

Hereditör Anjiyoödemli Bir Aile

A FAMILY OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

Dr. Müzeyyen GÖNÜL,^a Dr. Ülker GÜL,^a Dr. Seray KÜLCÜ ÇAKMAK,^a
Dr. Can ERGİN,^a Dr. Şölen ARTANTAŞ^a

^a2. Dermatoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Hereditör anjiyoödem (HA) nadir görülen, hayatı tehdit edebilen, genetik geçişli bir anjiyoödem formudur. HA'lı olgularda laringeal ödeme bağlı mortalite oranının yüksek olması nedeniyle hastalara doğru tanının konulması ve uygun tedavinin verilmesi önemlidir. Hereditör anjiyoödem 3 fenotipik formu tanımlanmıştır. Burada tip 2 hereditör anjiyoödemli bir aile tanımlıyoruz.

Yirmialtı yaşında kadın hasta 6 yıldır vücudunun değişik yerlerinde tekrarlayan ağrılı ödem şikayeti ile başvurdu. Hasta ödem çoğunlukla travma sonrası oluştuğunu, antihistaminik ve steroid tedavisine cevap vermediğini ve birkaç gün içinde kendiliğinden gerilediğini ifade ediyordu. Hastanın 1,5 yaşındaki kızında ve 7 yaşındaki oğlunda da benzer şikayetler mevcuttu. Anne ve 2 çocuğunun rutin laboratuvar incelemesi normaldi. Her üç olgunun da C₁ esterez ve C₃ düzeyleri normal; C₄ düzeyleri düşük olarak tesbit edildi. Genetik olarak herhangi bir kromozom anomalisine rastlanılmayan olgularımıza klinik ve laboratuvar bulguları ile hereditör anjiyoödem tip 2 tanısını kondu. Anneye danazol tedavisi, erkek çocuğuna oxandrolone tedavisi verildi ve acil durumda her 3 hastaya da C₁ inhibitör konsantresi önerildi.

Klasik tedavilere yanıt vermemesi ve mortalite ihtimali nedeniyle anjiyoödemli hastalar değerlendirilirken hereditör anjiyoödem tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör anjiyoödem, C₁ esterez inhibitörü

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:72-75

Abstract

Hereditary angioedema (HA) is a life-threatening, inherited and rare form of angioedema. The correct diagnosis and appropriate therapy are very important because of the high mortality rate due to the laryngeal edema in the patients with HA. Three phenotypical forms of HA are described. We reported herein a family of HA type 2.

A 26-year-old female patient attended to our clinic with recurrent and painful edema localized on different areas of her body for 6 years. She told that the edema, mostly developed after trauma and didn't respond to antihistamine and corticosteroid therapies that was administered parenterally in another hospital previously and regressed spontaneously in a few days. There were also similar complaints in her 1.5-year-old daughter and 7-year-old son. The routine laboratory tests of mother and her two children were normal. The levels of C₁ esterase and C₃ were normal but the level of C₄ was decreased in all of the patients. No chromosomal anomaly was detected in genetic examination of the three patients. The diagnosis HA type 2 was confirmed with clinical and laboratory findings. Danazol therapy was administered to the mother, oxandrolone therapy was administered to the boy and purified C₁ inhibitory treatment were suggested to all of them in cases of emergency.

The diagnosis of HA should be considered during evaluating patients with angioedema because of unresponsiveness to treatment and risk of mortality.

Key Words: Hereditary Angioedema, C₁ esterase inhibitor

Hereditör anjiyoödem nadir görülen, hayatı tehdit edebilen, genetik geçişli bir anjiyoödem formudur. Hastalarda rekürren, ürtikerin eşlik etmediği, pruritik olmayan, ağrılı, subkutan ödem görülür.¹ Hereditör

anjiyoödem 3 fenotipik formu tanımlanmıştır.² Burada tip 2 hereditör anjiyoödemli bir aile tanımlıyoruz.

Olgular

Anne

Yirmialtı yaşında kadın hasta 6 yıldır vücudunun değişik yerlerinde tekrarlayan ağrılı ödem şikayeti ile başvurdu (Resim 1). Ödem bazen travma sonrası oluştuğunu, başvurduğu hastanelerde uygulanan parenteral antihistaminik ve steroid tedavisine cevap vermediğini ve birkaç gün içinde kendiliğinden gerilediğini ifade ediyordu. Hastanın

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2006

20. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Müzeyyen GÖNÜL
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Dermatoloji Kliniği, Sıhhiye, ANKARA
muzeyyengonul@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

özgeçmişinde özellik yoktu. Hasta, evli ve 2 çocuklu. Yedi yaşındaki oğlunda ve 1,5 yaşındaki kızında da benzer şikayetler olduğu öğrenildi. Sistem sorgulamasında ara ara kendiliğinden gerileyen karın ağrısı şikayeti vardı. Fizik muayenesi doğal olan hastanın, yapılan tetkiklerinde C₁ esteraz inhibitör düzeyi 0,30 g/dl (N: 0,15-0,35 g/dl); C₄ düzeyi 4,01 mg/dl (N: 16-38 mg/dl) olarak tesbit edildi. Rutin laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu ve enfeksiyon odağı saptanmadı. Genetik incelemesinde herhangi bir kromozom anomalisi yoktu. Takibinde travma sonrasında ayağında ve kolunda, antihistaminik, steroid ve adrenalın tedavisine cevap vermeyen ağrılı, subkutan ödem izlenen hastaya tip 2 herediter anjiyoödem tanısı konuldu ve danazol tedavisi ile acil durumda C₁ inhibitör konsantresi önerildi (Resim 2).

Kız çocuk

1,5 yaşındaki kız çocuğunda 3-4 aylıktan beri, özellikle travma sonrası vücudun çeşitli yerlerinde tekrarlayan ödem şikayeti vardı. Özgeçmişinde özellik yoktu; soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesi doğaldı. Tetkiklerinde C₁ esteraz inhibitör düzeyi 0,34 g/dl (N: 0,15-0,35 g/dl); C₄ düzeyi 5,4 mg/dl (N: 16-38 mg/dl) olarak tesbit edildi. Rutin laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu ve enfeksiyon odağı saptanmadı. Genetik incelemesinde herhangi bir kromozom anomalisi yoktu. Takibimiz sırasında antihistaminik, steroid ve adrenalın tedavisine cevap vermeyen ayak ödemi gözlemlendi. Tip 2 herediter anjiyoödem tanısı konan hastaya C₁ inhibitör konsantresi ile replasman tedavisi önerildi.

Erkek çocuk

Yedi yaşında erkek çocukta ilk defa 4 yaşında başlayan, özellikle travma sonrası vücudun çeşitli yerlerinde 2-3 gün süren ve kendiliğinden gerileyen ödem şikayeti vardı (Resim 3). Hasta bu şikayetleri için hiçbir tedavi kullanmamıştı. Özgeçmişinde 1,5 yıl önce inguinal herni nedeniyle opere olduğu; soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Sistem sorgulamasında ara ara kendiliğinden gerileyen karın ağrısı



Resim 1. Annede yüzde anjiyoödem.



Resim 2. Annede takibimiz sırasında, travma sonrası, kolda gelişen anjiyoödem.



Resim 3. Erkek çocukta üst dudakta anjiyoödem.

şikayeti mevcuttu. Hastanın fizik muayenesi doğaldı. Tetkiklerinde C₁ esteraz inhibitör düzeyi 0,23 g/L (N: 0,15-0,35 g/dl), C₄ düzeyi <0,05 g/L (N: 16-38 mg/dl) olarak tesbit edildi. Rutin laboratuvar incelemelerinde anemi (Hgb: 11,2 mg/dl) dışında patolojik bulgu ve enfeksiyon odağı saptanmadı. Genetik incelemesinde herhangi bir kromozom anomalisi yoktu. Tip 2 herediter anjiyoödem tanısı konulan hastaya oxandrolone ile C₁ inhibitör konsantrisi önerildi.

Tartışma

Anjiyoödem deride ve gastrointestinal ve respiratuvar sistem de dahil olmak üzere mukozalarda görülebilen; subkutan dokuda şişlikle karakterize bir reaksiyondur. Nadiren kompleman 1 esteraz inhibitöründeki (C1-INH) genetik veya kazanılmış bozukluk nedeniyle ortaya çıkabilir. C1-INH'deki genetik bozukluk sonucu ortaya çıkan anjiyoödem hereditör anjiyoödem denir.³

C1-INH kompleman yolunun aktivasyon basamaklarındaki ana düzenleyici proteinlerden biridir ve; C1r, C1s, aktif Hageman faktörü, kallikrein, plazmin ve aktifleşmiş faktör 9'un inhibisyonunu regüle eder. C1-INH'deki eksiklik veya bozukluk kompleman sisteminin disregülasyonu ve bazı mediatörlerin salımı sonucu klinik semptomlardan sorumlu vasküler permeabilite artışıyla sonuçlanabilir.^{4,5}

Hereditör anjiyoödem otozomal dominant ge-

çişlidir; 3 formu tanımlanmıştır. Tip 1; hereditör anjiyoödemlerin %80-85'ini oluşturur ve C1-INH üretiminde azalma ile karakterizedir. Tip 2 hereditör anjiyoödemde C1-INH seviyesi normaldir ancak; fonksiyonları bozuktur.³ Son zamanlarda tanımlanmış, X'e bağlı geçiş gösterdiği düşünülen hereditör anjiyoödem tip 3'te ise, C1 inhibitör fonksiyonları ve kompleman komponentleri normaldir.^{2,6}

Hereditör anjiyoödem her 3 tipi de klinik olarak birbirine benzerdir.^{2,3} Bulgular erken çocukluk döneminde daha belirsizken; 2. dekatta belirgin hale gelir. Hereditör anjiyoödem klinik olarak pruritik olmayan, kötü sınırlı, gode bırakmayan ve tekrarlayan subkutan ödemle karakterizedir. Genellikle yüz, ekstremiteler ve genital bölge tutulur. Sıklıkla minör travma, cerrahi müdahaleler, egzersiz, ani ısı değişiklikleri, enfeksiyonlar ve emosyonel stresle tetiklenir. Deride saatler içinde progresif olarak artan ödem görülür ve 2-5 gün sonra sponrtan olarak geriler. Lezyonlar birkaç santimetrekarelik bir alanı kaplayabildiği gibi, tüm ekstremiteleri de tutabilir.^{1,3}

Kutanöz tutulumun yanı sıra mukoza ve santoral sinir sistemi tutulumu da görülebilir. İntestinal duvardaki akut ödeme bağlı geçici obstrüksiyonlar olabilir ve bu tablo akut batın ile karışabilir. Bazı olgularda üriner retansiyon, geçici afazi, hemipleji, başağrısı da görülebilir.⁷ Hereditör anjiyoödemli olgularda ödeme bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonunun mortalite oranı yüksektir; tanı konmamış hereditör anjiyoödemde mortalite %30-40 civarındadır.² Bu nedenle hastalara doğru tanının konulması ve uygun tedavinin verilmesi önemlidir.

Tanı klinik bulgular, aile hikayesi ve serum C1-INH seviyesi ve kompleman düzeylerinin ölçümü ile konulur. Tip 2 hereditör anjiyoödemde hastalarımızda da olduğu gibi; serum C1-INH düzeyi normal veya normalden yüksekken; C1-INH aktivitesi ve özellikle akut atak dönemlerinde serum C4 ve C2 düzeyleri azalmış olarak bulunur.^{1,3}

Danazol ve stanozolol gibi androjenlerin kullanımının semptomatik atakları önleyebildiği bildirilmektedir.^{3,6} Sentetik anabolik steroid olan oxandrolone sınırlı virilizan etkileri nedeniyle

prepubertal çocuklarda tercih edilmiş; yine de bir miktar virilizan etkileri olduğu bildirilmiştir.⁸ Biz de erkek çocukta daha düşük virilizan etkisi nedeniyle oxandrolone tedavisini tercih ettik ancak; düşük oranda da olsa virilizan etkileri olduğu için kız çocuğuna bu tedaviyi başlamayı uygun görmedik. Anneye ise kontraendikasyon olmadığı için stanazolol tedavisi başladık.

Akut atakların antihistaminikler, glukokortikoidler ve epinefrine cevap vermediği bilinmektedir.^{1,3} Herediter anjiyoödemde akut ataklarında tedavi seçeneği intravenöz olarak purifiye C1 esteraz inhibitör konsantrasyonlarının verilmesidir. Yapılan bir çalışmada akut ataklarda C1 esteraz inhibitörle tedavi sonrasında %69 olguda 30 dakika, %95 olguda 4 saat içinde tedaviye cevap gözlenmiştir.^{3,9,10} Ciddi solunum yolu obstrüksiyonlarında entübasyon ve ventilatör desteği gerekebilir.¹ Akut ataklarda ve cerrahi operasyonlar ve dış çekimleri öncesinde C1 esteraz inhibitör konsantrasyonu yokluğunda intravenöz olarak taze donmuş plazma uygulanmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir.^{1,3,11}

Traneksamik asit ve E-aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar da proflaksisde kullanılabilir ancak; bu ajanların androjenler kadar etkili olmadığı düşünülmektedir.^{3,12} Ayrıca tip 2 herediter anjiyoödemde plazmaferezle veya tek başına verilen sitotoksik veya immünsupresif tedavinin otoantikör üretimini azaltarak etkili olabileceği düşünülmektedir.³

Klasik tedavilere yanıt vermemesi ve ciddi klinik sonuçları olabilmesi nedeniyle anjiyoödemli hastalar değerlendirilirken herediter anjiyoödem tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gigli I, Rosen FS. Angioedema associated with complement abnormalities. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Company; 2003. p.1139-43.
2. Gupta S, Klaustermeyer WB. New-variant hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004;59:557-9.
3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
4. Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş D, Bingöl G. Hereditary angioedema: Case report of a family. *Turk J Pediatr* 2000;42:230-3.
5. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler J. A review of the defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001;98:157-63.
6. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment with the new variant of hereditary angio-edema (HAE 3). *Br J Dermatol* 2004;150:157-8.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HF, Burgdorf WHC; editors. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verla Company; 2000. p.1595-608.
8. Church AJ. Oxandrole treatment of childhood hereditary anhoedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:377-8.
9. De Serres J, Gröner A, Linder J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:247-54.
10. Myers JN, O'Neil KM, Carregal VA. Successful extubation with use of C1 esterase inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:869-70.
11. Khalife H, Riethmuller D, Roth P, Koeberle P, Schaal JP, Maillet R. Hereditary angioneurotic edema in gynecology-obstetrics. Management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25:559-67.
12. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visby B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr. Allergy Immunol* 2002;13:153-61.