

Bir çocuk olgu nedeniyle herediter anjioödem

Hereditary angioedema on the occasion of a pediatric case

Hakan Turan¹, Mesut Okur², Ersoy Acer¹, Zehra Gürlevik¹, Mehmet Emin Yanık¹

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Düzce

²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

Özet

Hereditör anjioödem, C1-esteraz inhibitörünün konjenital eksikliğinden kaynaklanan, otozomal dominant kalıtmı, nadir görülen ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır. Tüm anjioödem vakalarının yaklaşık olarak %2'sinden sorumludur. Subkutan veya submukozal bölgede rekürren anjioödem atakları ile karakterizedir. Burada şiddetli ekstremitte ödemle başlayan ve taze donmuş plazma ile tedavi edilen hereditör anjioödemli 5 yaşında bir kız hasta sunulmuş ve bu vesileyle hastalığın kliniği ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hereditör anjioödem; taze donmuş plazma; tedavi

Abstract

Hereditary angioedema is a rare and life threatening autosomal-dominant disorder which results from the congenital deficiency of C1-esterase inhibitor. It is responsible for approximately 2% of all angioedema cases. Recurring angioedema attacks that involve subcutaneous and submucosal areas are the hallmarks of hereditary angioedema. Here, we review the clinical findings and therapeutic approaches of the disease by presenting a 5-years old female patient with severe extremity edema who was diagnosed as hereditary angioedema and treated with fresh frozen plasma.

Keywords: Hereditary angioedema; fresh frozen plasma; treatment

Giriş

Hereditör anjioödem (HAÖ) C1-esteraz inhibitörünün (C1-INH) konjenital eksikliğinden kaynaklanan, otozomal dominant geçişli, nadir görülen ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır (1). Her iki cinsten de eşit oranda görülen hastalığın prevalansının 50.000 ila 100.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Anjioödem vakalarının yaklaşık olarak %2'sinden sorumludur (2). Subkutan veya submukozal bölgede rekürren anjioödem atakları ile seyreder. Özellikle çocuklarda en sık görülen ilk başvuru bulgusu ise ekstremitte ödemdir. Burada şiddetli ekstremitte ödemle kliniğimize başvuran, babasında ve dedesinde de HAÖ öyküsü bulunan 5 yaşında bir kız hastayı sunmayı ve bu vesileyle HAÖ kliniğini ve tedavisini gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu

5 yaşında kız hasta 24 saat önce başlayan, sol elin tamamını kaplayan ve ön kola doğru yayılım gösteren, deri renginde değişiklik yapmayan, lokal ısı artışı göstermeyen ancak ağrı hissine neden olan şiddetli subkutan ödem nedeniyle polikliniğimize başvurdu (Resim 1). Hastanın genel durumu iyi, bilinci açık, vücut ağırlığı 15 kg (25 p) ve boyu 102 cm (10-25 p) idi. Vital bulguları stabil (vücut sıcaklığı 36,5°C, nabız 72/dk, solunum sayısı 22/dk) olan hastanın sistemik muayene bulguları doğaldı. Özgeçmişinde patolojik özellik yoktu. Soy geçişinde hem dede hem de babada ekstremitte ve yüzde ataklar halinde seyreden benzer şişliklerin olduğu öğrenildi. Hastanın 6 aylık bir erkek kardeşi vardı, fakat şu ana kadar benzer bir hastalık tablosu yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 13,2 g/dl (12-18 g/dl), lökosit: 9830/mm³ (5200-12400/mm³), trombosit: 215 x10³/mm³ (150-400 x10³/mm³), AST: 32 IU/l (5-32 IU/l), ALT: 16 IU/l (5-33 IU/l), üre: 28 mg/dl (13-43 mg/dl), kreatinin: 0,4 mg/dl (0,3-0,7 mg/dl), Na: 140 mEq/l (135-145 mEq/l), K: 4 mEq/l (3,5-5,1 mEq/l), Ca: 8,8 mg/dl (8,4-10,2 mg/dl), Cl: 103 mg/dl (98-110 mg/dl) idi. Tam idrar tetkikinde bir anormallik saptanmadı. C1-INH seviyesi 0,07 g/l (0,15-0,35 g/l) ve C4 seviyesi 5 mg/dl (13-46 mg/dl) olup normalden düşüktü. Mevcut öykü, klinik ve laboratuvar bulgular ışığında hastada HAÖ düşünüldü. Eşlik edebilecek otoimmün bir hastalık açısından destekleyici sistemik muayene ve laboratuvar bulgusu yoktu. Öyküsünde HAÖ'yu tetikleyen nedenler bakımından boya kalemi ile resim boyama esnasında meydana gelen sürtünmenin hastanın kolunda oluşturabileceği minör travma dışında başka özellik yoktu. Hastanın mevcut ödemi yaşamı tehdit etmemesine rağmen, şiddetli olması ve muhtemelen kompresyona bağlı ağrı yapması nedeniyle 10 ml/kg dozunda taze donmuş plazma (TDP) infüzyonu uygulandı. İnfüzyonu takiben 2 saat içinde hastanın ödemi gerilemeye başladı ve ertesi gün taburcu edildi. İlk atak olması ve yaşamı tehdit etmemesi nedeniyle uzun dönem profilaksi tedavisi başlanmadı. Atakları tetikleyici etkenlerden uzak durmaya çalışması önerildi. 3 aydır takip edilen hastada şu ana kadar başka bir atak olmadı.

Tartışma

C1-INH karaciğerde sentezlenen α₂-globulin yapıda bir proteindir. Proteinin geni 11. kromozomun uzun koluna lokalizedir (3). Bu genin mutasyonundan kaynaklanan bir tablo olan HAÖ'nün üç fenotipi tanımlanmıştır. Tip 1 HAÖ, C1-INH serum seviyelerinin düşüklüğü ile karakterize iken tip 2'de serum seviyeleri normal ya da

İletişim/Correspondence to: Hakan Turan, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Düzce, TÜRKİYE
Tel: +90 380 5421416 drhakanturan@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.01.2011 **Kabul Tarihi:** 10.02.2011
Received: 17.01.2011 **Accepted:** 10.02.2011

DOI: 10.5455/GMJ-30-2011-23
www.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888



Resim 1. Sol elden ön kola doğru yayılan eritemsiz şiddetli ödem.

yüksek olmasına rağmen yeterli fonksiyona sahip değildir.

Tip 3'de ise C1-INH seviyeleri kalitatif ve kantitatif olarak normaldir ancak HAÖ kliniği mevcuttur (4). C1-INH komplemanın klasik yolunun, fibrinolitik yolun, kinin-kallikrein sisteminin ve koagülasyon kaskadının önemli bir düzenleyici proteinidir. Bu proteinin eksikliği kallikrein artışına bağlı bradikinin benzeri mediatörlerin salınıp vasküler permeabilitenin artmasına ve anjioödem ortaya çıkmasına neden olur (5).

Hastaların %75-85'inde tablo bizim vakamızda olduğu gibi ailesel özellik göstermekte iken, kalan %15-25'lik kısmın ise yeni gen mutasyonlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (6). Bu nedenle HAÖ'lü hastalarda pozitif aile öyküsü tanı koymayı kolaylaştırıcı bir faktör olmakla birlikte aile öyküsünün olmadığı %15-25'lik kesimde doğru tanı koymak zorlaşmakta ve gecikebilmektedir. İlk anjioödem atakları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak en sık olarak 5-11 yaş arasında görülmektedir. İnfantil dönemde ortaya çıkışı ise çok nadirdir.

Pediyatrik hastalarda en sık ve en erken bulgu yüz, gövde, genital bölge ve özellikle ekstremitelerde gelişen, eritem ve kaşıntının eşlik etmediği subkutan ödemdir. Bu ödem genellikle 2-4 gün içinde tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geriler (7). Olgumuzda ağrı hissi ve şiddetli ödem ve olası kompresyon nedeniyle spontan gerileme beklenmeksizin TDP ile tedavi uygulanmış ve iyi yanıt alınmıştır. Çocuklarda atakları tetikleyen en önemli faktör mekanik travmadır. Diş çıkarma ve yazı yazarken kolun sürtünmesi gibi küçük travmalar bile

ataklara neden olabilmektedir. Bunun yanında üst solunum yolu ve Helicobacter pylori enfeksiyonları, emosyonel stres, cerrahi girişim, çocuklarda çok nadir kullanılmasına rağmen ACE inhibitörü gibi ilaçlar da atakları tetikleyen diğer faktörlerdir (8,9). Olgumuzda en olası tetikleyici mekanizmanın minör travma olduğu düşünüldü. Artropod ısırıkları, selülit, lenfanjit, lenfödem, tromboflebit gibi izole kolda ödem yapabilecek nedenlerden, destekleyici laboratuvar ve klinik bulgu olmadığı için uzaklaşıldı.

Hastalığın tedavisi akut atak tedavisi, kısa ve uzun dönem profilaksi tedavisi olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilir. Hafif ödemli ataklarda genellikle spontan gerileyebildiği için tedavi önerilmez. Eğer hastada farinks veya larinks ödemi, boyun, dudak, yüz ödemi, şiddetli gövde ödemi veya abdominal semptomlar ve bizim hastamızda olduğu gibi şiddetli ekstremitte ödemi varsa bu hastalara akut atak tedavisi yapılmalıdır (9). C1-INH konsantrasyonlarının intravenöz kullanımı en uygun tedavi yöntemi olmakla birlikte ülkemizde bulunmaması nedeniyle TDP akut ataklarda en sık kullanılan alternatif tedavi yöntemidir. 10 ml/kg dozunda 1-2 ünite kullanılması ile genellikle iyi yanıtlar elde edilmektedir (10). Profilaksi tedavisinde ise ilk basamak, alevlendirici faktörlerin elimine edilmesidir. Özellikle baş-boyun cerrahisi geçirecek ve dental girişim yapılacak hastalarda kısa dönem profilaksi tedavisine gerek duyulmaktadır (11). Uzun dönem profilaksi tedavisi ayda bir veya daha fazla sayıda atak olması ve hastanın hayatı tehdit edici atak geçirmiş olması durumlarında uygulanmaktadır (12). 6 yaş altındaki çocuklarda semptom sıklığının nisbeten daha az olması nedeniyle nadiren gereklidir.

Sonuç olarak ürtikersiz ve kaşıntısız gövde, ekstremiteler veya yüz ödemiyle başvuran hastalarda, steroid ve antihistaminik tedavisine rağmen ödemi gerilemeyen veya artmaya devam eden hastalarda, şiddetli solunum sıkıntısı oluşturan larinks, farinks ödemi olan hastalarda -aile öyküsü olsun ya da olmasın- HAÖ tanısı da mutlaka akla gelmelidir. Tanı sonrası ise hastaya gereksiz tedaviden kaçınmak ve en uygun tedavi seçimi için gerek dermatoloji gerekse pediatri hekimleri tarafından HAÖ'nün akut ve profilaksi tedavilerinin iyi bilinmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. N Engl J Med 1987;346(24):1525-30.
2. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine 1992;71(4):206-15.
3. Bock SC, Skriver K, Nielsen E, Thøgersen HC, Wiman B, Donaldson VH, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning and chromosomal localization. Biochemistry 1986;25(15):4292-301.
4. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment with the new variant of hereditary angioedema (HAE III). Br J Dermatol 2004;150(1):155-77.
5. Anderson MW, deShazo RD. Studies of the mechanism of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema: the effect of an ACE inhibitor on cutaneous responses to bradykinin, codeine, and histamine. J Allergy Clin Immunol 1990;85(5):856-8.
6. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114(3 Suppl):S51-131.
7. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med 2006;119(3):267-74.
8. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. Lancet 2001;358(9294):1695-6.
9. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. Pediatrics 2007;120(3):713-22.
10. Hill BJ, Thomas SH, McCabe C. Fresh frozen plasma for acute exacerbations of hereditary angioedema. Am J Emerg Med 2004;22(7):633.
11. Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. J Oral Maxillofac Surg 1999;57(4):404-8.
12. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2004;114(3):629-37.