

Ailevi Akdeniz Ateşini Taklit Eden Bir Herediter Anjiyoödem Olgusu

A Case of Hereditary Angioedema Which Mimics the Familial Mediterranean Fever

Sevgi AŞCIOĞLU,^a
Ferhat ÇATAL,^b
Erdem TOPAL,^b
Halime ERMiŞTEKİN,^a
Duygu ERGE^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bPediyatrik Allerji ve BD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Erdem TOPAL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Allerji ve BD, Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
erdemtopal44@gmail.com

ÖZET Herediter anjiyoödem, C1 esteraz inhibitörü eksikliğine bağlı gelişen, klinik olarak yüz, gövde, ekstremiteler, solunum yolları ve abdominal organları etkileyen, tekrarlayan ödem atakları ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Hastalık izole karın ağrısıyla da karşımıza gelebilir ve Ailevi Akdeniz Ateşi ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Olgumuz sekiz yaşında kız hasta, karın ağrısı ve kusma şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Öyküsünde beş yaşından itibaren tekrarlayan karın ağrısı ve kusma şikâyetleri olduğu ve Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konulduğu öğrenildi. Hastaya kolşisin tedavisi verilmişti ancak tedaviden fayda görmemişti. Hastanın karın ağrısı ataklarına ateşin eşlik etmemesi, akut faz reaktanlarının negatif olması ve babada herediter anjiyoödem tanısının olması nedeniyle Ailevi Akdeniz Ateşinin ayırıcı tanısı yapıldı. Yapılan tetkiklerinde C4 ve C1 inhibitör düzeyi düşük bulundu ve herediter anjiyoödem tanısı doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoödemler, herediter; Ailesel Akdeniz Ateşi

ABSTRACT Hereditary angioedema is due to deficiency of C1 esterase inhibitor, inherited as an autosomal dominant trait, manifested by recurrent attacks of swelling of the face, trunk, extremities, airway and abdominal viscera. The disease may present with isolated abdominal pain and differential diagnosis should be done with Familial Mediterranean Fever. Our case, 8 years-old-female patient who was admitted with complaint of abdominal pain and vomiting. In history, patients had recurrent abdominal pain and vomiting since her 5th birthday and she was diagnosed with Familial Mediterranean Fever. She was treated with colchicine but had no release from the complaint. Differential diagnosis were done due to patients complaint were not associated with fever, elevated acute phase reactants and had family history of hereditary angioedema (patient's father had diagnosed with hereditary angioedema). Patient was screened for serum C4 and C1 inhibitory level. Diagnosis of hereditary angioedema was confirmed because of low level of C4 and C1 inhibitory concentration.

Key Words: Angioedemas, hereditary; Familial Mediterranean Fever

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2013;22(4):197-9

C1-esteraz inhibitörünün konjenital eksikliğinden kaynaklanan herediter anjiyoödem (HA), otozomal dominant geçişli, nadir görülen ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır.¹ Hastalığın prevalansının 1/50 000 olduğu düşünülmekte ve her iki cinste de eşit oranda görülmektedir.^{2,3} Puberte döneminde, bazen de çocukluk çağında başlayabilen hastalık subkutanöz dokuda ve mukozalarda ödem ile karakterizedir.¹ Hastalık klinik olarak göz, yüz, ekstremiteler, genital organlarda tekrarlayan anjiyoödemle karşımıza gelir. Atak şiddetli ise larinks ödeme kadar gidebilmek-

tedir. Nadir olarak baş ağrısı, hipotansiyon bazen de izole karın ağrısıyla karşımıza gelebilir ve Ailevi Akdeniz Ateşi [Familial Mediterranean Fever (FMF)] ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.³ Bu olguyu sunmamızdaki amaç, tekrarlayan karın ağrısı ve kusma şikâyetleri olan hastaların ayırıcı tanısında HA düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında kız hasta, üç gündür devam eden karın ağrısı, kusma şikâyetiyle polikliniğimize getirildi. Hastanın fiziki incelemesinde; vücut ağırlığı 30 kg (75-90 p), boy: 134 cm (90-97 p), kalp tepe atımı 84 atım/dk, dakika solunum sayısı; 24 ve ateşi 37°C idi. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın öyküsünde; şikâyetlerin beş yaşındayken başladığı ve yılda dört-beş kez, kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı atakları olduğu ve bu şikâyetlerin üç-dört gün sürdüğü öğrenildi. Mevcut şikâyetler ile hastaya iki yıl öncede FMF tanısı konulup (çalışılan genetik analizde mutasyon tespit edilmemiş), kolşisin tedavisi başlanılmıştı. Ancak tedaviye rağmen hastanın atak sıklığında azalma olmamıştı. Soy geçmişinde; aralarında akrabalık bulunmayan anne ve babanın ikinci çocuğuydu. On bir yaşındaki diğer kız kardeşin de şu ana kadar herhangi bir şikâyeti olmamıştı. Baba uzun yıllar FMF nedeniyle takip edilmiş ancak 27 yaşında HA tanısı almıştı. Hastanın laboratuvar incelemesinde; Hb: 13,5 g/dL MCV: 81,9 fL, WBC: 7,700 mm³, Plt: 289×10³/µL. C-reaktif protein: 0,31 mg/dL, sedimantasyon: 24/saat, fibrinojen: 297 mg/dL, AST: 21 IU/l, ALT: 7 IU/l, BUN: 8 mg/dL, kreatinin: 0,54 mg/dL idi. Tam idrar tetkiki normal ve gaytada parazit görülmedi. Romatolojik hastalıklar açısından bakılan ANA ve dsDNA sonucu negatifti. Radyolojik incelemesinde ADBG'side patoloji saptanmadı. Öyküsünde tekrarlayan karın ağrısı, kusma ve babada HA tanısının olması nedeniyle serum C4 düzeyi bakıldı. C4 düzeyi 6,45 mg/dL (13-46 mg/dL) tespit edilmesi üzerine hastadan C1 inhibitör düzeyi istenildi. Serum C1 inhibitör düzeyi 0,07 g/L (0,15-0,35 g/L) olarak tespit edildi ve hastaya HA tanısı konuldu. Hasta klinik bulgular açısından bilgilendirildi, aciller anlatıldı ve ataklarda kullanılmak

üzere C1 inhibitör konsantresi (CETOR®) reçete edildi. Hasta tanıdan sonra, kliniğimizde izleme alındı. Şu anda dört aydır kliniğimizde izlemde olan hastada herhangi bir atak gelişmedi.

Bu hastanın sunulması için hasta ve ebeveyninden “bilgilendirilmiş olur” alınmıştır.

TARTIŞMA

C1 esteraz inhibitörü başlıca karaciğerde üretilir ve bir serin proteaz inhibitörüdür. On birinci kromozomda (11q12-13.1) kodlanır ve tek bir alleldeki mutasyon C1 inhibitör geninde anlamlı ölçüde ekspresyon kaybına neden olmaktadır. C1 esteraz inhibitörü komplemanın klasik yolunun, fibrinolitik yolun, kinin-kallikrein sisteminin ve koagülasyon kaskadının önemli bir düzenleyici proteindir. Bu proteinin eksikliği kallikrein artışına bağlı bradikinin benzeri mediatörlerin salınım vasküler permeabilitenin artmasına ve anjiyoödem ortaya çıkmasına neden olur.^{4,5} HA'nın C1 inhibitör gen mutasyonu gösteren iki klasik tipi (tip I ve tip II) ve faktör 12 gen mutasyonu gösteren X'e bağlı kalıtılan yeni tanımlanmış bir tipi (tip III) mevcuttur. Tip I HA'da (bütün hastaların %85'i) C1 inhibitör üretiminde azalma ve katabolizmasında artış mevcut iken, Tip II'de C1 inhibitör düzeyi normal veya yüksek fakat fonksiyonu bozuktur. Tip III'te ise C1 inhibitör kalitatif ve kantitatif olarak normaldir, ancak C1 inhibitör eksikliğinin klinik özellikleri mevcuttur.^{6,7} Olgumuz ise, C1 inhibitör düzeyinde düşüklük tespit edildiği için Tip I olarak değerlendirildi.

Bütün HA tiplerinin kliniği ortaktır. Kutanöz ödem en dikkat çekici semptomdur. Önce deride sıkılaşıma ve hafif bir renk değişimi olur. Bunu ağrısız ve kaşıntısız raş izler. Saatler içerisinde yayılım gösterir. Larinks ödemi, HA'nın en korkulan komplikasyonlarından olup, hafif bir rahatsızlık hissinden hava yolu tıkanıklığına kadar ilerleyebilir.⁸ Diş çekimi, cerrahisi, boyun cerrahileri önemli tetikleyici etkenlerdir. HA'nın daha az görülen tutulumları ise öksürük, plevral ağrı ve plevral efüzyondur. Bazı hastalarda genital organlarda ödem oluşabilir. Az sayıda hastada ise baş ağrısı, epilepsi, fokal nörolojik defektler ve kafa içi ödem oluşabilir. HA ile

ilişkili abdominal ağrı, gastrointestinal sistemde ödem sonucu oluşur ve peptik hastalık, bilier kolik ve apandisit gibi hastalıkları taklit eder. Ciddi akut HA atağında sıvının ekstrasvasküler alanda sekestre olması nedeniyle hipotansiyon gelişebilir.^{8,9} Anti-histaminik ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen lezyonlar iki-üç gün içinde kendiliğinden iyileşir. Atak sıklığı kişiden kişiye değişip haftalık ataklardan yıllık aralarla gelen ataklara kadar değişiklik gösterir.¹⁰ Olgumuzda da sadece karın ağrısı ve kusma şikâyetleri ataklar halinde gelip en az üç-dört gün sürüyordu ve bu ataklar yılda üç-dört kez tekrarlıyordu.

Tanıda ilk ipucu C4 düzeylerindeki düşüklüktür. C4 düşüklüğü, tedavi edilmiş C1 inhibitör eksikliğinde %100 duyarlıdır. Herediter anjiyoödemden şüphelenilen bütün hastalarda C4 düzeyleri bakılmalıdır. C4 düzeyi düşük saptandığında C1 inhibitör düzeyi ve/veya fonksiyonu bakılmalıdır. Herediter anjiyoödem tanılı olguların %85'inde C1 inhibitör düzeyleri düşükken, %15'inde enzim fonksiyonel değildir. Olgumuzda bakılan C4 düzeyinin düşük bulunması üzerine, C1 inhibitör düzeyi bakıldı ve düşük bulundu.

Atakların tedavisinde günümüzde kullanılan birinci basamak ilaçlar, plazmadan elde edilen ve rekombinant teknoloji ile oluşturulmuş C1 inhibitör ekstreleri ile kallikrein-kinin yolağında etkili olan kallikrein inhibitörleri ve bradikinin reseptör antagonistleridir. Bu ilaçların yokluğunda ilk sırada taze donmuş plazma olmak üzere antifibrinolitik ilaçlar ve danazol tedavisi gibi atak tedavisinde etkili tartışmalı diğer ilaçlar da kullanılmaktadır. C1

inhibitör ekstreleri, gebelerde, çocuklarda ve erişkinlerde atak tedavisinde ilk sırada kullanılan güvenli ilaçlardır.⁹ Olgumuzda yaşın küçük olması, şiddetli karın ağrısı ve kusma ataklarının olması nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak C1 inhibitör konsantresini (Cetor®) tercih ettik.

FMF, tekrarlayan sebebi bilinmeyen ve kalıtımla aktarılan inflamatuvar bir hastalıktır. Akut ateş atakları ve peritonit ile karakterizedir. Genellikle 5-15 yaşları arasında başlar. Akut ataklar 24 saatten 48 saate kadar sürer ve genellikle ayda bir-iki kere oluşur. Hemen hemen bütün ataklarda ateş ve birlikte karın ağrısı mevcuttur.^{11,12} HA'da da ataklar halinde gelen ve iki-üç günden daha uzun süren karın ağrısı görülebilir. Ancak FMF'den farklı olarak ateş ve akut faz reaktanlarında yükselme beklenmez. Bu nedenle de ateşin eşlik etmediği izole karın ağrısı ataklarında FMF tanısına şüpheyle bakılmalıdır. Olgumuzda başlangıçta FMF tanısı düşünülmüştü ancak ataklarına ateşin eşlik etmemesi, akut faz reaktanlarının yükselmemesi, daha önce FMF açısından çalışılan gen analizinde mutasyon tespit edilmemesi ve babada HA tanısı olması nedeniyle bu tanıdan uzaklaşıldı. Yapılan tetkikler sonucunda HA tanısı konuldu.

Sonuç olarak, HA izole karın ağrısı ve kusma ile karşımıza gelebilir. Bu nedenle karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda HA ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle FMF gibi tekrarlayan karın ağrısı şikâyeti olan hastalara, ateş eşlik etmiyorsa ve laboratuvar bulguları hastalığı desteklemiyorsa ayırıcı tanıda HA düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 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.
- Jiménez Saab N, Gómez Vera J, López Tiro J, Nieto Martínez S, Pliego Reyes C. [Hereditary angioedema. A report of a case and literature review]. *Rev Alerg Mex* 2006;53(1):34-41.
- Canonica GW, Rossi O. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Panminerva Med* 2012;54(3):241-53.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359(10):1027-36.
- Davis AE 3rd. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1 Suppl 2):S7-12.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(4):1286-9.
- Gupta S, Yu F, Klaustermeyer WB. New-variant hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004;59(5):557-8.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982;284(1):2-9.
- Çalka Ö, Güneş Bilgili S. [Diagnosis, treatment and prophylaxis of hereditary angioedema]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(2): 20-5.
- Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334(25):1666-7.
- Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):227-33.
- Özçakar ZB, Yalçınkaya F. [Familial Mediterranean Fever in childhood]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):46-50.