



Çocuklarda Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Herediter Anjioödem

A Rare Cause of Abdominal Pain in Children: Hereditary Angioedema

Deniz Özçeker, Zeynep Tamay, Agop Çitak*, Muhammet Bulut**, Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Herediter anjioödem (HA); tekrarlayan anjioödem atakları ile seyreden, nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Anjioödem en sık kol ve bacaklarda, yüzde, boyunda, solunum yollarında, genital bölgede ve visseral organlarda görülür. İntestinal mukoza ödemi geçici obstrüksiyona ve akut batın ile karışabilen şiddetli karın ağrılarına neden olabilir. Burada olgu sunuları eşliğinde karın ağrısı ile gelen çocukta bu nadir nedeni çocuk ve acil hekimlerinin hatırlamasını sağlamak amaçlandı. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 98-100*)

Anahtar Sözcükler: Çocuk, herediter anjioödem, karın ağrısı

Abstract

Hereditary angioedema (HA) is a rare, autosomal-dominant genetic disorder presenting with recurrent attacks of angioedema. The most commonly involved organs include the extremities, face, neck, upper respiratory tract, genital region and the gastrointestinal tract. Edema of the intestinal mucosa can cause temporary obstruction and severe abdominal pain that can be confused with acute abdomen. Pediatricians and emergency physicians should keep in mind this rare disease in the differential diagnosis of severe abdominal pain. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 98-100*)

Key Words: Child, hereditary angioedema, abdominal pain

Giriş

Herediter anjioödem (HA); tekrarlayan anjioödem atakları ile seyreden C1 inhibitör eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Her iki cinste de eşit oranda görülen hastalığın prevalansının 50.000 ile 100.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Anjioödem olgularının yaklaşık olarak %2'inden sorumludur (1). Anjioödem en sık ekstremiteler, orofarinkste ve visseral organlarda görülür. İntestinal mukoza ödemi geçici obstrüksiyona ve akut batın ile karışabilen şiddetli karın ağrılarına neden olabilir. Abdominal ataklar tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder. Herediter anjioödem tanısı konulmadan önce hastaların bir kısmı gereksiz yere apendektomi ya da eksploratif laparotomi geçirmiş olabilirler (2). Tedavide androjen steroidler, taze donmuş plazma ve C1 inhibitör konsantreleri kullanılır. Nadir görüldüğü için akla gelmemesi nedeni çoğunlukla olgular geç tanı alır. Burada olgu

sunuları eşliğinde karın ağrısı ile gelen çocukta bu nadir nedeni çocuk ve acil hekimlerinin hatırlamasını sağlamak amaçlandı (Tablo 1).

Olgu Sunumları

Olgu 1

On dört yaşında erkek hasta, kusma ve karın ağrısı yakınması ile acil servise başvurdu. Başvurusundan 4 yıl önce bir merkezde hipertansiyonu saptanmış ve 1 yıl süreyle propranolol kullanmıştı. Ancak başvurduğunda herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel 180/130 mmHg idi; yaygın batın hassasiyeti dışında özellik yoktu. Yapılan tam kan sayımında lökosit:15,300/mm³, Hb: 16 gr/dL, trombosit: 318,000/mm³ idi. Abdominal ultrasonografide bilateral barsak ansları arasında minimal sıvı tespit edildi. Çocuk cerrahisi ile konsülte edilen hastada cerrahi girişim düşünülmüdü. Öykü derinleştirildiğinde annesinde HA olduğu öğrenildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Deniz Özçeker
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 214 20 00 E-posta: denizozceker@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 28 Ağustos 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Eylül 2014

XX. Ulusal Klinik Alerji ve İmmünoloji Kongresi

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Tablo 1. Hereditör anjiyoödemli alan olguların özellikleri

	Yaş	Cins	Aile öyküsü	Yakınma	Serum C4 düzeyi (mg/dL)	Serum C1 inh düzeyi (mg/dL)
Olgu 1	14	E	+	Karın ağrısı	7,5	6,1
Olgu 2	7	K	+	Anjiyoödem Karın ağrısı	5,9	6,9
Olgu 3	12	E	-	Anjiyoödem Karın ağrısı	5,9	8,1
Olgu 4	17	K	+	Anjiyoödem Karın ağrısı	0,1	2,7

Serum C4 düzeyi düşük (7,5 mg/dL) bulunan hastaya taze donmuş plazma verildi. Bakılan serum C1 inhibitör düzeyi 6,1 mg/dL saptanan hastaya HA tanısı konuldu.

Olgu 2

Yedi yaşında kız hasta, 4 yıldır zaman zaman yüzünde, gözünde ve dudaklarında tekrarlayan şişme ve karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Bu ataklara ürtiker ve kaşıntı eşlik etmiyordu. Yakınmaları antihistaminik tedaviye cevap vermiyordu ve çoğunlukla 48-72 saat içerisinde kendiliğinden geçiyordu. Çocukluk çağı aşıları zamanında yapılmış ve herhangi bir yan etki izlenmemiş. Aile öyküsünden teyze ve dayısında HA olduğu ve onlarda da zaman zaman kol ve bacaklarda şişme olduğu öğrenildi. Hastanın başvuru fizik muayenesi normal idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 11,000/mm³, Hb: 13,1 gr/dL, trombosit: 316,000/mm³, eozinofil: 160 10³/µL idi; serum total IgE: 50,3 IU/mL ölçüldü. Abdominal ultrasonografide serbest peritoneal sıvı ve barsak duvarında ödem saptandı. Serum C4 düzeyi 5,9 mg/dL (10-40 mg/dL) ve C1 inhibitör düzeyi 6,99 mg/dL (24-40 mg/dL) saptanan hastaya HA tanısı konularak C1 inhibitör konsantrisi raporu düzenlendi ve takibe alındı.

Olgu 3

On iki yaşında erkek hasta, bir yaşından itibaren yüzünde, gözünde ve ekstremitelerinde olan şişme ve tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Atakların 48 saat sonra kendiliğinden geçtiği, kaşıntı ve ürtikerin olmadığı ifade edildi. Ailesinde benzer öykü olmayan hastanın başvuru anında fizik muayenesi normal idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 10,200/mm³, Hb: 13,3 gr/dL, trombosit: 318,000/mm³, eozinofil: 306 10³/µL idi. Serum total IgE: 84 IU/mL, C4: 5,9 mg/dL (10-40 mg/dL), C1 inhibitör: 8,1 mg/dL (24-40 mg/dL) olan hastaya HA tanısı konularak takibe alındı. İzleminde atakları sık olan hasta traneksamik asit ile uzun süreli profilaksiye alındı.

Olgu 4

On yedi yaşında kız hasta, beş yıldır olan yüzünde, gözünde ve dudaklarında şişme yakınması ile başvurdu. Aynı zamanda tekrarlayan karın ağrıları da oluyordu. Atopik dermatiti de olan hastanın şişmeleri antihistaminik tedaviye yanıt vermiyordu. Babasında ve erkek kardeşinde de benzer bulguların olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde yüzünde anjiyoödem mevcuttu. Yapılan

laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 8,650/mm³, Hb: 13,1gr/dL, trombosit: 275,000/mm³, eozinofil: 40 10³/µL idi. Abdominal ultrasonografide serbest peritoneal sıvı saptandı. Serum C4 düzeyi 0,14 mg/dL ve serum C1 inhibitör düzeyi 2,75 mg/dL olan hastaya HA tanısı konularak taze donmuş plazma verildi. Ataklarda kullanılmak üzere C1 inhibitör konsantrisi reçete edilerek takibe alındı.

Tartışma

Hereditör anjiyoödem ilk defa 1888 yılında William Osler tarafından tanımlanmıştır (3). Klasik kompleman sisteminin başlangıç proteinlerini düzenleyen fonksiyonel ya da kantitatif kompleman C1 komponent inhibitörü (C1 INH) eksikliğiyle karakterize, nadir görülen otozomal dominant (OD) karakterli kalıtsal bir hastalıktır (4-6). Diğer OD hastalıklarda olduğu gibi olguların %25'inde aile öyküsü bulunmaz ve cinsiyet farkı gözletmez.

Bizim olgularımızın üçünde aile öyküsü varken bir tanesinde yoktu. HA'nın üç farklı fenotipi tanımlanmıştır. Tip-1 HA, C1-INH serum seviyelerinin düşüklüğü ile karakterize iken, tip 2'de seviyeleri normal ya da yüksek olmasına rağmen yeterli fonksiyona sahip değildir. Tip 3'de ise, C1-INH seviyeleri kantitatif olarak normaldir ancak HA kliniği mevcuttur (7). C1 inhibitör düzeylerinde düşme genellikle ilk 2 dekatta oluşur ve buna bağlı olarak klinik bulgular gelişir (2). Olgularımızın tümü tip 1 HA idi ve üç olgumuz 2. dekatta tanı almışlardı.

Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterebilir (8). Genellikle hastalık semptomları, erken başlayan hastalarda, geç başlayan hastalara oranla daha ağır seyretme eğilimindedir. Olgularımızın birinde yakınmalar (olgu 3) bir yaşında başlamıştı. Sık tekrarlayan atakları olması nedeni ile uzun süreli profilaksiye alınmıştır.

Anjiyoödem atakları vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilir; ancak en çok ekstremitelerde, yüzde, dilde ve visseral organlarda görülürken daha nadir olarak; mesane, üretra, omuz, kalça şişliği veya plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkabilir (9).

Kural olmamakla birlikte, tipik bir atak genellikle 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşır; sonraki 48-72 saat içinde yavaş bir düzelme izleyerek 72-96 saatte sonlanır (10). Olgularımızda atak süresi ortalama 48-72 saat idi.

Abdominal ataklar tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder (2). Hatta bazı vakalarda en sık rastlanan semptom karın ağrısı olabilir (olgu 1'deki gibi). HA ile ilişkili karın ağrısı, gastrointestinal sistemdeki ödeme bağlıdır; çoğu kez hastalar yanlılıkla akut batın veya ailesel akdeniz ateşi tanılarını almalarına neden olur. Bizim olgumuz (olgu 1) başlangıçta akut batın olarak değerlendirilmiş ancak, izleminde HA olduğu anlaşılmıştır.

Hereditör anjiödem en korkulan komplikasyonu larinks ödemedir. Larineal ödem genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve atakların %1'inden daha azında görülür (9,11). Olgularımızın hiçbirinde larinks ödemi görülmemiştir.

Rutin laboratuvar testleri HA'da normaldir, alerji deri testleri negatiftir. Olgularımızda da hemogram ve biyokimyasal değerler normal sınırlarda idi. HA'lı olguların hemen tümünde C4 düzeyleri hem ataklar arasında hem de ataklar sırasında düşük; C1 ve C3 düzeyleri normaldir (9). Olgularımızın tamamında C4 düzeyi düşük idi.

Serum C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyon ölçülmesi, hem tanıyı koydurur hem de tip 1 ve tip 2 arasında ayırım yapılmasını sağlar (10). Hastaların C1 inhibitör düzeyleri %5-30 arasındadır. Hedeflenen %50 civarında olmasıdır (12,13). Nadir olarak C1 inhibitör düzeyi normal bulunabilir. Bunların bir kısmında F-XII mutasyonu bulunur (tip 3 HA) (14).

Alerjik ve idyopatik anjiödemlerin tedavisinde kullanılan kortikosteroid, antihistaminik ve epinefrin HA'nın tedavisinde yeri yoktur. Olgularımıza da tanı almadan önce bu tedavilerin uygulandığı ancak yanıt alınmadığı aileleri tarafından bildirilmiştir. HA tedavisinin önemli bir parçası hasta ve ailesinin eğitimidir. Hasta ve ailelerine atakları tetikleyen faktörler detaylı olarak anlatılmalıdır ve eğitici kartlar hazırlanmalıdır. Hasta bireylerinin yakınları taranmalıdır.

Ülkemizde atakların tedavisinde eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak üzere taze donmuş plazma ve rekombinant C1 inhibitör (CetorR) tedavileri kullanılmaktadır. Olgularımızın ikisine atakta olmaları nedeni ile acil şartlarda taze donmuş plazma verilirken (olgu 1 ve 4) diğer iki olgumuza (olgu 2 ve 3) rekombinant C1 inhibitör (CetorR) tedavisi planlandı.

Günümüzde genel olarak ayda birden fazla atak yaşayan, ayda 5 günden fazla bu ataklardan etkilenen veya solunum yolu obstruksiyonu öyküsü bulunan hastalara uzun süreli profilaksi önerilir, ancak kriterler net değildir (10). Biz de olgu 2'ye sık tekrarlayan atakları olması nedeni ile uzun süreli profilaksi başladık.

Uzun süreli profilakside üç grup ilaç kullanılmaktadır. Bunlar anabolik steroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörlerdir (15). Biz olgumuzda traneksamik asid tercih ettik.

HA'lı olgularda diğer bir tedavi yaklaşımı, atakları tetiklediği bilinen dış çekimi veya cerrahi operasyon gibi girişimler sırasında veya travmadan hemen sonra hastaların akut atak geçirmelerini önlemeye yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımına, kısa süreli profilaksi denilmektedir (15). Hiç bir olgumuzda kısa süreli tedavi kullanmak zorunda kalmadık.

HA, nadir görülen, çoğunlukla tekrarlayan anjiödem ve karın ağrısı atakları ile seyreden OD kalıtılan bir hastalıktır.

Ürtikerin eşlik etmediği anjiödem ataklarında veya akut batın düşündürülen ciddi karın ağrılarında ayırıcı tanıda HA mutlaka düşünülmelidir. Böyle hastalarda aile öyküsü HA açısından soruşturulmalıdır.

Kaynaklar

1. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
2. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
3. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7.
4. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:626-8.
5. Fabiani JE, Paulin P, Simkin G, Leoni J, Palombarani S, Squiquera L. Hereditary angioedema: therapeutic effect of danazol on C4 and C1 esterase inhibitors. *Ann Allergy* 1990;64:388-92.
6. Witschi A, Krahenbühl L, Frei E, Saltzman J, Spath PJ, Müller UR. Colorectal intussusception: An unusual gastrointestinal complication of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:96-8.
7. Hermann G, Scheider 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;150:155-7.
8. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, et al. Type I hereditary angioedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
9. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy, and management of Hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:30-40.
10. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:13-18.
11. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:653-68.
12. Cugno M, Zanichelli A, Foini F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009;15:69-78.
13. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, et al. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983;71:1041-6.
14. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:709-24.
15. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491-3.