazma sızmasına bağlı lokal, enflamatuvar olmayan ve kendini sınırlayan bir ödem olarak tanımlanır. Histamin ve bradikinin gibi iki ana mediatör, anjiyoödem vakalarının çoğunun patofizyolojisinde rol oynarlar. Bu mediatörlere göre, anjiyoödem esas olarak histamin- ve bradikinin-aracılı hastalık olarak sınıflandırılır. Anjiyoödem ürtikerin bir belirtisi olarak kabarıklıkla beraber olabilir ve bu şekli çoğunlukla histaminerjik (allerjik, IgE-aracılı) tipte ilişkilidir. Histaminerjik anjiyoödem en sık anjiyoödem tipidir. Anjiyoödem, akut (semptomlar 6 haftadan kısa sürerse) veya kronik (semptomlar 6 haftadan uzun sürerse) olarak iki şekilde ayrılabilir. Anjiyoödem, ürtikerle (kaşıntılı kabarıklık) beraber olup olmamasına göre de daha ileri sınıflanabilir. Kaşıntılı kabarıklıkla beraber olan anjiyoödem, akut ya da kronik, spontan ya da indüklenebilir bir ürtikerin göstergesidir. Kabarıklık olmayan anjiyoödem, ürtikerli hastaların yine de %10'un da görülebilir fakat ayrı bir semptom olarak da oluşabilir. Kabarıklık oluşmayan (kabarcıksız) anjiyoödem hereditör şekilleri şöyledir: genetik C1 inhibitör (C1-INH) eksikliğiyle giden hereditör anjiyoödem (HAÖ), faktör XII gen mutasyonu olup normal C1-INH ile giden HAÖ ve nedeni bilinmeyen HAÖ. Kabarıklık oluşmayan anjiyoödem akkiz şekilleri 4 alttıptir. Akkiz C1-INH eksikliği, anjiyotensin konverting enzim inhibitör (ACE-i)'ün indüklediği, idiyopatik histaminerjik ve idiyopatik histaminerjik olmayan anjiyoödem. Bu tiplerden sadece idiyopatik histaminerjik olan histamin aracılı, diğerleri ise bradikinin aracılığıyla oluşan anjiyoödemlerdir. Hereditör anjiyoödem, C1-INH kodlayan SERPING1 genindeki mutasyonlar sonucunda plazma düzeyinde düşmeye bağlı tekrarlayan ciddi şişme (anjiyoödem) ataklarıyla seyreden nadir görülen genetik bir bozukluktur. 2018 itibarıyla, C1-INH (SERPING1) geninde 490'den fazla değişik mutasyon bildirilmiştir. Günümüzde C1-INH eksikliğinin plazma kontakt (kallikrein-kinin) sisteminin aktivasyonuna ve nihai olarak bradikinin aşırı üretimine yol açtığı bilinmektedir. 2000 yılı sonrasında, HAÖ hastalığı hakkındaki en yeni gelişme, C1-INH'in düzeyinin "normal" olduğu 3 yeni HAÖ tipinin bildirilmesidir. Faktör XII, Anjiyopietin-1 ve Plazminojen gibi birkaç gende bazı anomaliler hastalığın bu yeni tipinde tanımlanmıştır. Doğru teşhis ve uygun tedaviyi seçmek için, klinik tablonun bariz heterojenliğinden dolayı, anjiyoödem fenotipinin ve semptomların altında yatan medyatörün iyi bilinmesi esastır. Histamin-aracılı anjiyoödem asıl tedavisi antihistaminik, kortikosteroid ve epinefrin olmakla beraber, bu ilaçlar hereditör ve bazı akkiz anjiyoödem tiplerinde işe yaramayacaktır. Bu derlemede, histaminerjik ve bradikinerjik anjiyoödem özgün epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik spektrum ve bu hastalıkların ayırıcı tanısı olgu senaryoları eşliğinde son literatür verileri ışığında detaylı olarak tartışılmaktadır.

Prof. Dr. Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Prof. Dr. Öner Özdemir,
Çocuk İmmünolojisi Ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195, Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

Tel/phone:+ 90-(264) -444 54 00
mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

histaminerjik anjiyoödem, ürtiker, hereditör anjiyoödem, C1 inhibitör, faktör XII, anjiyopietin-1, plazminojen.

Keywords:

histaminergic angioedema, urticaria, hereditary angioedema, C1 inhibitor, factor XII, angiotensin-1, plasminogen.

Geliş Tarihi - Received

17/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted

19/02/2019

Abstract

Angioedema is described as local, restricted noninflammatory edema as a result of augmented plasma leakage from the capillaries situated in the profound layers of the skin and the mucosae. The major mediators such as histamine and bradykinin play a role in the pathophysiology of most of the angioedema cases. According to these mediators, angioedema is essentially classified as histaminergic or bradykininergic. Angioedema can be observed with wheals as an indicator of urticaria, and this type is often associated with histaminergic (allergic, IgE-mediated) type. Histaminergic angioedema is the most common type of angioedema. Angioedema is categorized into either acute (symptoms lasting less than 6 weeks) or chronic (lasting more than 6 weeks) form. It is further characterized into angioedema manifesting with or without wheals. Angioedema with wheals may be acute, chronic, spontaneous or inducible. Angioedema without wheals (AEWOW) is still seen in approximately 10% of urticaria patients, but it can also take place as a discrete entity. In 2014 Hereditary Angioedema International Working Group classification, AEWOW is mainly categorized into hereditary and acquired types. Hereditary AEWOW forms are as follows: Hereditary angioedema (HAE) with genetic C1 inhibitor (C1-INH) deficiency, HAE with normal C1-INH but with Factor XII gene mutation, and unknown HAE; acquired forms of AEWOW have 4 subtypes. Acquired C1-INH deficiency, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i) induced, idiopathic histaminergic and idiopathic non-histaminergic angioedema. From these types, just idiopathic histaminergic is histaminergic, the others are bradykininergic angioedemas. Hereditary angioedema is a rare congenital disease mainly attributable to the SERPING1 gene mutations, programming the C1-INH protein that yields to plasma deficiency, resulting in recurrent attacks of severe angioedema. As of 2018, over 490 different mutations were demonstrated in the region of C1-INH gene (SERPING1). It is now known that C1-INH deficiency excites the plasma contact (kallikrein-kinin) system, which ultimately results in bradykinin overproduction. After the year 2000, the most recent development in the field of HAE, 3 new types of HAE with “normal” C1-INH were reported. Several abnormalities in the genes of Factor XII, Angiopoietin-1 and Plasminogen have been identified in this novel disease entity. Due to obvious inconsistency of clinical pictures, complete understanding of recurrent angioedema phenotypes and the underlying mediator of symptoms are essential for precise diagnosis and selecting the appropriate therapy options. Although the main

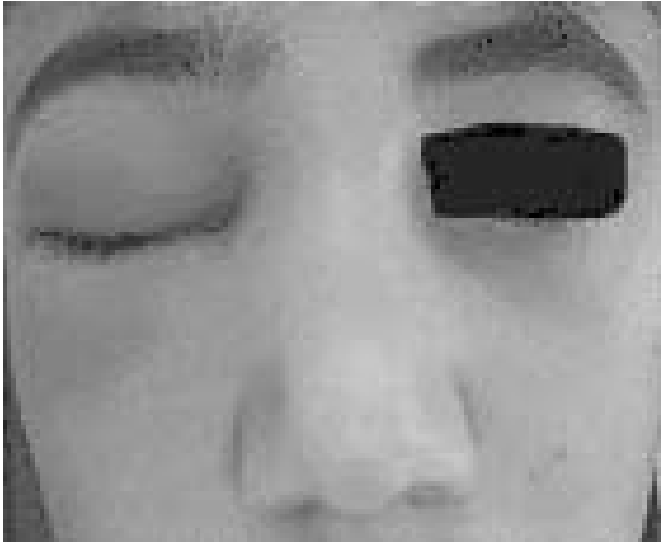
therapies of histaminergic angioedema are antihistamines, corticosteroids, and epinephrine, these medications will not work in especially hereditary angioedema and some types of acquired angioedema. In this present review, the distinctive epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum of histaminergic and bradykininergic angioedema, and differential diagnosis are discussed under the light of recent literature, along with our case scenarios.

Giriş

Bu derlemede, örnek 3 olgu senaryosu sunulduktan sonra ilk olarak anjiyoödem ve tekrarlayan anjiyoödem tanımından bahsedilecek, daha sonra epidemiyolojisi, patogenezi ve tipleri hakkında önce eski bilinenler daha sonra da literatürde yeni bildirilenlerle beraber, teorik bilgilerimizin ışığında, tekrarlayan anjiyoödem atakları ile başvuran hastaya akılcı yaklaşım anlatılacaktır.

Olgu-1: 15 yaşında erkek. Yüzünde, boynunda ve vücudunun değişik yerlerinde kurdeşene benzer kabarıklık ve sol gözde daha belirgin olmak üzere her iki göz kapağında hafif şişlik (Resim 1). Şikâyetlerinin 1 hafta kadar önce başladığından bahsediyor. O sırada nezle olduğunu ve bazı ilaçlar kullandığını söylüyor. Acile gittiğini orada steroid ve anti-histaminik iğne yapıldığını, daha sonra da eline eve antihistaminik şurup verildiğini bununla şikâyetlerinin geçtiğini belirtiyor. İleri sorgulandığında, son 1 yıl içinde birkaç aylık aralarla bu şikâyetinin tekrarladığını anlatıyor. Şikâyetine yol açan bilinen bir tetikleyici veya fiziksel uyaran bulunamıyor. Hastanın poliklinikte yapılan fizik muayenesi ilaç tedavisi altında olduğundan tamamen normal bulunmuştu. Acile gittiğinde yapılan rutin hemogram, idrar ve dışkı incelemeleri de normal gelmiştir. Özgeçmiş: Miadında spontan vaginal doğum, aşıları yaşına uygun ve tam. Başka özellik yoktu. Soygeçmiş: Ailede kronik ürtiker öyküsü yoktu.





Olgu-2: 12 yaşında erkek. Sağ gözde bir iki gündür devam eden anjiyoödem (Resim 2). Şişliklere döküntülerin hiçbir zaman eşlik etmediğini söylüyor. Bu şikâyetlerinin zaman zaman son 6 aydır tekrarladığını tetkikler yapıldığını fakat bir neden bulunamadığını söylüyor. Bir atağında dilinin de şiştiğini söylüyor. İlaçları kullanırken düzeldiğini sonrasında ilaç kesildiğinde bilmediği bir nedenle birden şişliklerin tekrarladığını söylüyor. Düzelebilmesi için bazen antihistaminik ilaç dozunun doktor tarafından artırıldığını söylüyor. Hastanın Çocuk Allerji polikliniğinde yapılan fizik muayenesi ilaç tedavisi altında olduğundan tamamen normal bulundu. Şikâyetin hikâyesi sorgulandığında da buna yol açabilecek bir neden bulunamadı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde sorgulandığında özellik yoktu.

Olgu-3: 14 yaşında erkek. Üst dudağın daha çok sağ tarafında belirgin anjiyoödem (Resim 3)'den şikâyet etmektedir. Bu şikâyetlerinin zaman zaman son 3 yıldır tekrarladığını doktorların bir neden bulamadığını söylüyor. Şişlikler bazen el ve ayaküstünde tek taraflı da olabiliyormuş. Birkaç atağı esnasında karın ağrısı olduğunu da söyledi. Bu şikâyetlerle aci-



le gittiğini uzun süre orada tutulduğunu, yeni tetkiklerin yapıldığını, verilen ilaçlara rağmen şikâyetinin birkaç gün devam ettiğini söylüyor. Özgeçmişinde özellik olmamasına rağmen, annesinde de benzer şikâyetlerin olduğu öğrenildi.

Anjiyoödem'in Tanımı ve Sistemik Ödemlerden Ayırt Ettiren Özellikler

Anjiyoödem bölgesel, inflamatuvar karakterde olmayan, geçici, kendini sınırlayan ödem olarak bilinir (1). Cilt dokusunun derin tabakası (dermis en alt tabaka), cilt altı ve submükozal tabakalardaki kapiller damarlardan artmış plazma sızmasıyla oluşan ve çevresi sınırlanmış bir şişliktir. Cilt dışında, üst solunum yolu ve gastrointestinal mükoza gibi dokuların altında da oluşabilir. Aniden başlayıp genellikle 5 günden kısa sürede geride hasar bırakmadan iyileşir. Sistemik hastalıklara (kalp veya böbrek yetmezliği, protein kaybettiren barsak hastalıkları, miksödem vb.) bağlı olan ve interstisyel sıvı birikimiyle giden ödemden farklı olarak parmakla basılan yerde gode (iz) bırakmaz, daha çok asimetrik/tek taraflı ve yerçekiminden bağımsız oluşur. Anjiyoödemde ciltte daha gevşek olan bölgeler (yüz, dudak, dil, genital bölge, vb.) en sık tutulur (1,2-9).

Akut Anjiyoödem Nedir?

Altı haftadan kısa süren ve genellikle ürtikerle beraber IgE- aracılı meydana gelen fakat bazen de IgE- aracısız mekanizmalarla oluşan tipidir. Çocuklarda sıklıkla basit viral enfeksiyonlar sonrası, ilaç, besin ve venom allerjileri ile oluşabilir. Çoğu zaman ileri tetkik gerektirmez (1,2,6).

Kronik Anjiyoödem Nedir?

Altı haftadan uzun süren ve genellikle ürtikerle beraber olmayan, nedeni kolay bulunamayan, IgE- aracılı çok nadiren ve çoğu zaman da IgE- aracısız veya bilinmeyen mekanizmalarla oluşan tipidir. Ayırıcı tanısında akkiz ve herediter anjiyoödem ihtimali akla gelmeli ve bunlar dışlanmalıdır (1,2).

Tekrarlayan (Rekürren) Anjiyoödem Nedir?

İlk başlangıcından itibaren altı haftadan uzun sürmese dahi, dönem dönem tekrarlamalarla (yeni ataklarla) altı haftadan uzun süren kronik ürtiker türü gibi kabul edilebilir (3,10,11). Sonuç olarak; ürtiker ve/veya anjiyoödem tanısıyla takip ettiğimiz bu hastaların birinde ürtiker anjiyoödemle beraber oluşmasına rağmen diğer ikisinde anjiyoödem izole olarak yalnız başına bulunmaktadır. Tekrarlamalarından ve altı haftadan uzun sürmelerinden

dolayı da olgularımızı kronik (tekrarlayan) anjiyoödem ve/veya ürtiker hastaları olarak kabul edebiliriz.

Epidemiyolojisi

Tekrarlayan veya kronik anjiyoödem sıklığı ile ilgili net veriler olmamakla beraber, genel toplumda anjiyoödem prevalansı 1/4.000- 50.000 olarak bildirilmektedir (6). Dünya Allerji Organizasyonu (WAO)'na göre ve ABD'de yapılan çalışmalarda; toplumda ömür boyu ürtiker ve/veya anjiyoödem prevalansı %20-25 olarak bulunmuştur (1,7). Toplumda ortalama ömür boyu anjiyoödem insidansı %10-15 olarak bildirilmiştir (12). Yapılan değişik çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında (\leq %50'sinde) anjiyoödem de rastlanmaktadır (13). Kronik ürtikerin ise, insanların neredeyse %1'ini etkilediği (%0,5-5) bilinmektedir (14). Ürtiker- anjiyoödem tablolarının %10-15'inde anjiyoödem yalnız başına (izole anjiyoödem) bulunmaktadır (1,13,15). Anjiyoödem 40-50 yaş arasındaki erişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülür. Fakat idiyopatik anjiyoödem (ürtikersiz) daha sık erkeklerde görülür. Günlük allerji pratiğinde histaminerjik (allerjik) ve ilaca bağlı anjiyoödem en sık karşımıza çıkan tiplerdir (2,7).

Patofizyolojisi

Mast hücre immünolojik (IgE-bağımlı / -bağımsız) ya da immünolojik olmayan yolla aktive olabilir. Aktivasyonunun en bilinen ana immünolojik yolağı IgE-aracılı tip I hipersensitivite (aşırı duyarlık) reaksiyonudur (2,8). Fakat çoğu hastada bu yolak aktive olmadan da anjiyoödem oluşur. Mast hücre aktivasyonu tip II-IV hipersensitivite reaksiyonu ile de meydana gelebilir. Tip II hipersensitivite reaksiyonu sonucu aktivasyonuna örnek, kronik spontan ürtikerli hastada IgE'ye ve/veya Fc ϵ R1'ne IgG otoantikoruna ile anjiyoödem oluşumudur. Tip III hipersensitivite reaksiyonu ise, dolaşan immun komplekslerin IgG/IgM için Fc reseptör eksprese eden Mast hücrelerine bağlanmasıyla meydana gelebilir. Ürtikeriyal vaskülit ve serum hastalığı buna örnek gösterilebilir. Tip IV hipersensitivite reaksiyonunda da temasla Th2 sistemi üzerinden reaksiyon söz konusu olabilir. Mast hücrelerinin innat (doğal) immünitede rol alan membran reseptörleri (anafilotoksin, Toll-like reseptör, vb.) üzerinden dahi degranülasyonun olduğu düşünülmektedir (13). Yine Mast hücrelerinin, immünolojik olmayan yolaklarla, üzerindeki opioid reseptörlerinin uyarılması ya da radyokontrast madde gibi ajanların osmolarite etkisiyle medyatör salabilmesi sonu-

cu anjiyoödem meydana gelebilir.

Anjiyoödem'in Sınıflaması / Tipleri

Yukarıda süresine göre basitçe akut-kronik/tekrarlayan şeklinde ayrımı dışında, anjiyoödem dokusunun içerdiği mediyatörlere, endotiplere, patofizyolojiye göre çeşitli sınıflamalar getirilmiş olup bir fikir birliği ve genel kabul gören bir sınıflamaya halen günümüzde ihtiyaç vardır (1,3,15-18). Önceleri basitçe IgE-aracılı olup olmadığına göre allerjik / non-allerjik (allerjik olmayan) şekilde ayrılmasına rağmen, son zamanlarda değişik sınıflamalar ortaya konulmuştur. En son sınıflamalardan biri 2017 yılındaki WAO/EAACI grubunun yaptığı bradikinerjik, Mast hücre -aracılı (MHAAÖ) ve idiyopatik anjiyoödem olarak 3 ana gruba ayrılmasıdır (3,16).

Mast Hücre -Aracılı (Histaminerjik) Anjiyoödem: Bradikinerjik Anjiyoödemden Farkları?

Hızlıca oluşup 24-48 saat içinde tipik olarak düzelir. Sıklıkla histamin aracılı olduğundan %50 vakada ürtiker ile beraber ve kaşıntılıdır. Özellikle ürtiker ile beraber olanlarda tetikleyici allerjen saptanır ve bundan sakınılırsa kendinden düzelir, fakat çoğu hastada ataklar tekrarlar ve ürtiker 6 haftadan uzun sürer (kronikleşir) ve bunlarda allerjeni saptamak çok daha zordur. Atopik kişilerde daha sık görülmesine rağmen, sıklıkla atopi olmadan da oluşur. Bilinen tetikleyiciler arasında en sık ilaç, besin, lateks allerjisi ve böcek sokmaları gelmektedir. Anti-histaminik/ steroid/ adrenaline tedavilerine iyi cevap verir (Tablo 1). Bazen lokalize bazen de önemli organları tutup yaşamı tehdit eden semptomlara (hipotansiyon, senkop, şok vb. bulgular) yol açabilmektedir. Özellikle allerjen ağızdan alınmışsa (yenilmişse) gastrointestinal sisteme ait karın ağrısı, kusma gibi semptomlar da beraberinde olabilmektedir (6,19-22). Bu teorik bilgiler ışığında yukarıda bahsedilen üç olgumuzu düşünecek olursak, ürtikerle beraber olan kronik anjiyoödemli olan vaka ilk sunulandı. Dolayısıyla ilk olgudaki anjiyoödemli MHAAÖ olduğunu söylemek mümkündür. Herne kadar da tetikleyici faktörü bilmesek de. Bahsedildiği üzere, bunlar kronikleşince altta yatan allerjeni/ nedeni saptamak zorlaşır.

Mast Hücre -Aracılı Anjiyoödem'in Klinik Tablosu

İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile oluşan MHAAÖ aşağıdaki gibi en az 2 değişik akut ya da kronik/tekrarlayan tabloda karşımıza çıkabilir (3,7,20,23). Akut bazı vakalar, allerjene maruziyet devam ettikçe kronikleşebilir. Makalemiz tekrarlayan anjiyoödemleri ele aldığından akut tipinden burada bahsetmeyeceğiz.

Tablo 1. Histaminerjik anjiyoödem bradikinerjik olandan ayırt ettirici özellikleri

Cilt tutulumu	Olguların yarısında ürtiker ile beraber olup kaşıntılıdır
Sistemlere etkisi	Lokalle bazen de önemli organları tutup yaşamı tehdit edebilir
Diğer Belirtiler	Ağızdan alınmışsa (yenilmişse) karn ağrısı, kusma gibi semptomlar
Süresi	Hızlıca oluşup 24-48 saat içinde tipik şekilde geçer
Tetikleyiciler	İlaç, besin, lateks ve venom allerjisine bağlı reaksiyon sonucu
Risk unsurları	Atopiklerde daha sık fakat sıklıkla atopi olmadan meydana gelir
Tedaviye cevabı	Antihistaminik/ steroid/ adrenalin deneme tedavilerine iyi cevap verir

Kronik Tablolar

a-) Kronik (Spontan/ Uyarılabilir) Ürtiker- anjiyoödem

Hastaların %30'unda kronik spontan ürtiker, anjiyoödem ile beraber bulunur. Kronik uyarılabilir (inducible) ya da fiziksel ürtiker de zaman zaman anjiyoödem (fiziksel anjiyoödem) ile beraber karşımıza çıkabilir. Gecikmiş basınç, soğuk, ısı –temas- ürtikeri, vibratuar veya solar / ultraviyole gibi fiziksel uyaranlarla oluşan ürtikerle beraber olabilen anjiyoödem bazılarında histamin/ diğerlerinde Mast hücre aracılığıyla tetiklenir. Soğuk ve kolinerjik ürtikerler anjiyoödemde de görüldüğü en bilinen tipleridir. Akuajenik ürtikerin beraberinde anjiyoödem oluşup oluşmadığı bilinmiyor (2,7).

Soğuk Ürtiker/Anjiyoödem: subkutan dokuya kadar ulaşan ısı değişimi sonrası anjiyoödem gelişimidir. Örneğin; soğuk obje ile uzun süren temas, dondurma yeme sonrası oluşan dudak şişliği, soğukta yüzme ile anjiyoödem gelişmesinde olduğu gibi.

Kolinerjik Ürtiker/Anjiyoödem: Vücutta genel bir ısı artışı sonrası meydana gelir. Egzersiz, terleme, sıcak duş, soğuk terleme, şiddetli anksiyete sonrası meydana gelen kaşıntılı monomorfik gezici (geçici) küçük ürtiker-yal döküntüler birleşir, derine yayılır ve anjiyoödem görülebilir. Nadiren sistemik semptomlarla beraber olur. Derm(at)ografik ürtiker/anjiyoödem: tipik olarak dudakta şişme (anjiyoödem) yapar. Vibratuar ürtiker/anjiyoödem: havlu ile duş sonrası sırtı ovalama ve önkolu laboratuardaki vorteks ile vibrasyona (ovalama/sürtme) maruz bırakarak meydana gelebilir (20).

b-)Rekürrent/Kronik Ürtikersiz (Kabarcıksız) Anjiyoödem(AEWOW)

2014 HAWK (Hereditör Anjiyoödem International Working Grup) konferansında ürtikersiz anjiyoödem (angioedema without wheals: AEWOW) hereditör ve akkiz olarak ve Mast hücre -aracılı ya da aracısız oluşabilir şeklinde yorum yapılmıştır (11,13,24-26). Hereditör olanlar [3 tip: genetik C1-INH eksikliğiyle giden hereditör anjiyoödem (HAÖ), normal C1-INH ve Faktör XII mutasyonu ile giden HAÖ ve nedeni bilinmeyen HAÖ] şeklinde; akkiz olanlar ise [4 tip: akkiz C1-INH eksikliği, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i)'ne bağlı, idiyopatik histaminerjik ve idiyopatik histaminerjik olmayan] şeklinde sınıflandırılmıştır. Bunlardan (AEWOW içinde) sadece idiyopatik histaminerjik olanlar MHAAÖ olup, diğerleri aşağıda detaylıca bahsedilecek olan bradikinerjik anjiyoödem tipleridir (27,28, tablo 2). İdiyopatik histaminerjik akkiz anjiyoödem (İHAAÖ): AEWOW'un en sık görülen şeklidir. Çok belirgin olmayan ürtiker ile beraber olabilir. Aslında, kronik spontan ürtiker ve İHAAÖ benzer patofizyolojik antite olarak kabul edilmektedir. Çocukta görülebilmesine rağmen, erişkinlerde (36-42 yaş) daha siktir. Hızla gelişerek 6 saatte zirveye ulaşır, 24-48 saatte kaybolur. Yüz sık tutulmasına rağmen, ekstremitelerde ve gastrointestinal sistem (<%30) de tutulabilir. Besin, ilaç, arı ve aşıllara allerji tanısı öncesinde dışlanmalıdır. Dört kata kadar artırılan yüksek doz anti-histaminige cevapla teşhisi doğrulanır (6,7,13,20,24,28,29). 2014 HAWK' e göre (24); İHAAÖ tanı kriterleri şöyledir: histaminerjik anjiyoödem karakteristiklerini (kaşıntılıdan ziyade ağrılı 72 saate kadar düzelen deri-mukoza şişmesi) taşımamanın yanında, spesifik anjiyoödem nedenlerinin (hipersensitivite, HAÖ tipleri, otoimmünite ve kronik enfeksiyon) dışlandığı ve antihistaminiklerin en az %50 oranında semptom sıklığını azaltarak etkili olduğu anjiyoödem türü kastedilmektedir (28,30). Rekürrent ürtikersiz anjiyoödem (AEWOW) diğer altı tiplerinden İHAAÖ'ün ayrımında en öne çıkan özellikleri 6 saatten önce başlaması, 48 saat içinde düzelebilmesi ve dilin sık tutulumudur. Bu literatür bilgileri ışığında yukarıda bahsedilen ikinci olgumuzu düşünecek olursak, bu hastamızın 2014 HAWK sınıflamasına göre (24); İHAAÖ tanı kriterlerini karşıladığı söylenebilir. Dolayısıyla ikinci olgudaki anjiyoödem İHAAÖ olduğunu söylemek mümkündür. Tetikleyici faktörün bilinmemesine rağmen, hastanın yüksek doz antihistaminik tedaviye cevap verdiğini biliyoruz.

Tablo 2. Ürtikersiz (kabarlıksız) rekürrent anjiyoödem tiplerinin klinik özellikleri (kaynak 44'den uyarlanmıştır)

Klinik Özellikleri (Tutulmuş)	Hereditör AÖ (HAÖ)			Akkiz AÖ (AAÖ)			
	C1-INH HAÖ	F12-HAÖ	Unknown-HAÖ	Histamin-erjik	Non-Histaminerjik	C1-INH eksikliği	ACE-i
Periferik Anjiyoödem	+++	+++	+++	+	+	++	+/-
Dilde Anjiyoödem	+	+	+	++	++	++	+++
Larenkste Anjiyoödem	+++	+++	+++	+	+	+++	+++
GIS Anjiyoödem	+++	+++	+++	+/-	+/-	++	+/-
Östrojen etkisi	++	+++	+	-	-	-	-
Başlangıç Süresi (< 6 saat)	+	+	+	+++	++	+	++
Atak Süresi (> 48 saat)	+++	+++	+++	+	+	+++	++
Aile öyküsü	+++	+	+++	-	-	-	-

Akut ve/veya Kronik (Tekrarlayıcı) Olabilen Tablolar

I-) Psödoallerjik Anjiyoödem (İdiyosinkrazi)

Non-steroid anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ)- ilişkili anjiyoödem ve/veya ürtiker “psödoallerjik” veya IgE-aracılı immünolojik mekanizma ile meydana gelebilir. Psödoallerji mekanizması siklooksijenaz 1-2 (COX-1/-2) enzim inhibisyonudur. Araşidonik asit lipoksijenaz yolağı üzerinden yıkılır, vazoaaktif sisteinil lökotrienler artar ve inflammasyon oluşur. Vazoaaktif lökotrienler (LTC-4 ve LTD-4), eritem ve vasküler permeabilite artışı sonucu ödeme yol açar (25,31). Psödoallerji, bu sınıf ilaca (NSAİİ) özgün idiyosinkratik bir reaksiyondur. Aspirin en sık nedenidir. NSAİİ türü ilaçla gerçek IgE- aracılı immünolojik reaksiyon nadir görülür. NSAİİ –ile tekil anjiyoödem / ürtiker veya anafilaksi, IgE-aracılı hipersensitivite reaksiyonları olarak meydana gelebilir. İlacın kronik kullanımında %1.1; intermittan kullanımında ise daha sık (%3.6 oranında) görülür. Kadın cinsiyet, aile öyküsü ve kronik ürtiker öyküsü risk faktörleridir. Kronik ürtikerli hastaların %10-30’unda; astımlı ve atopiklerde rastlanma oranları daha yüksektir. NSAİİ –ile anjiyoödem insidansı yaşla artar, 5 yaş altında %2; 16- 21 yaş grubunda ise %21 orandadır. Zayıf COX-1 inhibitörleri olan asetaminofen ve aspirin dışı salisilatlar iyi tolere edilir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin de iyi tolere edildiği biliniyor.

II-) İyi Bilinen Diğer Klinik Tablolar

Tip II hipersensitivite reaksiyonları sonucunda kronik otoimmün ürtiker, yine Tip III hipersensitivite reaksiyonu (antijen-antikor kompleksi) sonucu olarak Serum hastalığı ve ürtikeryal vaskülit oluşabilir. Yine hepatit -B /-C hastalarında soğukla indüklenen ürtiker veya vaskülitik lezyonlara yol açabilen kriyoglobulinemi dışlanmalıdır.

Egzersizle İndüklenen Anafilaksi: Anjiyoödem ve/veya ürtiker ve/veya sistemik semptomlarla beraber olabilir. Yemek ve egzersiz arasındaki verilen 5 saatlik ara egzersizle tetiklenen ve gıdyla ilişkili olmayan anjiyoödem engellemese de anafilaksiyi engelleyebilir.

Kontakt Ürtikeri/Anjiyoödem: derinin allerjenle teması sonrası aniden ürtiker oluşumu, anjiyoödem ve anafilaksi ile komplike olabilir. Bu reaksiyon IgE- aracılığı ya da diğer hipersensitivite reaksiyon (tip IV) türleriyle oluşur (2,8).

Skombroidizm: fermentasyona bağlı histamin içeriği artmış bayat balık ile zehirlenme dışlanmalıdır.

Mastositoz: değişik cilt bulguları ve mast hücre aracılı ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi bulgularını geliştirebilen bu durum triptaz ve gerekirse kemik iliğı vb. incelemelerle dışlanmalıdır.

Bradikinerjik Anjiyoödem Tiplerinin Klinik Tablosu

2014 yılındaki HAWK sınıflamasına göre, rekürrent/kronik ürtikersiz anjiyoödem (AEWOW) hereditör [3 tip: genetik C1-INH eksikliğiyle giden hereditör anjiyoödem (HAÖ), normal C1-INH ve Faktör XII mutasyonu ile giden HAÖ ve nedeni bilinmeyen HAÖ] ve akkiz olan [3 tipi: akkiz C1-INH eksikliği, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i)’ne bağlı ve idiyopatik histaminerjik olmayan] bradikinerjik anjiyoödem 6 alt tipini oluştururlar (24).

Hereditör Anjiyoödem Nedir?

En son güncel bilgiler ışığında, plazmada C1-esteraz inhibitör (C1-INH) eksikliğine (protein/işlevsel) veya bilinmeyen (değişik) nedenlerle plazma kontakt sistemindeki kontrolsüz aktivasyona ya da damar yapısındaki en-

dotel hücre reseptörünün anjiyopoyetin 1 (ANGPT1) gibi bir medyatörüyle etkileşim bozukluğuna bağlı gelişen kalıtsal anjiyoödem tipidir (32-36). 2014 yılındaki HAWK sınıflaması sonrasında, 2018 yılında önceden Tip III denilen, daha nadiren görülen ve plazma C1-INH düzeyinin normal (nC1-INH- HAÖ) olmasına rağmen koagülasyon Faktör 12 (HAÖ-F12) gibi plazma kontakt sistemindeki kontrolsüz aktivasyonuna yol açan plazminojen (PLG) gen mutasyonları HAÖ-PLG veya damar yapısındaki endotel hücre reseptörü-ANGPT1 etkileşiminin bozulmasıyla gelişen diğer bir HAÖ-ANGPT1 alt grubu yeni hastalık tabloları olarak tanımlanmıştır (32-41). Eskiden Tip III denilen bu gruptaki bozukluklar (HAÖ-F12, HAÖ-PLG, HAÖ-ANGPT1) çoğunlukla erişkinlerde rastlandığından burada detaylı irdelenmeyecektir. Bu literatür bilgileri ışığında yukarıda bahsedilen üçüncü olgumuzu (ürtikerin olmaması, antihistaminige cevap vermemesi, ekstremitelerde tutulumunu) düşünecek olursak, bu hastamızın 2014 HAWK sınıflamasına göre (24); AE-WOW'un hereditör tiplerini düşündüğünü söyleyebiliriz. Dolayısıyla üçüncü olgudaki anjiyoödem HAÖ olduğunu söylemek mümkündür. Çocuklarda görülen tipinin tayini için ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hereditör Anjiyoödem Prevalansı Nedir?

En sık görülen ve en iyi bilinen şekli C1-INH eksikliğine (protein/işlevsel: C1-INH-HAÖ tip I/II) bağlı olan tiptir. C1-INH proteininin sentezini sağlayan SERPING1 (11. kromozom q12-13.1) genindeki ≥ 490 farklı mutasyondan biri ya da daha fazlasıyla oluşur. Tip I/II nadir olup, ortalama 1/50.000 sıklığında görülen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (1,3,4,19,35,42,43). C1-INH düzeyinin normal olduğu tipin (nC1-INH-HAÖ) 1/100.000, nedeni bilinmeyen HAÖ tipinin (unknown-HAÖ: uHAÖ) 1/150.000 ve faktör 12 gen mutasyonuna bağlı (HAÖ-F12) tipin 1/400.000 olarak literatürde bildirilmiştir (32,33).

Akkiz (Kazanılmış) Anjiyoödem Nedir?

Adından anlaşılacağı üzere, kalıtsal olmayan ve genellikle sonradan sekonder nedenlere bağlı 2014 yılındaki HAWK sınıflamasına göre, rekürrent/kronik ürtikersiz anjiyoödem (AEWOW)' in akkiz olan 3 tipi 'akkiz C1-INH eksikliği, ACE-i'ne bağlı ve idiyopatik histaminerjik olmayan' bradikinerjik anjiyoödem türlerini oluştururlar (24). ACE-i kullanımına bağlı akkiz anjiyoödem ve idiyopatik histaminerjik olmayan tiplerinde de nedeni bulunamayan akkiz anjiyoödemler olabilmektedir. Yine ACE-i dışında diğer bazı ilaç-

larla (Renin inhibitör, DPP-4 (dipeptidil peptidaz 4: gliptin) inhibitörleri, rekombinan tPA, sirolimus, everolimus) kullanımı anjiyoödem yol açabilir (27,28).

Akkiz C1-INH eksikliği

Semptomları HAÖ-I/II 'ye benzemekle beraber, onlara göre daha az sıklıkla ve genelde ileri yaşlarda görülür. Laboratuvar testlerine bakıldığında (C1-INH fonksiyon, C1-INH protein ve C4 düzeyleri) HAÖ-I'den ayırt edilemez. Bu hastalarda altta yatan malign lenfoproliferatif hastalık (lemfoma), selim monoklonal gammopati veya Lupus gibi otoimmün hastalıkta olduğu gibi artmış C1-INH katabolizması bulunabilir. Nadiren konstitüsyonel B semptomlarına ve sıklıkla düşük C1q düzeylerine rastlanır. Özellikle 40 yaş sonrası yeni başlangıçlı ve aile öyküsü olmayan akkiz anjiyoödem araştırıldığında tarama testi olarak C1q düzeyine bakılmalıdır. Akkiz C1-INH eksikliği vakalarının %75'inde C1q seviyesi düşüktür. Fakat herhangi bir nedenle anabolik androjen kullananlarda C1q seviyesi normal bulunabilir. Bir çok hastada C1-INH'ü inaktive eden otoantikörler bulunur (27,28).

Teşhis Yöntemleri

Teşhis temel olarak öyküyü çok iyi almaya dayanmaktadır (5,7,8,14).

A-) Öyküde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Tetikleyici allerjenle temas, ilaç alımı öncelikle sorulanması gereken durumlardır. Yine şişliğin yerinin ve ürtikerin eşlik edip etmediğinin öğrenilmesi allerjik (histaminerjik) ve allerjik olmayan (bradikinerjik) anjiyoödem ayrımının yapılmasını sağlar (24,26,44).

Yine öykü alınırken dikkat edilmesi gereken anjiyoödem karakterini aşağıdaki sorularla belirlemektir: a-) ürtiker ile beraber mi? İlk başlama yaşı ve zamanı? Tutulan bölgeler (baş-boyun, ekstremiteler, gastrointestinal sistem) ve ilişkili semptomlar (farklı bir neden ya da altta yatan bir malignansi düşündürten) aydınlatılmalıdır; b-) kortikosteroid, antihistaminik ve epinefrin tedavisine cevap; c-) potansiyel tetikleyici veya egzaserbe eden faktörler: ilaçlar (NSAİİ, ACE-i, anjiyotensin II reseptör blokörleri, narkotik ajanlar, östrojen-içeren oral kontraseptif, antibiyotik, nöromusküler bloke eden ajanlar, vb.) lateks, diş veya cerrahi girişim, stress (mental veya fiziksel), egzersiz, enfeksiyon, mens, alkol; d-) öykü: IgE-aracılı besin, ilaç, böcek sokması ve latekse bağlı reaksiyon olmuş mu?; e-) aile öyküsü; f-) komorbiditeler (otoimmünite ve malignansi) bulunuyor mu? Bu bilgiler ışığında sunulan üç hastamızı değerlendirecek olursak, ilk hastamızın ürtikerle beraber anjiyoödemli ol-

duğunu, yine birinci ve ikinci hastamızın antihistaminik tedaviye cevap verdiğini, tetikleyicinin bilinmediğini, hastalık ve aile öyküsünün özellik taşımadığını belirtebiliriz.

B-) Fizik Muayene

Muayene esnasında ürtikerin varlığı/yokluğu, anjiyoödem vücutta nerede yerleştiği, diğer patolojilerin varlığı/yokluğu ortaya konulmalıdır. Allerjik olanda ürtiker sık, non-allerjik formda nadirdir. El- ayakların şişmesi HAÖ'de daha sıktır. Yüzde şişme ACE-i' ne bağlı anjiyoödem de daha tipiktir. Sellülit ya da dolaşım ve lenfatik sistem bozukluğuna bağlı periferik ödem, boyun yumuşak doku şişliği, asit ve gastrointestinal sistem, böbrek ve kalp hastalığına bağlı ödem ile anjiyoödem ayırt edilmelidir (7,24,26,44). İlk hastamızda ürtikerin varlığı, hastalarımızda anjiyoödem yerleşimi ve fizik muayenede ek patolojinin tespit edilmiş olmasını değerlendirecek olursak, bu bulguların tanıyı koymada yararlı olduğunu belirtebiliriz.

C-) Laboratuvar

Laboratuvar değerlendirmeleri histamin salınım kaynağını/nedenini ya da diğer altta yatan etyolojileri aydınlatmaya yönelik olmalıdır. Deri prik testi ve spesifik IgE testleri ile tetikleyici ajan ortaya çıkarılmalıdır. Hasta özellikle bir allerjeni suçlamazsa, rutin prik testi / spesifik IgE serolojik testi yapılması tavsiye edilmez. Yine serum triptaz ve idrar histamin düzeyleri olayın MHAAÖ olup olmadığını, özellikle anafilaksi eşlik etmişse, ortaya koymada yardımcıdır. Serum triptaz seviyesinin, mastositöz şüphesi yoksa, akut epizodun 4.-6. saatleri arasında bakılması faydalıdır. Serum komplement (C4) seviyesinin normal ya da düşük saptanması yardımcıdır. C1-INH protein ve fonksiyon düzeyi gerekirse çalışılmalıdır. Hematolojik bozukluklardan Gleich sendromu: yüksek IgM, anjiyoödem ve hipereozinofili ile giden ve/veya malignansiye yönelik araştırmalar (M-komponent, vb.) yapılmalıdır. Otoimmün hastalık (tiroit hastalıkları), romatizmal hastalık veya kronik enfeksiyon, enflamatuvar patoloji varsa aydınlatılmalıdır. Böbrek fonksiyon ve idrar tahlilleri (hipoalbuminemi) mutlaka değerlendirilmelidir. Fiziksel uyaranlar (basınç, egzersiz ve vibrasyon) neden olarak dışlanmalıdır. Sınırlı şekilde akciğer grafisi, hemogram, lökosit formülü, sedimentasyon, CRP, TSH bakılabilir. Deri biyopsisine gereğinde başvurulmalıdır (7,24,26,44). Dolayısıyla hastalarımızda araştırmaya, tetikleyici nedeni bulmaya, yönelik deri prik testi ya da spesifik IgE testleri yapılabilir. Yine kronik ürtiker-anjiyoödem ayırıcı tanısı açısından triptaz, komplement düzeyleri (C4, C1-INH), tiroit hormonları, romatizmal tetkikler, tam idrar incelemesi, rutin biokimya, akci-

ğer grafisi, hemogram, lökosit formül, sedimentasyon, CRP incelemeleri istenebilir ve bunlar bizi olgunun hangi tip anjiyoödem olduğunu belirlemede oldukça faydalıdır. Birinci ve ikinci olgumuzda yukarıda bahsedilen tahlillerin tamamına yakını yapıldığında hiçbiri normal sınırlar dışında bulunmamış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Üçüncü olgumuzda ise, önce C4 ve sonra bakılan C1-INH protein düzeyi düşük bulunup HAÖ-I tanısı kesinleştirilmiştir.

D-) Tedavi Denemesi

Eğer hikâye, fizik muayene ve laboratuvar ile teşhis netleştirilemezse, deneme amaçlı verilen tedaviye (antihistaminikler, kortikosteroidler ve epinefrin) de cevaplı ise MHAAÖ düşünülmelidir. Olgularımızda özellikle acile gittiklerinde yapılan antihistaminik ve steroid tedavi denemeleri ilk 2 olguda başarılı, fakat üçüncü olguda başarısız bulunmuştur. Bu denemeler bizi teşhise çok daha fazla yaklaştırmıştır. Üçüncü olguda antihistaminik cevapsızlık HAÖ hastalığının karakteristiği iken, ikinci olguda ise cevabın yüksek dozda dahi olsa alınması anjiyoödem tipinin (İHAAÖ) belirlenmesine yardımcı olmuştur.

Ayırıcı Teşhis

Yine olgularımızda tekrarlayan anjiyoödem ataklarının histaminerjik ya da bradikinerjik olup olmadığını belirlemeye çalışılması önemlidir. Mast hücre -aracılı (histaminerjik) veya bradikinerjik anjiyoödem tipleri ve klinik spektrumu yukarıda detaylıca anlatılmıştır. Bunlara göre, ilk iki olguda histaminerjik üçüncü olgumuzda bradikinerjik anjiyoödem tanısı konulmuştur. Anjiyoödem ile klinikte karşımıza çıkan hastalarda, aşağıda belirtilen sendromik ve diğer anjiyoödem taklit eden durumlar ayırıcı teşhis yapmak açısından akıldaki tutulmalıdır.

Psödoanjiyoödem (Anjiyoödem Taklit Eden Durumlar)

Sıklıkla anjiyoödem hastaları değerlendirilmeleri için allerji kliniklerine gönderilir (2). Munchausen stridor / faktisyöz anjiyoödem, fasyal sellülit/lenfödem, Morbihan hastalığı (yüzün orta ve üst kısmında persistan eritem ve ödem), yüz veya periorbital ödem yapan konnektif doku hastalığı (SLE, skleroderma, dermatomyozit, Sjögren), DRESS, miksödem, idyopatik okuler ödem, orbit psödotümörü, Cushing sendromu, Graves sendromu ve dermatitis artefakta vb. en bilinen psödoanjiyoödem nedenleri arasındadır (27,41, tablo 3). Superior vena cava sendromu, baş-boyun tümörleri vb. obstruktif anormallikler persistan şişliğe yol açmasıyla ayırt edilebilir. Anazarka tarzında ödemin karaciğer veya böbrek nedenli olup olmadığı araştırılmalıdır. Gode bırakan, tipik ola-

rak simetrik (her iki ekstremitede), vücudun graviteye bağımlı alanlarında görülen ve sistemik hastalığa bağlı ödem nedenleri olan protein kaybettiren gastrointestinal ve renal hastalıklar veya kardiak yetmezlik, vb. den ayırt edilmelidirler (2,7,8,9,44). Aşağıda bahsedilecek anjiyoödem taklit eden sendromik durumlar da ayırıcı tanıda düşünülmesi ve dışlanmalıdır (2,41, tablo 3).

Muckle-Wells sendromu: kriyopirin gen mutasyonlarına bağlı nadir görülen, periyodik ürtikeryal döküntü ve amiloid birikimine bağlı persistan şişliklerin gelişmesidir. Sensorinöral işitme kaybı ve artritis ile beraber görülebilir.

Orofasyal granülo-matoz: Crohn hastalığı ve Melkersson-Rosenthal sendromunda olduğu gibi granülo-matoz dudak şişmesidir.

Melkersson-Rosenthal sendromu: klasik triadı olan tekrarlayan yüz paralizi, orofasiyal ödem ve fissürlü dil ile karakterize nöromukokutanöz granülo-matoz bir hastalıktır. Persistan lokal kutanöz ödem, granülo-matoz dudak ve yüz şişmesi karakteristiğidir (2,8,45).

Laffer Ascher sendromu: rekürren göz kapağı ödemi (bilateral blefaroşalazis) ile klinikte karşılaşıyoruz.

Gleich sendromu (eozinofilik epizodik anjiyoödem): anjiyoödem, artmış serum IgM, ateş, kilo alımı, eozinofili ve bazen ürtiker ile klinikte karşımıza çıkar. Pro-inflamatuar sitokinler olan IL-5 ve IL-6'nın artmasına bağlı geliştiği düşünülür (7).

Tablo 3. Anjiyoödem klinikte taklit eden sendromik durumlar (psödoanjiyoödem nedenleri)

Superior vena cava sendromu	Kan akımının tıkanıklığına bağlı gelişen klinik tablo
Munchausen sendromu	Kişinin ilgi görebilmek için kendini sürekli hasta etmesi
Orofasyal Granülo-matoz	Değişik nedenlerle meydana gelen granülo-matoz yüz dudak şişmesi
Melkersson-Rosenthal	Granülo-matoz dudak şişmesi, persistan lokal kutanöz ödem ve yüz şişmesi
Laffer Ascher	Bilateral blefaroşalazis: rekürren göz kapağı ödemi
Morbus Morbihan	Yüzün orta ve üst kısmında persistan eritem ve ödem
Muckle-Wells	Periyodik ürtiker ve persistan şişme, işitme kaybı ve artritis
DRESS	Eozinofili, sistemik semptomla giden ilaç döküntüsü
Cushing sendromu	Kortizol yüksekliğine bağlı gövdenin üst tarafı ve yüzündeki şişlik
Graves sendromu	Tiroid bezlerinin aşırı çalışmasına bağlı oluşan yüzdeki şişlik
Gleich sendromu	Eozinofilik epizodik anjiyoödem
Hipereozinofilik sendrom	Tekrarlayan ürtiker ve anjiyoödem
Clarkson sendromu	Aniden gelişen massif anjiyoödem

Hipereozinofilik sendrom: rekürren ürtiker ve anjiyoödem neden olabilir. Sistemik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu): birden açıklanamayan kötü prognozlu massif anjiyoödem gelişimiyle tanınır. Biokimyasal olarak hemokonsantrasyon, hipoalbuminemi ve monoklonal gammapati ve bazen myelomatoz görülür (7,9,41,46).

Sonuç

Tekrarlayan (rekürren) kronik (ürtiker)-anjiyoödem ile klinikte karşımıza çıkan hastalarda, öncelikle histaminerjik veya brakinerjik olup olmadığını ayırt etmeye çalıştıktan sonra yukarıda bahsedilen sendromik ve diğer anjiyoödem taklit eden (psödoanjiyoödem) durumlar akılda bulundurulmalı ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır

Kısaltmalar: AÖ: anjiyoödem; C1-INH: C1 esteraz inhibitör; F12: koagülasyon faktör 12; ACE-i: anjiyotensin konvertent enzim inhibitör; C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı herediter anjiyoödem; F12-HAÖ: faktör 12 gen mutasyonuna bağlı herediter anjiyoödem; Unknown-HAÖ: C1-INH normal ve mutasyonu / nedeni bilinmeyen herediter anjiyoödem; Histaminerjik AÖ: rekürren idiyomatik ailevi olmayan antihistaminige duyarlı anjiyoödem; Non-Histaminerjik AÖ: rekürren idiyomatik ailevi olmayan antihistaminige duyarsız/cevapsız anjiyoödem; C1-INH AAÖ: rekürren ailevi olmayan sekonder/tüketim sonucu C1-INH eksikliğine bağlı akkiz anjiyoödem; ACE-i AAÖ: rekürren ailevi olmayan anjiyotensin konvertent enzim inhibitör kullanımına bağlı akkiz anjiyoödem.

Kaynaklar

- Misra L, Khurmi N, Trentman TL. *Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. Indian J Anaesth.* 2016; 60(8):534-41.
- Kaplan AP, Greaves MW. *Angioedema. J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3):373-88.
- Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. *Angioedema phenotypes: disease expression and classification. Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51(2):162-9.
- Pattanaik D, Lieberman JA. *Pediatric angioedema. Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(9):60.
- Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. *Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema. J Invest Allergol Clin Immunol* 2016; 26(4):212-21.
- Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. *Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):10-7.
- Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. *Angioedema-assessment and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012; 132(21): 2391-5.
- Gill P, Betschel SD. *The clinical evaluation of angioedema. Im-*

- munol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):449-66.
- 9- LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):725-35.
 - 10- Triggianese P, Guarino MD, Pellicano C, Borzi M, Greco E, Modica S, et al. Recurrent angioedema: Occurrence, features, and concomitant diseases in an Italian single-center study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 172(1):55-63.
 - 11- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Berard F, Nicolas JF. Recurrent angioedema: diagnosis strategy and biological aspects. *Eur J Dermatol* 2014; 24(3):293-6.
 - 12- Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013; 45(5):789-96.
 - 13- James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(3):253-62.
 - 14- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7
 - 15- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:547-65.
 - 16- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8):1575-96.
 - 17- Huston DP, Sabato V. Decoding the enigma of urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1171-5.
 - 18- Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(6):1142-3.
 - 19- Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007; 62(8):842-56.
 - 20- Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):467-81.
 - 21- Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(4):469-84.
 - 22- Barbara DW, Ronan KP, Maddox DE, Warner MA. Perioperative angioedema: background, diagnosis, and management. *J Clin Anesth* 2013; 25(4):335-43.
 - 23- Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1144-51.
 - 24- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69(5):602-16.
 - 25- James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(3):253-62.
 - 26- Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015; 277(5):585-93.
 - 27- Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires).* 2015; 75(5):273-6.
 - 28- Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, Dumestre Perard C, Pralong P, Chatain C, et al. Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clin Exp Immunol.* 2016; 185(1): 81-5.
 - 29- Eli M, Joseph M, Kuznik B, Menachem S. Chronic idiopathic angioedema: a single center experience. *Int J Dermatol* 2014; 53(10):e421-7.
 - 30- Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7:27.
 - 31- Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(29-30):489-96.
 - 32- Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy* 2015; 70(8):1004-12.
 - 33- Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013; 19(7 Suppl):s103-10.
 - 34- Cugno M, Zanichelli A, Fioeni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med.* 2009; 15(2):69-78.
 - 35- Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):216-29.
 - 36- Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014; 27(4):159-63.
 - 37- Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):884-5.
 - 38- Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med.* 2016; 48(4):256-67.
 - 39- Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(5):918-25.
 - 40- Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(1):28-39.
 - 41- Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23(5):337-9.
 - 42- Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104(3):193-204.
 - 43- Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1132-41.
 - 44- Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(4): 449-56.
 - 45- Bohra S, Kariya PB, Bargale SD, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 31; 2015. pii: bcr2015210138.
 - 46- Sher J, Davis-Lorton M. Angioedema with normal laboratory values: the next step. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(5):563-70.