



Anjioödem ile Karıştırılan Nefrotik Sendrom: Olgu Sunumu Nephrotic Syndrome Confused with Angioedema: Case Report

Öner Özdemir¹, Olena Erkun^{2*}, Ümmügülsüm Dikici¹, Dilşat Gündoğdu Çoban³, Mehmet Çoban³

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hast., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hast. BD, Sakarya, Türkiye
ozdemir_oner@hotmail.com
uglsm@hotmail.com

² Sakarya Eğitim ve Araştırma Hast., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Sakarya, Türkiye
elena.baluka@gmail.com

³ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hast., Çocuk Sağlığı ve Hast. Kliniği, Sakarya, Türkiye
dlstgndgdu@hotmail.com
mehmetcoban.dr@gmail.com

* Sorumlu Yazar /
Corresponding Author



Geliş Tarihi / Received Date:
14.10.2021
Kabul Tarihi / Accepted Date:
07.10.2022
Çevrimiçi Tarihi / Online Date:
31.03.2024

Özet: Nefrotik sendrom yaygın ödem, masif proteinüri ve hipoalbuminemi ile karakterize, sıklıkla 2-6 yaşlarında oluşan bir sendromdur. Genellikle gün içinde azalan periorbital ödem nedeniyle bu hastalar yanlışlıkla alerjik hastalık tanısı almaktadır. Daha önceden bilinen takipli hastalığı olmayan, bilateral hidrosel ve inguinal herni nedeniyle ameliyatı planlanan, operasyon öncesi değerlendirmede gözlerinde bilateral şişlik farkedilen 4 yaş 9 aylık erkek hasta, anjioödem ön tanısı ile çocuk immünoloji alerji bölümüne konsülte edildi. Göz kapakları ödemli, bilateral pretibial gode bırakan ödem ve skrotumda bilateral translüminasyon gösteren şişlik olan hastanın diğer muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde: Albumin: 1.6g/dl, Sedimentasyon:76 mm/saat, C3:1,23 mg/dl, ve C4: 0,24 mg/dl. İdrarda: dansite: 1051, protein: +++, protein/kreatinin 17,8 mg/mg idi. Hem nefrotik sendrom hem de anjioödem göz kapaklarında, genital bölgede ciddi ödem oluşturur. Bu nedenle laboratuvar tetkikleri, klinik bulgular, dikkatli muayene ayırıcı tanı için yeterlidir. Çalışmamızda alerjik anjioödem ön tanılı nefrotik sendrom olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anjioödem, Hipoalbuminemi, Nefrotik sendrom

Abstract: Nephrotic syndrome is characterized by diffuse edema, massive proteinuria and hypoalbuminemia. It usually occurs between the ages of 2-6. Due to periorbital edema these patients are mistakenly diagnosed with allergic disease. A 4-year-old 9-month-old male patient, who had no known disease under follow-up, was admitted to the pediatric surgery service due to bilateral hydrocele and inguinal hernia, was planned to be operated on, and bilateral swelling in his eyes was noticed in the preoperative evaluation, was consulted to the pediatric immunology-allergy department. His general condition was good, his skin turgor was normal, his eyelids were edematous. There was bilateral pretibial pitting edema and bilateral transluminated swelling in the scrotum. In laboratory examination: Albumin: 1.6g/dl, Sedimentation:76 mm/hr, C3:1.23 mg/dl, and C4: 0.24 mg/dl. In urine: density: 1051, protein: +++, protein/creatinine was 17.8 mg/mg. Both nephrotic syndrome and angioedema cause severe edema of the eyelids and genital area. Therefore, laboratory tests, clinical findings and careful examination are sufficient for differential diagnosis. In our study, we aimed to present a case of nephrotic syndrome with a prediagnosis of allergic angioedema.

Keywords: Angioedema, Hypoalbuminemia, Nephrotic syndrome

EXTENDED ABSTRACT

Background

Angioedema, known as fluid accumulation under the skin and mucosa, may have many different pathogenesis. Different treatments should be applied to different pathologies. We present our patient who was consulted to the pediatric allergy clinic due to bilateral angioedema around the eyes, but

it evolved into a very different path than allergy.

Purpose

We aim to diversify the differential diagnoses of clinicians in angioedema cases, which are frequently encountered in daily practice, to make the correct diagnosis for the right patient, to prevent the wrong treatment by making the wrong diag-

nosis, and to avoid delays in the right treatment.

Case

A 4-year-old and 9-month-old male patient, who was hospitalized at the pediatric surgery clinic to be operated on due to hydrocele, was consulted to the pediatric allergy clinic due to bilateral swelling around the eyes before the operation. The patient was transferred to the pediatric allergy service. Angioedema was not accompanied by urticaria, and it was learned from his history that a similar swelling had occurred around the eyes a month before. Pheniramine maleate was administered intravenously to the patient. It was observed that there was no response to treatment within 24 hours. It was also noteworthy that pitting edema occurred in the patient's legs. When examined to investigate the etiology of angioedema, the patient was found to have massive proteinuria and associated hypoalbuminemia (Albumin: 1.6 g/dl, Sedimentation: 76 mm/hr, C3: 1.23 mg/dl, and C4: 0.24 mg/dl. In spot urine: density: 1051, protein: +++, protein/creatinine was 17.8 mg/mg). The patient was referred to the pediatric nephrology department. The patient showed a dramatic response to steroid treatment during follow-up, and his edema regressed.

Discussions

Swelling caused by fluid accumulation under the skin or mucosa is called angioedema and may occur in any body part, including the eyes, lips, and extremities. These swellings may occur as a result of different pathogenesis.

The pathophysiology of angioedema may include allergic (histamine-mediated), acquired (bradykinin-mediated), and systemic diseases. Histaminergic angioedema is the most common type of angioedema. For this reason, the first diagnosis that comes to the mind of clinicians who encounter a

case of angioedema is histaminergic angioedema. It is often accompanied by urticaria and responds well to antihistamine treatment, and it is not expected to last for days.

Hereditary angioedema (HAE), one of the other causes of angioedema, is an autosomal dominant inherited, bradykinin-mediated angioedema that progresses with attacks. The disease progresses with isolated angioedema attacks and can be fatal if laryngeal involvement occurs. HAE is not accompanied by urticaria, does not respond to antihistamine treatment, and regression of angioedema takes time. Treatment includes disease-specific agents such as bradykinin receptor antagonists and C1 esterase inhibitors. It should be kept in mind in the differential diagnosis of patients presenting with isolated angioedema.

Among systemic diseases, right heart failure and nephrotic syndrome are the ones that should come to mind. Treating these diseases, which cause fluid leakage outside the vessels through different mechanisms, should be directed toward the underlying pathology. Bilateral involvement in the eye is expected, and pitting edema in the extremities is more suggestive of systemic disease. Angioedema caused by systemic diseases does not respond to antihistamine treatment.

In nephrotic syndrome, hypoalbuminemia occurs as a result of massive protein loss from the kidney. As a result, fluid leaks out of the vein. It occurs mainly in the lower extremities and around the eyes due to gravity. Unlike allergic angioedema, it is expected to occur bilaterally, causes pitting, and is not accompanied by urticaria. It causes severe anxiety in families. These patients primarily apply to the emergency department. It is mistaken for allergic angioedema, and due to mislabeling, treatment is delayed, or even the wrong treatment is

applied. When angioedema is encountered, clinicians should also examine the extremities and note the presence of a pit. Our patient had no edema in the lower extremities at the first examination, but it occurred during the follow-up. We think that this situation is due to deepening hypoalbuminemia. Corticosteroids are used in the treatment of nephrotic syndrome. Our patient also responded well clinically to steroid treatment.

Conclusions

Our case report emphasizes that the most common cause should always be in our minds, but further examination should be performed in cases of angioedema that do not respond to treatment, along with other warning signs such as unresponsiveness to antihistamine treatment, long-term continuation, accompanied by systemic findings.

1.GİRİŞ

Nefrotik sendrom, yaygın ödem, masif proteinüri ve hypoalbuminemi ile karakterize bir sendromdur.¹ Nefrotik sendrom, çocukluk yaş grubunda etyolojisi ve patogenezi tam anlamı ile bilinmeyen (idiyopatik) ve yalnız böbrekteki bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla 2-6 yaşları arasında başlar.² İdiyopatik nefrotik sendromun yanında, etyo-patogenezi net olarak belirlenmiş ve sekonder nefrotik sendrom olarak gruplandırığımız (enfeksiyonlara, diyabete, toksinlere, malign hastalıklara sekonder gibi) ise çocuklarda daha nadir gözlenir.¹

Genellikle gün içinde azalan periorbital ödem nedeniyle bu hastalar yanlışlıkla alerjik veya diğer nedenlere bağlı olduğu düşünülen anjioödem tanısı almaktadır.³⁻⁵ Çalışmamızda alerjik anjioödem ön tanısıyla çocuk allerji polikliniğine yönlendirilen fakat nefrotik sendrom tanısı alan olgu sunulmaktadır.

2.GEREÇ ve YÖNTEMLER

2.1.Araştırma ve Yayın Etiği

2.1.1.Olgu

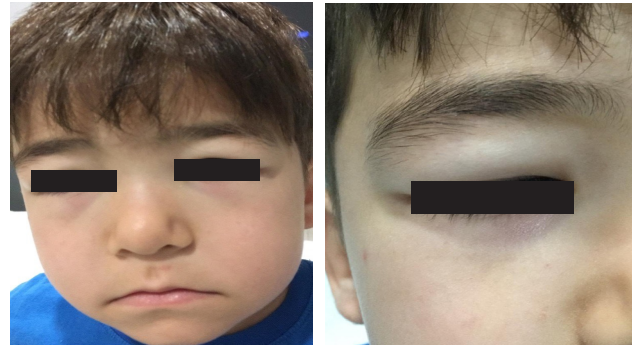
Daha önceden bilinen hastalığı olmayan, bilateral hidrosel ve inguinal herni nedeniyle çocuk cerrahi servisine yatışı yapılarak ameliyatı planlanan, operasyon öncesi değerlendirmede gözlerinde bilateral şişlik fark edilen 4 yaş 9 aylık erkek hasta, anjioödem ön tanısı ile çocuk immünoloji alerji bölümüne konsülte edildi.

Hastanın anamnezinden 1 ay önce de benzer şekilde 3-4 gün süren göz kapağında şişlik şikâyeti olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastanın, soygeçmişinde sağlam sağlıklı abi ve kız kardeşi olduğu, anne babası arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, deri turgor ve tonusu doğal, göz kapakları ödemli idi (resim 1 a,b). Vücut ağırlığı: 27 kg (90-97p) ve boy: 120cm (90-97p) idi. Solunum sesleri doğal, kalp sesleri ritmik, nabız 100/dak, tansiyon 90/55 mmHg, batın yumuşak, karaciğer 2 cm ele geliyordu. Cilt muayenesinde ürtiker, purpura ve döküntü yoktu. Bilateral pretibial bölgede gode bırakan ödem ve skrotumda bilateral translüminasyon gösteren şişlik mevcuttu.

Resim 1a. b.

Bilateral göz kapaklarında ödem.



Laboratuvar incelemesinde; üre: 24mg/dl, kreatinin: 0,19 mg/dl, AST: 31 U/l, ALT: 14 U/l, albumin: 1.6g/dl, Na+: 134 mEq/L, K+: 4.1 mEq/L, CRP:<3,3 mg/dl, sedimentasyon: 76 mm/saat, lökosit: 6.890/mm³, nötrofil: 1.690/mm³, Hb: 13,1g/dl, platelet: 379.000/mm³ idi. İdrar incelemesinde; pH:6.0, dansite: 1051, protein: 3+, C3: 1,23 mg/dl ve C4: 0,24 mg/dl idi. Yaşına uygun yapılan deri prik testi ve alerjene spesifik immünglobülin E değerlendirmeleri de normal sınırlar içinde saptandı. Batın ultrasonografi: karaciğer boyutları artmış (116 mm), sağ subhepatik sağ parakolik-retroperineal alanda sıvı kolleksiyonları izlenmektedir.

3.TARTIŞMA

Ödem, sıvı birikiminin vücut ağırlığının %3-5'ini geçtiğinde fark edilebilir. İlk olarak göz kapaklarında şişlik şeklindedir. Yerçekimine bağlı olarak gün içinde yer değiştirir. Ödem gözlerden başlayıp, bacakların ön yüzüne ve kalçaya doğru yayılır. Genellikle gün içinde değişen periorbital ödem nedeniyle bu hastalık yanlışlıkla alerjik hastalık tanısı alır. Hastamızda da periorbital ödem saptandı. Alerjik anjioödem ön tanısı ile yatırılıp ileri tetkikleri alındı. Feniramin intravenöz olarak uygulandı. Fakat tedaviye beklenen cevap alınamayınca ayırıcı teşhise giren diğer nedenler düşünüldü.⁴⁻⁷

Allerjik bir nedene bağlı olmayan (non-allerjik) anjioödemler tekrarlayan fakat nedeni açıklanamayan, 24 saatten uzun süre devam eden, anti-histaminiklere cevap vermeyen, ürtikerin eşlik etmediği, bazen larenks ödemi veya barsak ödemi sonucu kolik tarzında karın ağrısı gelişebilen ödemlerdir.⁶ Bunlar arasında ilk akla gelen, C1 esteraz inhibitör (C1-INH) eksikliğine bağlı oluşan herediter anjioödem (HAÖ)' dir. Cilt, barsak submukozası ve üst solunum yollarını tutar; kaşıntı ve ürtiker olmadan tekrarlayan anjioödem ataklarıyla süren otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Nadir görülmesine rağmen acil serviste

atak tedavisinde gecikmeler yaşanabilmektedir.³

Hastamızda olduğu gibi, non-allerjik ödemlerde dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da, ödem eğer bilateral ise-her iki tarafı tutuyorsa-, gode bırakıyorsa, daha yaygın tutulum gösteriyorsa (aynı anda göz, pretibial bölge ve sırtın alt kısmında tutulum vb.) ve alerjik anjioödem tedavisine cevabı yoksa bu olgularda sistemik bir (böbrek, kalp, karaciğer vb.) hastalığa bağlı ödem olduğu düşünülmelidir.^{2,6,7}

Nefrotik sendrom genellikle minör enfeksiyonlar, seyrek olarak da böcek ısırıkları, arı sokması sonrasında gelişir. Çocuklar genellikle hafif ödem tablosundadır. İlk olarak periorbital ve pretibial ödem saptanır. Genellikle gün içinde değişen periorbital ödem nedeniyle bu hastalık yanlışlıkla alerjik hastalık tanısı alır. Zamanla asit, plevral efüzyon, genital ödem gelişebilmektedir. İştahsızlık, karın ağrısı, halsizlik en sık rastlanan bulgulardır. Ayırıcı tanıda protein kaybettiren enteropati, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, akut ya da kronik glomerülonefrit, hipotiroidizm bağlı ödem, protein malnütrisyonu düşünülmektedir. Bu hastalığın önemli özelliği hipertansiyon ve makroskopik hematüri (eşlik eden nefritik sendromu) olmamasıdır.² Nefrotik sendromlu çocuk hastalarda kan basıncı sıklıkla normal sınırlardadır, ancak %5-15 olguda yüksek bulunmaktadır. Şiddetli ödem durumlarında solunum sıkıntısı, göbek, kasık fitiği ortaya çıkabilir. Vakamızda tansiyon normal sınırdadır, ama hepatosplenomegali ve batında serbest sıvı izlenmişti. Bu hastalarda enfeksiyonlara eğilim artmış olup deri ve akciğer enfeksiyonları gelişebilir. Arteriyel ve venöz trombozlar görülebilir. Karında biriken sıvının (asit) yaptığı gerginliğe bağlı olarak karın ağrısı da görülebilmektedir.^{1,2}

Vücut ağırlığı ve boyu (büyümesi) normal olan, malnütrisyon, hipotiroidizm olmayan ve kardiyak

patolojisi bulunmayan hasta nefrotik sendrom açısından ileri tetkikleri alındı. İleri tetkikler değerlendirildiğinde, hastamızda da total protein/ albümin düşüklüğü (hipoproteinemi / hipoalbuminemi), 3+ proteinüri (masif proteinüri), allerji (antihistaminik) tedavisine cevapsızlık, allerjik testlerin negatif bulunmasıyla hastamızda çocukluk çağında nefrotik sendroma yol açan sistemik böbrek hastalığı düşünülüp ileri tetkik ve tedavi için uygun merkeze gönderildi. Orada da ön tanımız doğrulanıp hastada çocuklarda nefrotik sendromun en sık nedeni olan minimal change (değişiklik) hastalığı düşünülüp literatüre uygun şekilde Prednisolon tedavisi başlanılmıştır ve tedavi sonrası ödem gerilemiştir (resim 2).

Resim 2.

Prednisolon tedavi esnasında bilateral göz kapaklarında ödemin azaldığı görülmektedir.



Kişisel 8 yıllık çocuk allerji deneyimimizde, 3 çocuk periorbital ödem nedeniyle allerjik anjioödem şüphesi ile bize gönderilmiş ya da konsülte edilmiş fakat tedaviye cevapsızlık ve ileri tetkiklerle minimal change hastalığı doğrulanmış ve tedavi verilmiştir.^{8,9} Nadir de olsa, çocuk uzmanı hekimler

tarafından nefrotik sendroma bağlı ödem, allerjik anjioödem ile karıştırılabilmektedir. Erişkinlerde de, akkiz anjioödem¹⁰, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitörü kullanımı¹¹ gibi tablolar akla gelmelidir. Yine literatürde idiyopatik membranöz glomerulonefrite bağlı nefrotik sendrom tablosunun da, herediter anjioödemli bir hastada geliştiği bildirilmiştir.¹²

KAYNAKLAR

1. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. Paediatr Int Child Health, 2017; 37(4): 248-58.
2. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I – Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Ital J Pediatr, 2017; 43(1), 41.
3. Özdemir Ö. Acil Serviste Herediter Anjioödem'e Güncel Yaklaşım. Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J, 2020; 10(1):152-61.
4. Özdemir Ö. Current and future therapy of hereditary angioedema. South Clin Ist Euras 2020; 31(3): 301-307.
5. Norris M, Ashoor Z, Craig T. Management of pediatric hereditary angioedema types 1 and 2: A search for international consensus. Allergy Asthma Proc. 2022; 43(5):388-396.
6. Özdemir Ö. Diagnosis and differential diagnosis in hereditary angioedema. Türkiye Klinikleri J Allergy -Special Topics. 2011;4(2):21-35.
7. Özdemir Ö. Tekrarlayan Anjioödem Atakları ile Başvuran Hastaya Akılcı Yaklaşım. Klinik tıp pediatri dergisi 2019; 11(2):64-73
8. Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal Change Disease. 2021 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809474.
9. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):332-345.
10. Willows J, Wood K, Bourne H, Sayer JA. Acquired C1-inhibitor deficiency presenting with nephrotic syndrome. BMJ Case Rep. 2019;12(7):e230388.
11. Robertson JJ, Tillman DM, Ball SG, Lever AF. Angiotensin converting enzyme inhibition in hypertension. J Hypertens Suppl. 1987; 5(3):S19-25.
12. Majoni SW, Smith SR. Membranous nephropathy in a patient with hereditary angioedema: a case report. J Med Case Rep. 2008; 2:328.