

Hereditör Anjiyoödem Sekonder Tek Taraflı Periorbital Ödem

Unilateral Periorbital Edema Secondary to Hereditary Angioedema: Case Report

Hasan Ali TUFAN,^a
Elif ŞANAL,^a
Sevilay OĞUZ,^b
Baran GENCER,^a
Selçuk KARA,^a
Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ^a

^aGöz Hastalıkları AD,
^bDermatoloji AD,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çanakkale

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 11.09.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hasan Ali TUFAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Çanakkale,
TÜRKİYE/TURKEY
ha_tufan@hotmail.com

ÖZET Hereditör anjiyoödem, kompleman (C) 1 esterase inhibitör protein eksikliği ile ortaya çıkan, nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Hereditör anjiyoödem, klinik olarak tekrarlayan cilt ödemi (yüz, gövde ve ekstremiteler), karın ağrısı ve üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Bu çalışmada, allerjik periorbital ödem yanlış tanısıyla takip ve tedavi edilen hereditör anjiyoödem olgusu sunulmuştur. Hastamızın, çocukluğundan bu yana tekrarlayan, tek taraflı periorbital ödemi mevcut imiş. Laboratuvar testlerinde C4 ve C3 inhibitör seviyesinde düşüklük tespit edilen hastanın bu bulgularına dayanılarak hereditör anjiyoödem tanısı konuldu. Sonuç olarak, klinisyenler, tekrarlayan tek taraflı periorbital ödem ayırıcı tanısında hereditör anjiyoödemi akılda tutmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödemler, hereditör; kompleman C1 inhibitör protein; göz kapağı hastalıkları

ABSTRACT Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disorder resulting from the congenital deficiency of compleman (C)1 esterase inhibitor protein. Hereditary angioedema is clinically characterized by recurrent episodes of skin swelling (face, trunk and extremities), abdominal pain and obstruction of upper respiratory tract. Here in this report, we describe a patient with hereditary angioedema who has been followed as and tried to be treated with the misdiagnosis of allergic periorbital edema. The patient complained from unilateral, recurrent periorbital edema since childhood. Laboratory investigations revealed low C4 and C3 inhibitory levels. Based on these findings a final diagnosis of hereditary angioedema was considered. In conclusion, clinicians should be aware of hereditary angioedema in the differential diagnosis of unilateral periorbital edema.

Key Words: Angioedemas, hereditary; complement C1 inhibitor protein; eyelid diseases

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2013;22(2):125-8

Hereditör anjiyoödem (HAÖ), çocukluk veya puberte döneminde başlayan, deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem gibi vücudun herhangi bir yerinde tekrarlayan ödemle karakterize, genelde otozomal dominant kalıtmımlı ve nadir görülen bir hastalıktır.^{1,2} Bu hastalık, klasik kompleman sisteminin başlangıç proteinlerini regüle eden kompleman (C) 1 inhibitörünün (C1 INH) kalitatif ya da kantitatif eksikliğiyle karakterizedir.

HAÖ olgularında doğru tanı konulması, yaşam kurtarıcı olması ve gereksiz tedavilerden kaçınılmış olması açısından önemlidir. Bu çalışmada, tekrarlayan tek taraflı periorbital ödem nedeni ile kliniğimize başvuran ve Tip 2 HAÖ tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşındaki kadın hasta, sol göz alt ve üst kapakta ödem nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Sekiz yaşından bu yana benzer şikâyetlerin yalnızca tek taraflı olarak sağ veya sol göz kapaklarında ataklar şeklinde tekrarladığı öğrenildi. Atak sıklığı yaklaşık ayda bir-iki kez olmakla birlikte bir hafta içinde kendiliğinden düzeliyormuş. Hasta, vücudunun başka yerlerinde ataklara eşlik eden ödem, ağrı, kaşıntı veya ürtiker tariflememi. Hepatit B virüs taşıyıcılığı dışında herhangi bir sistemik hastalığı ve kronik ilaç kullanım öyküsü mevcut olmayan hastanın soy geçmişinde anne-baba arasında akrabalık olmadığı, ailede benzer olgular ya da solunum sıkıntısı nedeni ile ani ölüm öyküsünün bulunmadığı öğrenildi.

Oftalmolojik muayenede sol göz üst ve alt kapakta ciddi ödem mevcutken, bu duruma eşlik eden kızarıklık ve ısı artışı izlenmedi. Hastanın görme keskinliği ve diğer göz muayene bulguları kapak ödemi nedeni ile değerlendirilemedi. Sağ göz görme düzeyi tam olup, oftalmolojik muayenesi doğal olarak izlendi (Resim 1). Dermatolojik muayenede göz bulguları dışında patolojik bulgu izlenmedi.

Laboratuvar incelemelerinde; tam kan ve biyokimya tetkikleri normaldi. Eozinofili ve hiper

immünglobulin (Ig) E saptanmadı. Tiroid stimulan hormon (TSH), folat, vitamin B1, sedimentasyon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. HBsAg: 2431,74 S/CO(0-2) saptanan hastanın anti-HBe düzeyi: 0,02 (reaktif) olarak bulundu. Orbita ve sinüs yapısının değerlendirilmesi amacıyla istenen bilgisayarlı tomografi (BT) sonucu doğal olarak değerlendirildi. Hereditör anjiyodem ön tanısıyla istenen serum C4 düzeyi: 15,7 mg/dL (16-38) C3 inhibitör düzeyi: 27,2 mg/dL (18-40) olarak bulundu.

Klinik ve laboratuvar bulgular ışığında hastamıza Tip 2 HAÖ tanısı konuldu. Hastamıza tanı aşamasında topikal steroid ve sistemik antihistaminik tedavisi başlandı. Bu tedavilerle atak süresinin kısaldığını belirten hastaya uzun süreli profilaktik tedavi olarak traneksamik asit önerildi. Anjiyoödemsiz periyotta değerlendirilen hastanın yapılan muayenesinde, her iki görme keskinliği tam olup oftalmolojik muayenesi doğal olarak saptandı (Resim 2).

TARTIŞMA

Tek taraflı ciddi kapak ödemi ile başvuran olgularda böcek veya arı sokması, anafilaksi, allerjik reaksiyonlar (ilaç reaksiyonu, gıda allerjisi), gebelik, preeklampsi, hipotiroidi ve HAÖ akla gelebilecek nedenler arasında sayılabilir. Hastaya bir yandan ilk müdahale yapılırken bir yandan da



RESİM 1: Akut atak sırasında tek taraflı alt ve üst kapak ödemi izleniyor. (Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Akut ataktan üç gün sonra doğal göz muayene bulguları izlenmekte. (Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

detaylı anamnez alınarak hızlıca ayırıcı tanıya gidilmelidir. Asimetrik, tekrarlayan ve ürtiker tablosunun eşlik etmediği ciddi periorbital ödem tespit edilen atipik olgularda anamnez derinleştirilmeli ve klinik tablo laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir.

Bu çalışmada, sekiz yaşından bu yana ayda bir-iki defa tekrarlayan kapak ödemi şikâyeti ile çeşitli kliniklere başvuran, allerjik reaksiyon ön planda düşünülerek tedavi edilen ve gerekli ileri tetkikler yapılamadığı için tanıda gecikilmiş olan Tip 2 HAÖ olgusu sunulmaya çalışılmıştır.

HAÖ, 11. kromozom üzerindeki C1 INH proteini geninde nokta mutasyonu gelişimi ile oluşan genellikle otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup görülme sıklığı 1/50.000-1/10.000 olarak belirtilmiştir.³ C1 INH gen hatasının neden olduğu ve C1 INH düzeylerinin düşük olduğu daha yaygın görülen form Tip 1, normal ya da yüksek olduğu, ancak fonksiyonel olarak inaktif olduğu form ise Tip 2'dir. Gen hatasının saptanmadığı, normal C1 INH seviyesi ile seyreden ve henüz nedeni bilinmeyen tip ise Tip 3 olarak sınıflandırılmaktadır.

Klinik olarak HAÖ, başta cilt olmak üzere, gastrointestinal sistemde ve genitoüriner sistemde tekrarlayıcı ödemle karakterizedir.¹ Baş ve boyun bölgesinde larenks ödemi olması halinde fatal seyredebilir. Ürtiker tablosu tipik olarak HAÖ hastalarında bulunmaz. Stres, duygudurum değişiklikleri, diş tedavisi uygulamaları, enfeksiyonlar,

menstrüasyon ve oral kontraseptifler ataklarda tetikleyici rol oynayabilir. Ataklar sıklıkla tek bir alanda ve bazen de bu alana yakın komşuluktaki cilt ve visseral yapılarda ortaya çıkmaktadır. Ataklar tipik olup; periyodik olarak sıklıkla birkaç haftalık remisyonlarla seyreder ve ilk 24 saatte artar, takiben yavaşça kendiliğinden 24-48 saat arasında geriler. Ataklar epinefrin, antihistaminik veya glukokortikoidlere yanıt vermeyebilir.

HAÖ tanısı koyabilmek için klinik ipuçlarından yola çıkarak hastalıktan şüphelenilmesi ve ileri tetkiklerin yapılması gerekir. Teşhis esnasında, karaciğer fonksiyonları, alkalin fosfataz, kan-üre-nitrojen ve kreatinin ölçümü; tam kan sayımı ve periferik yayma; idrar analizi, TSH, viral belirteçler ve serum kompleman düzeyinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. C1 inhibitör düzeyindeki azalma, artmış C1 düzeyine ve bu da artmış C4 parçalanmasına neden olmaktadır. Bu durum, HAÖ hastalarında düşük serum C4 düzeyine yol açmaktadır.⁴ Bu nedenle C4'ün HAÖ'de tarama testi olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Genelde C1 inhibitör ve C4 düzeyleri hastalık semptomları ile ilişkilidir. C1 inhibitör protein düzeyi normal olduğu halde HAÖ'den şüphelenilirse, C1 inhibitör fonksiyonel aktivitesi değerlendirilmelidir.

HAÖ'de tedavi; atakların önlenmesine yönelik tedbirler, akut atak tedavisi ve uzun dönem profilaksi tedavileri alt başlıkları altında incelenebilir. Hastalığın potansiyel fatal tehlikeleri ve tetikleyici etkenlerden kaçınma konusunda hastaların eğitimi şarttır. Akut atakta en önemli tedavi seçeneği C1 INH'nin yerine konması olup, bunun için plazmadan elde edilen ve rekombinant teknoloji ile oluşturulmuş C1 INH konsantreleri veya taze donmuş plazma (TDP) kullanılmaktadır.⁵ Akut atakta diğer tedavi seçenekleri; bradikinin reseptör antagonistleri (ikatibant), kallikrein inhibitörleri (ecallantide), antifibrinolitikler (aminokaproik asit, traneksamik asit) ve androjenler (danazol) şeklinde sıralanabilir.⁶⁻¹⁰ Diş cerrahisi gibi işlemlerden önce yapılan kısa süreli profilaksilerde standart olarak androjen ve C1 inhibitör konsantresi uygulanmakta olup TDP ve antifibrinolitiklerin etkinliği sınırlıdır. Uzun süreli profilakside amaç, atakların

sıklığını veya şiddetini azaltmaktır. Bunun için atenuasyon androjenler, antifibrinolitikler ve plazma kaynağı C1 inhibitörleri önerilmektedir.

Sonuç olarak, bilinen klasik tedavilere yanıt vermeyen, erken yaşta başlayan, aile öyküsü pozitif olan ve klasik ürtiker tablosu göstermeyen tek taraflı

ödem varlığında HAÖ akla gelmelidir. Erken tanı konması durumunda ataklar önlenilmekte, hatta mortalite gelişimi engellenebilmektedir. Tekrarlayan ve asimmetrik seyreden periorbital ödem ayırıcı tanısında göz hekimleri nadir görülen bu hastalığı akılda tutmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):626-8.
2. Huang YT, Lin YZ, Wu HL, Chiu TF, Lee KM, Tsai HY, et al. Hereditary angioedema: a family study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23(4):227-33.
3. Kalmár L, Bors A, Farkas H, Vas S, Fandl B, Varga L, et al. Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema. *Hum Mutat* 2003; 22(6):498.
4. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007;149(3):513-6.
5. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):51-131.
6. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24.
7. Frank M, Gelfand JA, Alling DW, Sherins RJ. Epsilon aminocaproic acid for hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1977;296(21):1235-6.
8. Birgersson L. Tranexamic acid in the treatment of hereditary angioedema. *Am J Med* 1991; 91(1):102.
9. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):864-9.
10. Baysan A, Güleç M. [Prevention of acute attacks in hereditary angioedema]. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2011;4(2): 36-43.