

Hereditör Anjiyoödem

S. ÇELİKEL*, G. KARAKAYA*, A.F. KALYONCU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, ANKARA

Hereditör anjiyoödem (HAÖ), otozomal dominant kalıtım gösteren, genellikle deri, üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem (GIS) mukozasında tekrarlayıcı lokalize ödeme neden olan hereditör bir hastalıktır. Klasik olarak iki tip tanımlanmıştır: Tip 1 HAÖ'de (%80-85) kanda C1 esteraz inhibitörü (C1 Inh) miktarı düşüktür. Tip 2 HAÖ'de (%15-20) ise kanda C1 Inh miktarı normal olmasına rağmen fonksiyonu bozuktur. Son zamanlarda, östrojenle ilişkisi olduğu düşünülen yeni bir varyant, tip 3 HAÖ olarak tariflenmiştir. Tip 3 HAÖ sadece kadınlarda görülmektedir ve şimdiye kadar bu varyantla ilgili hiçbir genetik farklılık veya C1 Inh anormallığı tanımlanmamıştır. HAÖ insidansı dünya çapında 1/10.000-150.000 arasında tahmin edilmektedir. Travma, emosyonel stres, tıbbi müdahaleler, menstrüasyon, hormon replasman tedavisi ve enfeksiyonlar en bilinen tetikleyicilerdir.

HAÖ'nün ilk semptomları genellikle ikinci dekada ortaya çıkar. Ekstremitelerdeki kütanöz anjiyoödem, vakaların %75'inde ilk görülen bulgudur. Larenks ödemi asfiksiye neden olarak ölüme yol açabilir. HAÖ ve kazanılmış anjiyoödem ayırıcı tanısı için C1 Inh'nin kandaki seviyesi ve fonksiyonu ile birlikte kompleman kaskadının komponentlerinden C4 ve C1q miktarının ölçülmesi gerekmektedir. HAÖ atak tedavisinde, bulunabiliyorsa C1 Inh konsantrasi ilk seçenektir. Taze dondurulmuş plazmanın da etkinliği gösterilmiştir. Danazol gibi zayıflatılmış androjenler, traneksamik asit gibi antifibrinolitikler atak profilaksisinde kullanılabilir. Nedeni açıklanamayan kütanöz anjiyoödem ve karın ağrısı şikayeti varlığında ayırıcı tanıda HAÖ akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hereditör anjiyoödem.

Hereditary Angioedema

Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant disease which generally presents as recurrent attacks of localised nonpruritic angioedema of skin, upper respiratory tract and gastrointestinal system mucosa. Classically, two types of HAE have been described. Plasma level of C1 esterase inhibitor (C1 Inh) is low in type 1 HAE (80-85%), whereas its level is nor-

mal but its function is abnormal in type 2 (15-20%). Recently, a new type called type 3 HAE (estrogen-influenced HAE) has been described. This type affects only women and no genetic defect or C1 Inh abnormalities have been reported in this entity so far. The worldwide incidence of HAE is estimated between 1/10.000-150.000. Trauma, emotional stress, medical

Yazışma Adresi: Dr. S. ÇELİKEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, 06100 Sıhhiye, ANKARA
e-posta: scelikel@gmail.com

procedures, menstruation, hormonal replacement therapy and infections are well-known triggers. Symptoms of HAE generally manifest during the second decade of life. Seventy-five percent of patients have cutaneous angioedema of extremities as the first presenting sign of the disease. Death may occur due to laryngeal angioedema leading to asphyxia. Quantitative and functional analyses of C1 Inh and complement components C4 and C1q should be measured to differentiate HAE and acquired angioedema. If avala-

ible, C1 Inh concentrate is the first choice in the treatment of HAE attacks. Fresh frozen plasma is also effective. Attenuated androgens such as danazol, and antifibrinolytics, such as tranexamic acid can be used for prophylaxis against attacks. In case of unexplained, recurrent cutaneous angioedema and abdominal pain, HAE should be considered in the differential diagnosis.

Key Words: Hereditary angioedema.

Herediter anjiyoödem (HAÖ), otozomal dominant kalıtım gösteren, deride, üst solunum ve gastrointestinal sistem (GIS) mukozasında tekrarlayıcı lokalize ödeme neden olan hereditör bir hastalıktır. Temel patoloji, damar geçirgenliğinin artması sonucu cilt altında ve mukozalarda damar dışına sıvı kaçıdır^[1].

Anjiyoödem ilk kez 1876 yılında Milton JL tarafından tarif edilmiş, atakların stresle başlayabildiğinin gözlenmesi ile 1882 yılında Quincke tarafından anjiyonörotik ödem olarak adlandırılmıştır. İlk HAÖ vakalarını Osler W 1888 yılında tanımlamış, ancak hastalığın biyokimyasal temeli, yaklaşık 75 yıl sonra 1963 yılında Donaldson ve Evans tarafından, C1 esteraz inhibitörü (C1 İn) eksikliği olarak ortaya konulmuştur^[2].

Klasik olarak iki tip HAÖ tanımlanmıştır: Tip 1 HAÖ, hastaların %80-85'inde görülür. Kanda C1 İn miktarı düşüktür. Tip 2 HAÖ ise hastaların yaklaşık %15-20'sini teşkil eder. C1 İn seviyesi normal veya yüksek olmasına rağmen fonksiyonunda bozukluk vardır. Son yıllarda C1 İn miktarı ve fonksiyonu normal olan ve sadece kadınlarda görülen, klinik özellikleri tip 1 ve tip 2'den farksız bir varyant, tip 3 olarak tanımlanmıştır. X'e bağlı dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir^[3].

HAÖ insidansı dünya çapında 1/10.000-150.000 arasında tahmin edilmektedir^[4]. Tip 1 ve tip 2 HAÖ bütün ırklarda görülmüş, sıklığında cinsiyet farkı saptanmamıştır. Ekstremitelerdeki kütanöz anjiyoödem, vakaların %75'inde ilk görülen bulgudur. Tekrarlayıcı karın ağrısı %52, üst solunum yolu ve fasyal ödem %36 oranında izlenmektedir. Vakaların %40'ında ilk atak bir travma sonucu ortaya çıkmaktadır^[5]. Tedavi edilmeyen hastalar yaklaşık olarak ayda

bir atak geçirmekte, kendiliğinden geçmesi birkaç günü aldığı için yılda 20-100 gün iş gücü kaybına neden olabilmektedir^[6].

SEMPTOMLAR

C1 İn eksikliği doğum sonrası tespit edilebilir. Nadiren perinatal dönemde semptom görülebilirse de genellikle ilk semptomlar okul çağında, ikinci dekada ortaya çıkar. Atakları başlatan uyaran çoğu zaman tespit edilebilir. Travma, tıbbi müdahaleler, anksiyete, infeksiyonlar, menstrüasyon, oral kontraseptif kullanımı ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi bazı ilaçların kullanımı, en bilinen tetikleyicilerdir^[7].

Hastaların çoğu atak başlangıcını saatler öncesinden hissedebilir. Ani mizaç değişikliği, anksiyete ve yorgunluk atağa öncülük edebilir^[8]. Sağlıklı ve HAÖ tanılı hamilelerde serumda C1 İn seviyesi azalabilmekle birlikte atak sıklığı artmamakta, hatta azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hamilelerde C1 İn'nin kandaki total miktarı artmakla birlikte, plazma hacminin fizyolojik olarak daha çok artması nedeniyle kandaki seviyesi azalmış izlenimi vermektedir. Menstrüasyon ve oral kontraseptif kullanımı atak sıklığını artırabilmektedir^[9]. Bir çalışmada, *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile özellikle abdominal semptomların sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^[10].

Hastalık şiddeti genel olarak kadınlarda erkeklere göre, hastalığı erken olarak ortaya çıkanlarda geç ortaya çıkanlara göre daha fazladır^[11].

Deri Semptomları

Vücudun her yerinde görülebilen ödem gode bırakmaz, kaşıntısız ve sınırları düzensizdir. Daha çok yüzde, ekstremitelerde ve genital böl-

gede görülür. Yüzde dudaklar, göz kapakları ve dil en sık tutulan bölgelerdir. Doğum, cinsel birleşme, bisiklet sürme ve ata binme gibi fiziksel travmalar genital bölgede ödem için tetikleyici olabilir. Ataklar sırasında özellikle yüzde oluşan büyük hacimli ödem estetik açıdan sosyal sıkıntılara neden olabilir. Ödem genellikle iki-beş gün sürer, kendiliğinden düzelir. Bazen ödem alanı küçülmesine rağmen lokalizasyonu değişebilir. Ataklar sırasında veya öncesinde ürtikerde olduğu gibi eritematöz döküntü gelişebilir, ancak farklı olarak yanma hissi ve kaşıntı olmaz^[2,5,7]. Atak öncesi döküntüler hastalar tarafından tanındığında uygun tedavi ile anjiyoödem gelişmesi engellenebilir^[5].

Abdominal Semptomlar

GİS duvar mukozasındaki ödem, abdominal semptomların nedenidir. İştahsızlık, kusma, ishal ve kramp tarzında şiddetli karın ağrısı görülebilir. Nadiren batında asit izlenebilir. İshal, kusma ve bağırsak duvarındaki ödemin nedeni olan damar dışına sıvı çıkışının birlikteliği hipovolemik şoka neden olabilir^[12].

Deri bulgularının eşlik etmediği sadece bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi GİS yakınmaları ile giden HAÖ atakları akut batın tablosu ile karışabilir. Bu nedenle, hastaların üçte birinde gereksiz laparotomiler, kolesistektomiler ve appendektomiler yapılabilir. Benzer tablo ile hastalar birçok kez acile başvursa bile yıllarca tanı konulamayabilir. HAÖ tanısı olan hastaların akut batın tablosu ile acil başvurularında semptomların HAÖ'ye mi yoksa batın içi başka bir patolojiye mi bağlı olduğunu ayırt etmek zor olabilir. C1 İnh konsantrisi ve taze dondurulmuş plazma verildiğinde şikayetlerin gerilemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır^[5,8]. GİS semptomları deri bulgularına göre daha kısa zamanda, 12-24 saatte düzelir^[1].

Larenks Semptomları

Larenks ödemi hastaların yarısında yaşamları boyunca en az bir kere görülen, HAÖ'nün en tehlikeli semptomudur. Tekrarlayıcı olabilir, her yaşta görülebilir. Geçmişte HAÖ hastalarının yaklaşık %30'u larenks ödemi sonucu asfiksi nedeniyle ölürlen, etkili tedavilerin geliştirilmesi ile larenks ödeme bağlı ölümler hızla azalmaktadır. Semptomların başlangıcı ile asfiksi gelişimi arasındaki süre 20 dakika kadar kısa olabileceği gibi 14 saat kadar uzun da olabilir. Ödem genellikle larenks veya süperi-

orunda geliştiği için trakeostomi hayat kurtarıcıdır^[13].

Atipik Semptomlar

Migren benzeri baş ağrıları, serebral geçici iskemik atak semptomları, konvülsiyon ve hemiparezi HAÖ atağında vaka bazında tariflenmiş ve bu semptomlar serebral ödeme sekonder hipoperfüzyona bağlanmıştır. Ateş ve lökositoz normalde HAÖ atağında beklenen bulgular değildir, ancak atakta varlığı, hastada atağı tetikleyici bir infeksiyonu düşündürmelidir. Plevral sıvı ve mesane duvarında gelişen ödeme bağlı infeksiyonu taklit eden idrar yolları semptomları vaka bazında tariflenmiştir^[14,15]. Başka organ tutulumu olmadan kas, omuz ve kalça eklemi tutulumları ayrıca özefagus ve akciğer tutulumları tariflenmiştir^[11].

PATOFİZYOLOJİ

HAÖ Tip 1-2

C1 İnh, içerisinde α 1-antitripsin ve antitrombin III'ün de bulunduğu, serpinler de denilen serin proteaz inhibitörleri ailesine ait bir proteindir^[16]. Birçok serpinin sadece bir veya birkaç hedef proteazı varken C1 İnh farklı olarak birçok proteazı inhibe etmektedir. C1 kompleks serin proteazları, "mannan-binding lectin"le ilişkili serin proteazları (MASPs), F XIa, F XIIa, kallikrein gibi kontakt sistem proteazları temelde C1 İnh tarafından inhibe edilir. Ayrıca plazmin, trombin ve "tissue-type plazminogen activator (tPA)" gibi proteazların da kontrolünde rol oynamaktadır^[17]. Bu fonksiyonları sonucu C1 İnh inflamasyon, pıhtılaşma ve fibrinolizisile ilgili birçok proteazın aktivitesini düzenlemektedir.

C1 İnh, temel olarak üç ayrı sistemi kontrol etmektedir. C1 üzerinden kompleman sistemini, kallikrein ve aktive faktör XII üzerinden kontakt sistemini, aktive faktör XI üzerinden ise intrinsek koagülasyon sistemini kontrol eder^[18].

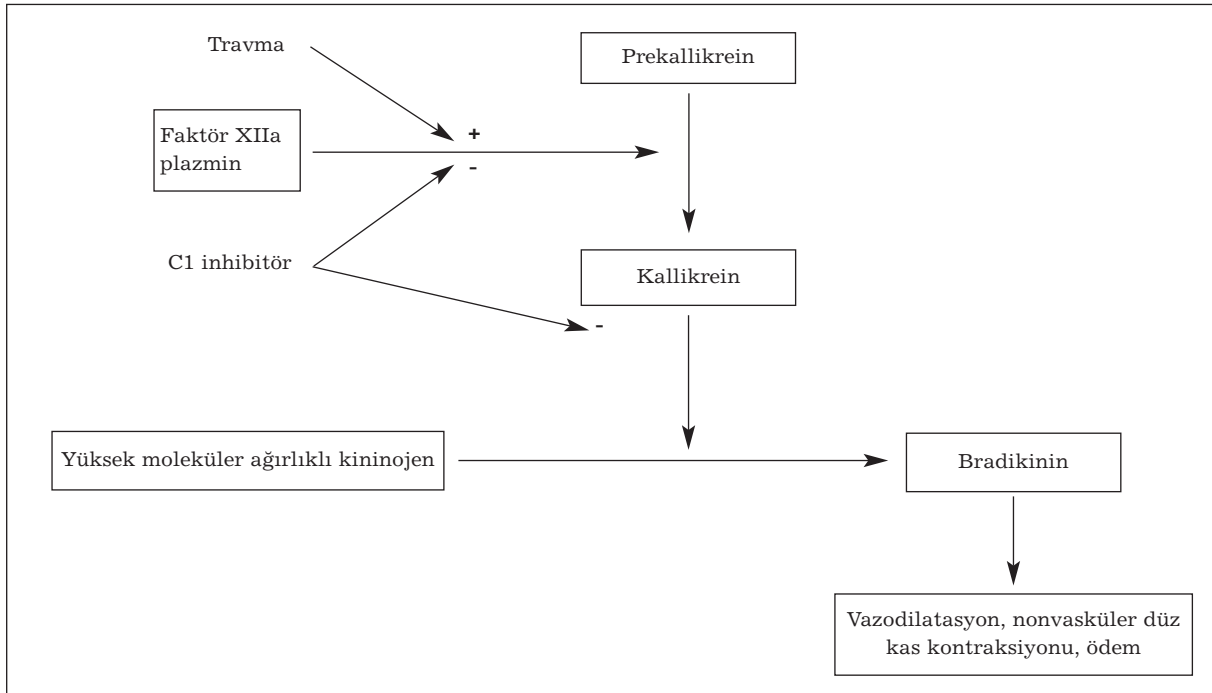
Kompleman sistemi, yaklaşık 20 proteinin oluşturduğu, normal koşullarda serumda inaktif şekilde bulunan, immün ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen, zincirleme reaksiyonlar yapan bir sistemdir. Klasik ve alternatif olarak tariflenen iki yolla aktif hale gelir. Bu zincirleme reaksiyonlar serumda çeşitli proteinler tarafından kontrol edilir, ki C1 İnh, bu düzenleyici moleküllerden en önemlisidir^[18].

C1'in vücudumuzda kendiliğinden aktive olma eğiliminde olduğu ve bunun C1 İn'nin eksikliğinde daha belirginleştiği bilinmektedir. C1 İn, C1'in alt birimleri ile ayrılmaz kompleks oluşturarak C2 ve C4'ün C1 tarafından aktive edilmesini engeller. Bu inhibisyon sonucu kapiller geçirgenliği artırarak, sıvı ekstrasvazyonuna ve ödeme neden olan kompleman zincirinin ürünleri olan C4a, C3a ve C5a moleküllerinin oluşumu engellenir^[19]. C1 inhibitör eksikliğinde bu moleküller ödem oluşmasına katkıda bulunur.

Koagülasyon kaskadını başlatan kontakt sistem, faktör XII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen proteinlerinden oluşur. Bu sistem, in vivo faktör tam olarak bilinmemekle beraber in vitro olarak negatif yüklü yüzeyle temas sonucu tetiklenir. Sistemin tetiklenmesi ile prekallikrein kallikreine, faktör XII aktive olarak faktör XIIa'ya dönüşür. Kallikrein kininojeni yıkarak bradikinin oluşturur. Bradikinin ise potent bir vazodilatör olarak permeabilite artışına ve ödeme neden olur^[20]. Kallikrein aynı zamanda plazminojeni yıkarak aktif enzim plazmini oluşturur. Plazmin ise hem faktör XII'yi ve C1'i aktive eder hem de prekallikreinden daha da fazla kallikrein oluşturur. Bu etkileri nedeniyle plazminin de HAÖ

atağında rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak plazmada hızlı bir şekilde inaktive olması sonucu etkisi büyük olasılıkla kısa sürmektedir^[21]. C1 İn faktör XIIa ve kallikreini inhibe ederek ödeme neden olan son ürün olan bradikinin oluşumunu engellemekte ve kontakt sistemini kontrol etmektedir (Şekil 1).

Yapılan çalışmalar sonucu, HAÖ atağında semptomlara neden olan temel molekülün bradikinin olduğu düşünülmüştür. Bu düşünceyi destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir. HAÖ'de oluşan ödem sıvısında yüksek miktarda aktive kallikrein tespit edilmiştir^[22]. Atak sırasında plazmada prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen azalmış, bradikinin artmış bulunmuştur. Atak sırasında ödem oluşan koldan alınan venöz kandaki bradikinin ödem oluşmayan koldan alınan örnekten daha yüksektir^[23]. C1 İn eksikliği olan fare modelinde, bradikinin reseptörlerinin (BKR-2) bu reseptörlere özgü ajanlarla bloke edilmesi anjiyoödem gelişimini engellemektedir^[24]. Ayrıca anjiyoödem, ACE inhibitörü kullanımı sırasında sık görülen bir yan etkidir. ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem, HAÖ'de görülen anjiyoödem gibi kaşıntısızdır ve benzer şekilde antihistaminiklere ve steroidlere yanıt vermemektedir. ACE inhibitörünün anjiyotensin ve bra-



Şekil 1. C1 inhibitörün bradikinin oluşumuna etkileri.

dikinin gibi vazoaaktif peptidlerin plazmada yıkımını geciktirerek biyoaktivitesini uzattığı, etkilerinin bradikinin reseptör blokajı ile engellendiği bilinmektedir^[23,25]. ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem ve HAÖ arasındaki benzerlik, HAÖ'deki ödem, endotelin vazoaaktif peptidlere bağlı geçirgenliğinin artması ile oluşabileceğini düşündürmüştür.

Öte yandan bradikinin güçlü bir vazodilatör olmasına rağmen HAÖ ataklarında hipotansiyon gelişmemekte, yine bradikinin lokal enjeksiyonunun şiddetli ağrı yaptığı bilindiği halde HAÖ'de lokal ağrı oluşmamaktadır. Ayrıca, HAÖ atakları sırasında serumda C1 İnH yıkım ürünlerinin artmış olması beklenirken bazen düşük bulunmaktadır^[26]. Bu bulgular HAÖ'de ödem oluşumunun sadece bradikinin etkileri ile açıklanamayacağını, başka moleküllerin de rolü olabileceğini akla getirmiştir.

Özetle, C1 İnH seviyesi düşük veya fonksiyonu bozuk bir HAÖ hastasında C1 İnH tarafından inhibe edilen bir proteaz aktive olursa, C1 İnH proteazlarla geri dönüşümsüz bir kompleks oluşturur. Bu kompleks nedeniyle reaksiyon sonucu her iki molekül de inaktive olur. Zaten miktarı ve fonksiyonu yetersiz olan C1 İnH öyle bir kritik seviyeye iner ki, kontrol ettiği kompleman sistemi ve kontakt sistem tamamen denetimsiz kalır. Yani, başlangıçta kompleman sisteminin (C1r, C1s ve/veya MASPs), kontakt sisteminin (faktör XIa, faktör XIIa, kallikrein) veya fibrinolitik sistemin (tPA, plazmin) aktive olması aşırı C1 İnH tüketiminin nedenidir. Kompleman sisteminin HAÖ'deki rolü ise semptomlara neden olmaksızın çok atak başlatmak veya atak başlangıcı için zemin hazırlamak olarak özetlenebilir. C1 miktarı kritik seviyeye inmiş bir hastada, kontakt sistemin büyük olasılıkla travmaya uğrayan hücrelerden açığa çıkan fosfolipidler ile aktive olması faktör XII'yi aktive etmekte, aktive olmuş faktör XII ise kallikrein ve plazmin oluşumuna neden olmaktadır. Bir sonraki basamakta kininojenin kallikrein tarafından yıkılması ile bradikinin açığa çıkmakta ve vazoaaktif bir peptid olan bradikinin damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olmaktadır.

HAÖ Tip 3

Kadın hormonlarındaki dalgalanmaların HAÖ'nün klinik seyrini etkilediği bilinmektedir. Ancak hormonların etkisi kişiden kişiye

çok farklı olabilmektedir. Bazı kişilerde östrojen ataklarla ilgili görünmekte, puberte, hamilelik, östrojen içeren kontraseptifler, östrojen replasman tedavisi atakları başlatabilmekte, menopoz döneminde ise hastalık gerileyebilmektedir. Bununla beraber bazı hastalarda hastalık sürecinin kişinin hormonal durumundan etkilenmediği bilinmektedir^[27].

Son yıllarda C1 İnH eksikliği olmadan ortaya çıkan yeni bir HAÖ tipi tariflenmiştir. Bu yeni tip, Bork ve arkadaşları tarafından tip 3, bazı diğer yazarlar tarafından östrojene bağımlı veya östrojenle ilişkili HAÖ olarak adlandırılmıştır^[28].

Yaptıkları bir çalışmada Bork ve arkadaşları, 32'si tip 1 HAÖ, 39'u tip 3 HAÖ olmak üzere oral kontraseptif (OK), hormon replasman tedavisi (HRT) veya her ikisini birden kullanan toplam 228 rekürren anjiyoödemli hastayı incelemişlerdir^[28]. OK ve HRT kullanımı tip 1 HAÖ tanımlı hastaların %63'ünde, tip 3 tanımlı hastaların %62'sinde anjiyoödem ataklarının ilk kez ortaya çıkması ile veya daha önceki anjiyoödem ataklarının şiddetlenmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Östrojen içeren preparatlara bağlı ortaya çıkan anjiyoödem mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak östrojenin daha önce tariflenen tip 1 ve 2 HAÖ patofizyolojisindeki çeşitli basamaklara etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, OK kullanan kadınlarda plazma C1 İnH seviyesinin azaldığı, faktör XII'nin ve prekallikreinin plazma konsantrasyonlarının arttığı anlaşılmıştır^[29]. Menopoz sonrası HRT'nin kadınlarda ACE inhibitörünün aktivitesini azalttığının gösterilmesi östrojenin anjiyoödem birincil mediatörü olarak görülen bradikinin yıkımını da kontrol ettiğini düşündürmüştür^[30].

Tip 1 ve 3 HAÖ'nün klinik olarak birbirine çok benzemesi ve her iki tipte de östrojen içeren preparatlarla benzer oranda klinik kötüleşme ve atak görülmesi, tip 3 HAÖ'nün patolojisinde de kinin kaskadının rolü olduğunu akla getirmiştir. Bugünkü bilgiler ışığında, östrojen tedavisi sonucu bütün HAÖ hastalarının kliniğinin kötüleşmediği bilinmektedir. Bu nedenle östrojen tedavisi sonucu atak geçiren veya atak şiddeti artan hastaların kinin kaskadında fonksiyonel veya kantitatif genetik polimorfizm olabileceği tahmin edilmektedir. Bu poli-

morfizmler kanıtlandığında, hangi kadın hastaların östrojen içeren preparatlardan etkilenebileceği öngörülebilecektir.

TANI

Allerjik olmayan anjiyoödem birçok hastalığı taklit edebileceği için, tanı konurken hem klinik hem de laboratuvar parametreleri göz önüne almak gerekir. Ayrıca, daha önce HAÖ tanısı almış ailelerde bulunan semptomsuz bireyler ve yenidoğanlar hastalık açısından laboratuvar ve genetik olarak değerlendirilmelidir.

On ülkeden uzmanların katılımıyla oluşturulan PREHAEAT grubu (Novel Methods for Predicting, Preventing, and Treating Attacks in Patients with Hereditary Angioedema) hastalık şiddeti kriterlerini ve tanı için klinik, laboratuvar bulgularına göre majör ve minör kriterleri tanımlamıştır (Tablo 1). Buna göre, bir majör klinik ve bir laboratuvar bulgusu saptanması tanı için yeterlidir (Tablo 2)^[2].

HAÖ hastalarının kliniği çok farklı olabilir. Laboratuvar bulguları HAÖ ile uyumlu bazı kişiler 70 yaşına kadar atak geçirmeyebileceği gibi bazılarında hayatı boyunca atak görülmeyebilir^[4,31]. Hastaların %20-25 oranında aile öyküsü olmayabilir, bu nedenle tipik semptomların varlığında aile öyküsünün bulunmaması HAÖ tanısını ekarte ettirmemektedir^[31].

HAÖ ön tanısı ile izlenen bir hastada semptomsuz olduğu dönemde C1 İnaktivitesi ölçülmeli, düşük bulunursa, HAÖ ve kazanılmış anjiyoödem (acquired angioedema) ayrımı için C1 İnaktivitesi ve C1q seviyelerine bakılmalıdır^[6]. HAÖ'de C1q seviyesi normalken, kazanılmış anjiyoödemde düşük olması tanıda ayırıcıdır^[1]. Tip 1 HAÖ'de C1 İnaktivitesi ile C1 İnaktivitesinin her ikisi birden düşükken tip 2 HAÖ'de C1 İnaktivitesi düşük, buna karşın C1 İnaktivitesi normal veya yüksek bulunmaktadır (Tablo 3).

Ataklar sırasında C4 ve C2 seviyesinin belirgin derecede düşmesi tanıyı destekleyicidir. Ataklar arası stabil dönemde bütün hastalarda olmasa da C4 genellikle düşüktür^[24]. Atak şiddeti ile C1 İnaktivitesi ve aktivitesi arasında bir ilişki şimdiye kadar gösterilememiştir. Daha önceden heparin tedavisinin C1 aktivitesini artırdığı gösterildiği için HAÖ şüphesi olan heparinize hastada heparin kesildikten sonra test tekrarlanmalıdır^[32].

Tip 3 HAÖ'nün (östrojene bağımlı HAÖ) tanısı için henüz geliştirilmiş bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Yukarıda sözü edilen, ayırıcı tanıda kullanılmakta olan testlerin semptomatik ve stabil dönemde normal olması ve ilaç, besin, çevresel ve topikal allerjenler gi-

Tablo 1. Hastalık şiddeti kriterleri.

Atak şiddeti	Puan	
Hafif ataklar (rahatsızlık hissedilir, ancak normal günlük aktivite etkilenmez)	Her 24 saat için 0.5 puan	
Orta ataklar (günlük aktiviteyi etkileyecek veya azaltacak kadar rahatsızlık)	Her 24 saat için 1 puan	
Ağır ataklar (çalışamayacak veya günlük aktiviteyi engelleyecek kadar rahatsızlık)	Her 24 saat için 2 puan	
Tedavi ihtiyacı	Puan	
Acil tedavi: Konservatif (C1 inhibitör, taze dondurulmuş plazma)	Her seferi için 5 puan	
Acil tedavi: İnvaziv (entübasyon, trakeostomi)	Her seferi için 25 puan	
Uzun dönem profilaksi: (altı aydan fazla)	Her seferi için 25 puan	
Uzun dönem profilaksi: (üç-altı ay)	Her seferi için 12.5 puan	
Puan	Sınıf	Şiddet
> 30	1	Ağır
21-30	2	Orta
11-20	3	Hafif
1-10	4	Minimal
0	5	Asemptomatik

*: Bu parametreler bir yıllık süre için hesaplanır. Puanların toplamı hastalığın o yılki şiddetini belirler.

Tablo 2. Tanı kriterleri.

Klinik kriterleri

Majör kriterler

1. Belirgin ürtikeryal döküntü olmaksızın, sıklıkla tekrarlayıcı ve 12 saatten fazla süren, kendi kendini sınırlayıcı, noninflamatuvar subkütan anjiyoödem
2. Bariz bir organik etyolojiye bağlı olmaksızın, sıklıkla tekrarlayıcı ve altı saatten fazla süren, kendi kendine düzelen karın ağrısı
3. Tekrarlayıcı larenks ödemi

Minör kriterler

4. Tekrarlayıcı anjiyoödem ve/veya karın ağrısı ve/veya larenks ödemi aile öyküsü

Laboratuvar kriterleri

1. Semptomsuz bir dönemde bir yaş üzeri bir kişide, iki ayrı zamanda alınan kan C1 inhibitör antijen seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması
2. Semptomsuz bir dönemde bir yaş üzeri bir kişide, iki ayrı zamanda alınan kan C1 inhibitör fonksiyon seviyesinin normalin %50'sinin altında bulunması
3. C1 inhibitör geninde protein sentezini ve/veya fonksiyonunu değiştiren mutasyon tespiti

Tablo 3. Herediter anjiyoödem sınıflandırılması ve ayırt edici özellikleri.

	Herediter anjiyoödem			Kazanılmış anjiyoödem	
	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 1	Tip 2
Tipik başlama yaşı	Bebeklik çağı- 2. dekad	Bebeklik çağı- 2. dekad	Her yaşta	≥ 40 yaş	≥ 40 yaş
C1 İn h seviyesi	Azalmış	Normal/artmış	Normal	Azalmış	Normal/azalmış
C1 İn h aktivitesi	Azalmış	Azalmış	Normal	Azalmış	Azalmış
C4 serum seviyesi	Azalmış	Azalmış	Normal	Azalmış	Azalmış
C1q serum seviyesi	Normal	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
Kalıtım şekli	OD	OD	X-bağlı?	-	-
Cinsiyet predominansı	Yok	Yok	K > E	Yok	Yok
C1 İn h tedavi etkinliği	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet
Androjen tedavi etkinliği	Evet	Evet	Belirsiz	Evet	Hayır

OD: Otozomal dominant.

bi anjiyoödem sebepleri olarak tüm faktörlerin ekarte edilmesi ile tanı konabilir.

TEDAVİ

HAÖ tedavisinde temel amaçlar atakların tedavisi, uzun süreli profilaksi ile atakların engellenmesi, kısa süreli profilaksi ile dış çekimi ve cerrahi işlemler gibi riskin arttığı dönemlerde atakların engellenmesidir.

Atak Tedavisi

HAÖ'nün atak tedavisinin içeriğine, seçenekler arasında etkinlik, maliyet ve güvenlik prensipleri gözetilerek karar verilir. Larenks, fa-

renks ve dil ödeminde tablo hayatı tehdit edici olabileceği için ilaç tedavisi tercih edilmelidir. Larenks ödeminde solunumsal sıkıntının şiddetine göre entübasyon ve trakeostomi gibi ek müdahale şekilleri düşünülebilir. Abdominal ataklarda, bağırsak duvarındaki ödem kolik tarzda karın ağrısı, ishal ve kusmaya neden olabileceği için şiddetli abdominal ataklar tedavi edilirken, hafif ataklar ilaçsız takip edilebilir. Aynı şekilde hayati risk oluşturmayan, ekstremitelerde gelişen anjiyoödem için tedavi ihtiyacı yoktur.

C1 inhibitör konsantresi: C1 İn h konsantreleri yarı ömrü 64 saat olan, insan plazmasından

elde edilen, saflaştırılmış ve pastörize edilmiş preparatlardır. Atağın tedavisinde ve engellenmesinde en etkili seçenektir. İnfüzyon sonrası C1 İn serum seviyesi hemen yükselmekte, C4 ise 2-24 saat sonra daha yavaş bir şekilde artmaktadır^[33]. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, C1 İn ile tedavi edilenlerde, klinik yanıt hastaların %69'unda 30 dakika içerisinde, %95'inde dört saat içerisinde görülmüştür. Buna karşın plasebo alanların %12'sinde dört saat içerisinde klinik düzelme saptanmıştır^[32]. C1 İn akut atak sırasında hastanın ağırlığına göre doze edilmekte, 50 kg'a kadar 500 ünite, 50-100 kg için 1000 ünite, 100 kg üzeri için 1500 ünite uygulanmaktadır.

C1 İn insan plazmasından elde edildiği için viral hastalık kontaminasyonu açısından güvenlik önlemleri önemlidir. 1983-1984 yıllarında 13 hastada kontamine C1 İn infüzyonuna bağlı hepatit C enfeksiyonu gelişmiş, ancak sonraki yıllarda geliştirilen virüs inaktivasyonu yöntemleri sonucu kontaminasyon rapor edilmemiştir^[34].

C1 İn infüzyonuna bağlı nadiren baş ağrısı ve ateş yan etkisi tariflenmiştir; ayrıca, bugüne kadar C1 İn infüzyonuna bağlı otoantikör gelişimi bildirilmemiştir^[2].

Taze dondurulmuş plazma: Taze dondurulmuş plazma (TDP), C1 İn konsantresi bulunmadığında, yerine kullanılabilir. Atakta etkilidir. Viral açıdan inaktive edilmediği için viral hastalık geçişi açısından rölatif olarak daha risklidir. İnfüzyon hacmi ve süresinin C1 İn'ye göre fazla olması acil durumlarda sorun yaratabilir. Ürtiker, anafilaktik şok ve hemoliz gibi yan etkileri vardır^[5].

Diğer seçenekler: Kortikosteroidler ve antihistaminikler genellikle etkisizdir. Zayıflatılmış androjenlerin etkisinin ortaya çıkması için birkaç gün gerektiğinden HAÖ atağında kullanılmazlar. Aynı süre antifibrinolitikler için gerekse de bazı hastalarda hafif ataklarda 1 g traneksamik asidin üç-dört saat arayla, 12-18 saat kullanılması etkili olabilir^[35]. Abdominal ataklarda skopolamine gibi spazmolitiklerden semptomatik yarar sağlanabilir^[2].

Gelecekte Olası Tedavi Seçenekleri

Kallikrein inhibitörleri: HAÖ'de ödemden sorumlu tutulan mediatör bradikinin, kininojenin kallikrein tarafından yıkılması ile oluşur.

Bir kallikrein inhibitörü olan ve domuz akciğereinden elde edilen aprotininin HAÖ atağında etkisi çok önceden gösterilmiştir. Ancak C1 İn konsantresinin elde edilmesi sonrasında fatal anafilaksi riski nedeniyle terk edilmiştir. Son yıllarda kallikreine yüksek afinite ve selektivite göstererek bağlanan, atak tedavisinde etkinliğini gösteren sentetik kallikrein inhibitörü geliştirilmiştir, ancak henüz ticari olarak piyasaya çıkmamıştır^[36].

Bradikinin antagonistleri: Bradikinin etkisini B2 reseptörleri üzerinden göstermektedir. Teorik olarak B2 reseptörlerinin blokajının HAÖ tedavisinde etkili olacağı düşünülmüştür. Icatibant, yapısı bradikinine benzeyen sentetik bir peptiddir. Yapısı nedeniyle bradikininin yıkan ACE ve karboksipeptidaz enzimlerinden etkilenmez. B2 reseptörleri için bradikininle yarışır. Avrupa'da yapılan faz II çalışmalarında HAÖ ataklarında etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir^[2].

Rekombinant C1 İn: Son yıllarda transgenik tavşanların sütünden rekombinant C1 İn üretilmiştir, ancak yarılanma süresi insan plazmasından elde edilen C1 İn'den kısadır. Atakta kullanımı, faz II çalışmalarında güvenli ve etkin bulunmuştur^[37].

Profilaksi

Uzun süreli profilaksi: Ayda birden fazla şiddetli atak veya beş günden fazla iş kaybı görülen hastalarda uzun süreli profilaksi endikasyonu vardır. Zayıflatılmış androjenler, antifibrinolitikler ve C1 İn konsantresi uzun dönem profilakside kullanılan alternatiflerdir^[5].

Zayıflatılmış androjenler: İlk kez 1960 yılında metiltestosteronun HAÖ ataklarının şiddetini ve sıklığını azalttığı rapor edilmiştir^[39]. Daha sonraları yan etkileri daha az olan danazol ve stanazolol gibi zayıflatılmış androjenler üretilmiştir. Ancak yine de kullanmada artış, kilo artışı, akne, ses kalınlaşması, vazomotor semptomlar, menstrüel düzensizlikler, libido azalması, hepatik nekroz, kolestaz, karaciğer fonksiyon testleri (KFT)'nde bozulma, karaciğer maligniteleri, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi yan etkileri vardır. Hamilelik, laktasyon, çocukluk dönemi ve prostat kanseri androjenlerle tedavinin bilinen kontrendikasyonlarıdır^[40].

Danazol: Uzun süreli profilakside en sık kullanılan ajandır. Kullanımında değişik protokoller tariflenmiştir.

Milan protokolünde, ilk ay 400-600 mg/gün gibi yüksek dozla başlanır. Semptom ortaya çıkmadığı sürece ayda 100 mg azaltılır. 200 mg'a düşüldükten sonra iki ayda bir 50 mg azaltılır. Minimal günlük doz genellikle haftada beş gün 50 mg olarak uygulanır. Eğer yılda altıdan fazla atak olursa remisyonu sağlayacak doza çıkılması, ancak idame doz olarak daha önceki idame dozundan daha yüksek bir doz seçilmesi tavsiye edilmektedir^[41].

Budapeşte protokolünde ise ilk ay 200 mg/gün gibi düşük dozla başlanır. Yanıt alınmazsa iki-dört hafta süresince 300 mg/gün'e çıkarılır, yanıt yine yoksa iki-dört hafta 400 mg/gün'e çıkarılır. 200 mg/gün dozunda yanıt alınırsa dört hafta süresince 100 mg/gün'e düşülür. Atak olmazsa 50 mg/gün veya gün aşırı 100 mg'a düşülür. Prodromal atak semptomları hissedildiğinde, hafif atak semptomları veya üst solunum yolu infeksiyonları gibi tetikleyici faktörlerin varlığında bir süre günlük dozun iki katına çıkılması da önerilmektedir^[42].

Androjen kullanan hastalarda her altı ayda bir tam kan sayımı, KFT, lipid profili ve idrar tahlili yapılması tavsiye edilmektedir. 200 mg/gün'ün altında androjen alan erişkinlerde yılda, 300-600 mg/gün alan hastalarda ise altı ayda bir ultrasonografi (USG) önerilmektedir.

Antifibronolitik ajanlar: Uzun süreli profilakside kullanılabilir, ancak androjenler kadar etkili değildir. Hastaların %70'inde atakların şiddeti ve sıklığı hafiflerken, ancak %30'unda belirgin kontrol sağlanabilmektedir. Çocuklarda uzun süreli profilaksi gerektiğinde yan etkisi daha az olduğundan traneksamik asit androjenlere tercih edilir. Bütün antifibronolitikler plazmini inhibe ederek etkilerini gösterdikleri için teorik olarak tromboz riski içermektedir^[2].

ϵ -aminokaproik asit dört eşit dozda, 8-14 g/gün olarak kullanılır. Tromboz, postural hipotansiyon, kas ağrısı, kreatin kinaz yüksekliği, anal pruritus ve miyozit gibi yan etkileri vardır. ϵ -aminokaproik asidin yan etkilerinden dolayı traneksamik asit daha çok tercih edilir olmuştur. Günde iki-üç kez, 25 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Yan etki olarak nadiren karın ağrısı, hafif geçici ishal, baş ağrısı ve anal pruritus görülebilir^[43].

C1 İnh konsantresi: Atak tedavisi dışında uzun süreli profilakside de etkili bulunmuştur. Haftada bir veya iki kez 500 ünite şeklinde uygulanan çalışmalar vardır^[44].

Kısa süreli profilaksi: Diş tedavisi, endoskopi, endotrakeal entübasyon, minör ve majör cerrahiler sırasında ve sonrasında hayatı tehdit edici ataklar olabileceği için bu işlemler öncesinde profilaksi düşünülebilir. Ancak bilinmemlidir ki, profilaksi yapılmadığı halde her müdahaleden sonra atak gelişmediği gibi, yapılan her profilaksi de ataktan korumayabilir^[2].

Diş çekimi gibi minör müdahalelerde C1 İnh konsantresi ulaşılabilir yerdeyse profilaksiye gerek yoktur. Aksi halde, lokal anestezi enjeksiyonu atak başlatabileceği için, danazol veya traneksamik asit ile profilaksi önerilir^[38]. Son trimesterde olmak üzere hamilelerde ve çocuklarda da danazol kullanılabilir^[41]. Önerilen protokol, beş gün işlem öncesi, iki gün işlem sonrası olmak üzere günlük dozu 600 mg'ı geçmemek kaydıyla, danazol için 10 mg/kg/gün, danazol kadar etkili görülmeyen traneksamik asit için günde iki-üç kez 25 mg/kg'dır^[38].

Entübasyon veya majör müdahalelerde işlemden bir saat önce ve gerekirse işlem sırasında uygulamak üzere kiloya göre daha önce tarif edilen dozlarda C1 İnh konsantresi önerilmektedir. İşlem sonrası günlerde de aynı dozlar ihtiyaç halinde uygulanabilir^[41]. C1 İnh konsantresi bulunmadığında daha önce tarif edilen dozlarda danazol veya traneksamik asit kullanılabilir. Dozu ve zamanı konusunda yeterli çalışma olmamakla beraber, işlemden bir veya daha fazla saat öncesi 2 ünite (200 mL/ünite) TDP de alternatif olarak önerilmektedir^[38].

KAYNAKLAR

1. Nzeako UC, Frigas E, Tremoine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. Arch Intern Med 2001;161:2417-29.
2. Agostoni A, Pürsün-Aygören E, Binkley K ve ark. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114:51-131.
3. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in woman. Lancet 2000;356:213-7.

4. Frank MM. Urticaria and angioedema. In: Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia, PA: WB Saunders CO, 2000:1445-7.
5. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-93.
6. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666-7.
7. Borum ML, Howard DE. Hereditary angioedema: Complex symptoms can make diagnosis difficult. *Postgrad Med* 1998;103:251-6.
8. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
9. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res* 1981;23:453-5.
10. Farkas H, Fust G, Fekete B ve ark. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001;358:1695-6.
11. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006; 119:267-74.
12. Cohen N, Sharon A, Golik A ve ark. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:237-9.
13. Bork K, Siedlecki K, Bosch S ve ark. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54.
14. Van Dellen RC, Myers RP. Bladder involvement in hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 1980;55:277-8.
15. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. Neurological manifestations of angioedema: Report of two cases and review of the literature. *JAMA* 1982;247:2005-7.
16. Salvesen GS, Catanese JJ, Kress LF, Travis J. Primary structure of the reactive site of human C1-inhibitor. *J Biol Chem* 1985;260:2432-6.
17. Cugno M, Bos I, Lubbers Y ve ark. In vitro interaction of C1-inhibitor with thrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:253-60.
18. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K ve ark. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Scand J Immunol* 1996;44:185-92.
19. Bianchino AC, Poon PH, Schumaker VN. A mechanism for the spontaneous activation of the first component of the complement, C1, and its regulation by C1 inhibitor. *J Immunol* 1988;141:3930-6.
20. Colman RW. Surface-mediated defense reactions: The plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984;73:1249-53.
21. Davis AE. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol* 1988;6:595-628.
22. Curd JG, Prograis LJ, Cochrane CG. Detection of active kallikrein in induced blisters of hereditary angioedema patients. *J Exp Med* 1980;152:742-7.
23. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostini A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1321-2.
24. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN ve ark. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057-63.
25. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002;347:621-2.
26. Ueno A, Oh-ishi S. Roles for the kallikrein-kinin system in inflammatory exudation and pain: Lessons from studies on kininogen-deficient rats. *J Pharmacol Sci* 2003;93:1-20.
27. Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992;33:35-8.
28. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or by hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
29. Fossum S, Hoem NO, Johannesen S ve ark. Contact factors in plasma from women on oral contraception significance of factor XI for the measured activity of factor XII. *Thromb Res* 1994;74:477-85.
30. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S ve ark. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:210-5.
31. Shinzato T, Nakamura H, Kuniyoshi T ve ark. Hereditary angioedema: A case with ascites yet no symptoms in the family. *Intern Med* 1992;31:633-5.
32. Nielsen WE, Johansen HT, Straume B, Mollnes TE. Effect of time, temperature and additives on a functional assay of C1 inhibitor. *J Immunol Methods* 1994;173:245-51.
33. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4.
34. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R ve ark. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995;35: 209-12.
35. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-73.
36. Williams A, Baird LG. DX-88 and HAE: A developmental perspective. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29:255-8.
37. Nuijens J, Van Doorn M, Van Dam T ve ark. A phase I study of recombinant human C1-INH in asymptomatic patients with hereditary angioedema-HAE. *Int Immunopharmacol* 2002;2:1315-6.
38. Bowen T, Cicardi M (on behalf of PREHAEAT). Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 629-37.

39. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema. *Ann Intern Med* 1960;53:739-45.
40. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:194-6.
41. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:221-7.
42. Farkas H, Harmat G, Fust G ve ark. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153-61.
43. Ritchie B. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:259-67.
44. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677-82.