

İKİ OLGU İLE HEREDİTER ANJİYOÖDEMLİ HASTALARA PREOPERATİF YAKLAŞIMIN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Preoperative Approach to Hereditary Angioedema Patients in Two Cases

Hülya NAZİK¹, Perihan ÖZTÜRK¹, Mehmet Kamil MÜLAYİM¹, İnci DALYAN¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D., KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Küçük veya büyük cerrahi işlem planlanan herediter anjiyoödem olguları için preoperatif dönemde profilaktik tedavinin önemi, perioperatif ve postoperatif dönemde karşılaşılabilecek sorunlar konusuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Herediter anjiyoödem tanısı ile takibi süren 2 olguya minör cerrahi işlemden 1-6 saat önce 1000 IU C1 esteraz inhibitörü uygulandı. Olgu 1'de işlem sırasında ve sonraki bir ayda atak gelişmedi. İnkomplet lupus eritematozusu olan olgu 2'de ise işlemden bir saat sonra dudakta anjiyoödem ortaya çıktı. Hastaya bir doz daha C1 esteraz inhibitörü verildi ve anjiyoödem yarım saat içinde geriledi. Bu çalışmada herediter anjiyoödemli hastalarda işlem sırasında atak gelişimine engel olmak için profilaktik tedavinin önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Our aim is to draw attention to the importance of prophylactic treatment in preoperative, perioperative and postoperative period for hereditary angioedema patients for whom minor or major surgery is planned. Two patients with a diagnosis of hereditary angioedema were treated with 1000 IU C1 esterase inhibitor 1-6 hours before minor surgery. Case 1 did not develop an attack during the procedure and within postoperative one month. In case 2 with incomplete lupus erythematosus, angioedema occurred in the lips one hour after the procedure. One more dose of C1 esterase inhibitor was administered to the patient and angioedema was delayed within half an hour. In this study, it was aimed to emphasize the importance of prophylactic treatment to prevent attack development during the procedure in patients with hereditary angioedema.

Anahtar Kelimeler: Herediter anjiyoödem, profilaksi, C1 esteraz inhibitörü

Keywords: Hereditary angioedema, prophylaxis, C1 esterase inhibitor



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji A.D., KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

Telefon: 0505 5019162

Geliş Tarihi / Received: 02.10.2017

Dr. Hülya NAZİK

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji A.D., KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

E-posta: dr.hulyagul@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 20.06.2018

GİRİŞ

Herediter anjiyoödem (HA) nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır (1). Altta yatan patolojiye bağlı olarak üç alt tipi vardır. C1 esteraz inhibitör düzeyinin eksikliği ile karakterize olan “Tip 1” en sık görülen tiptir. Tip 2’de ise C1 esteraz inhibitörü disfonksiyoneldir. Tip 3 en az görülen tiptir ve C1 esteraz inhibitör düzeyi normaldir ancak C1 inhibitör proteinini kodlayan SERPING 1 geninde mutasyon vardır (2) (Tablo 1).

Herediter anjiyoödem kliniğinde esas olan subkutan ödemdir. Başlıca yüz, intestinal kanal, ekstremiteler, genital organlar ve üst hava yolunu etkileyen subkutan ödem; tekrarlayıcı, kaşıntısız, lokalize, gode bırakmayan, spontan ve ağrılı olma özelliğindedir.

Laringeal tutulum hayatı tehdit edebilir. Doğru teşhis konulup uygun tedavi verilmediğinde hastalığın mortalite oranı %30 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın yaşam kalitesini bozması, şiddetli ve tekrarlayıcı olması nedeniyle uzun süreli profilaktik tedavi bir seçenek haline gelmiştir. C1 esteraz inhibitör konsantrisi atak sıklığını azaltarak yaşam kalitesini artırır (3).

Bu olguların sunulma amacı, HA’da alınabilecek preoperatif önlemler, karşılaşılabilecek perioperatif sorunlar, atak tedavisi ve profilaksi konusunda farkındalığın sağlanmasıdır.

Tablo 1: Herediter anjiyoödem klinik alt tipleri

Herediter Anjiyoödem		Olgu 1	Olgu 2
Klinik Alt Tipleri		Tip 2 Herediter Anjiyoödem	Tip 3 Herediter Anjiyoödem
Tip 1	C1 esteraz inhibitör seviyesi düşük	C1 esteraz inhibitör düzeyi 0.37 g/L (Normal)	C1 esteraz inhibitör düzeyi 0.32 g/L (Normal)
Tip 2	C1 esteraz inhibitör seviyesi normal ancak işlevsiz	C1 esteraz inhibitör aktivitesi %39 (Düşük)	C1 esteraz inhibitör aktivitesi %95 (Normal)
Tip 3	C1 esteraz inhibitör seviyesi ve fonksiyonu normal		Faktör XII gen dizi analizinde A188P gen mutasyonu saptandı

OLGU

Olgu 1

Kırk altı yaşında kadın hasta tekrarlayan gövdede kızarıklık, karın ağrısı, dudakta şişlik, anüste şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık 5-6 yıldır, yılda 4-5 kez şikayetinın tekrarladığı; üzüntü, stres ve boğaz enfeksiyonu varlığında da hastalığın tetiklendiği öğrenildi. Ayrıca şişliklerin 2-3 gün antihistamin ve kortikosteroid tedavisine rağmen gerilemediği öğrenildi. Hastanın çocukluk ve ergenlik dönemi ataklar açısından sorgulandığında şişlikler olmaksızın ara ara karın ağrısı olduğunu ifade etti. Hastada ürtikeryal döküntünün olmaması, kaşıntının eşlik

etmemesi, edinilmiş anjiyoödem tedavisine cevap alınmadığı için HA düşünülmüştür. Özgeçmişinde obezite, tip 2 Diyabetes mellitus ve hipertansiyon olduğu öğrenildi. Hasta, hipertansiyon nedeni ile bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin 1x10 mg kullanmakta idi. Ailesinde ve diğer akrabalarında HA tanısı veya benzer şikayetleri olan kimse yoktu. Aile bireylerinde ve soyunda benzer durum olmadığı için bir tarama testi olarak kullanılan ve daha ucuz olan C4 düzeyi ile daha pahalı olan C1 esteraz inhibitör düzeyi araştırılmadı.

Hastanın C1 esteraz inhibitör düzeyini ve fonksiyonunu değerlendirmek için istenilen tetkik

sonucunda; C4 düzeyi 24.1 mg/dL (15–50 mg/dL), C1 esteraz inhibitör düzeyi 0.37 g/L (0.15-0.35 g/L), C1 esteraz inhibitör aktivitesi %39 (%70-130) şeklindeydi. Hastaya Tip 2 HA tanısı konulması üzerine intravenöz C1 esteraz inhibitörü 1000 IU, haftada bir, 6 hafta verilmek suretiyle uzun süreli atak proflaksisi yapıldı. Tedavi altında atak geçirmeyen hastaya 8, 10 ve 12. haftalarda birer uygulama daha yapıldı. Proflaksi gerekecek tetikleyici durumların varlığında tedavisi önerilerek takibe alındı. Tedaviyi takip eden 10 ayda atak geçirmedi. Lomber disk hernisi için operasyon planlanan hasta proflaksi açısından kliniğimize konsülte edildi. Hastaya operasyondan 1-6 saat önce 1000 IU C1 esteraz inhibitörü uygulanması ve operasyon sırasında da 1000 IU C1 esteraz inhibitörü bulundurulması önerildi. Hastada operasyon sırasında ve sonraki bir ayda anjiyoödem atağı gelişmedi.

Olgu 2

Elli bir yaşında kadın hasta üç yıldır olan karın ağrısı ve dilde şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Üzüntü ve ağrı kesici ilaçların atakları tetiklediği öğrenildi. Hastada anjiyoödem ataklarının yılda 3-4 kez ortaya çıktığı öğrenildi. Hasta yirmili yaşlarda iken 2 kez dudakta şişlik yaşadığını ifade etti. Şikayetinin antihistamin ve kortikosteroid tedavileri ile gerilemediği öğrenildi. Özgeçmişinde obezite, inkomplet lupus eritematozus, migren ve fibromyaljisi mevcuttu. Hastada ANA, anti-dsDNA pozitifliği ve artrit olması inkomplet lupus tanısı koydurmuştur. Hastanın oral kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi gibi östrojen düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü yoktu. Soygeçmişinde ailede benzer şikayetleri olan yoktu. Hastanın C1 esteraz inhibitör düzeyi 0.32 g/L (0.15-0.35 g/L) ve aktivitesi %95 (%70-130) olarak tespit edildi. Tip 3 HA'yı araştırmak için Faktör XII gen dizi analizi yapıldı. Tetkik sonucunda A188P gen mutasyonu saptandı. Hastanın atak sıklığının haftada en az bir kez olması nedeniyle; C1 esteraz inhibitörü 1000 IU, intravenöz yolla, haftada bir kez, 24 hafta verilerek uzun süreli atak

proflaksisi yapıldı. Sonrasında ilacın sıklığı iki haftada bir düşürüldü. Diş hekimliği tarafından diş çekimi öncesi proflaksi açısından tarafımıza konsülte edildi. Hastaya operasyondan 1-6 saat önce 1000 IU C1 esteraz inhibitörü uygulanması ve operasyon sırasında da 1000 IU C1 esteraz inhibitörünün hazır bulundurulması önerildi. Çekim öncesi proflaksisi yapılmasına rağmen işlemde yaklaşık bir saat sonra dudaklarında anjiyoödem geliştiği öğrenilen hastaya 1000 IU C1 esteraz inhibitörü bir kez daha uygulanması önerildi. Takip eden yarım saatte hastanın kliniğinin tamamen gerilediği öğrenildi.

TARTIŞMA

Herediter anjiyoödem, ani ödem ataklarıyla sonuçlanan C1 esteraz inhibitörünün eksikliğinden kaynaklanan nadir bir genetik bozukluktur. Herediter anjiyoödem, deri, gastrointestinal ve respiratuvar kanala lokalize, sık tekrarlayan, anjiyoödem ve karın ağrısı atakları ile karakterizedir. Ekstremiteler, genital organlar, gövde, yüz, bağırsak ve larenks en çok etkilenen bölgelerdir. Bununla birlikte, atak sırasında herhangi bir alan veya birden çok alan aynı anda etkilenebilir (4). Hastalığın prevalansı 1/50.000 ile 1/150.000 arasında değişmektedir (5). Kadınların erkeklerden daha sık ve şiddetli anjiyoödem atakları geçirdiği bilinmektedir. Bu büyük olasılıkla ergenlik dönemindeki endojen östrojen, menstruasyon, oral kontraseptifler ile ilişkilidir (6). Çalışmadaki iki olgu da literatüre benzer şekilde kadındı. Hastalık genellikle puberte döneminde bazen de çocukluk çağına başlar (7). Olgu 1'de çocukluk döneminde, Olgu 2'de ise yirmili yaşlarda ataklar görüldüğü ifade edilmiştir. Hastalık genellikle, C1 esteraz inhibitörünün eksikliği nedeniyle ortaya çıkar ve bu durum bradikininin aşırı üretimi ve vasküler geçirgenlikte ani bir artışa neden olur. Anjiyoödem semptomları başlangıçta mast hücre aracılı anjiyoödem ile karıştırılabilir ve adrenalın, antihistamin, glukokortikoid ile tedavi edildiğinde şikayetler gerilemez. Ayrıca karın ağrısı atakları,

gereksiz ameliyatlara veya opioid bağımlılığına neden olabilir. Olgularımız da tanı konulmadan önce benzer tedaviler almış ve şikayetleri gerilememiştir. Ne yazık ki, semptomların yanlış anlaşılması ve hastalığın özelliklerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle tanı, ortalama 10 yıllık bir sürede konur. İlk olguda 5, ikinci olguda 3 yıl sonra tanı konabilmiştir. Hastalığın daha az rastlanan tipleri, normal C1 inhibitörü düzeyleri ile ortaya çıkmaktadır. Herediter anjiyoödemden şüphelenildiğinde, tanı için C4, C1 esteraz inhibitörü proteini ve C1 esteraz inhibitörü fonksiyonel düzeylerini içeren testler istenmelidir. Tanı ve tarama amacıyla istenmesi gereken ilk tetkik ise C4 düzeyidir (8). Birinci olguya Tip 2 HA, ikinci olguya ise Tip 3 HA tanısı konulmuştur.

Herediter anjiyoödem en yaygın tetikleyicileri minör travma ve emosyonel streştir. Bunların dışında enfeksiyonlar, mensturasyon, hamilelik, oral kontraseptifler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri diğer tetikleyicilerdir (9). Olgu 1’de tetikleyici faktör olarak stres ve enfeksiyon, olgu 2’de ise stres ve ilaç kullanımı tespit edilmiştir.

Çeşitli klinik sendromlarda kalıtsal veya edinsel olarak kompleman eksiklikleri gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematosus (SLE) hemen her komplemanın eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada C1 esteraz inhibitör düzeyi eksik olan SLE hastalarının konvansiyonel immünsüpresif tedavilere dirençli olduğu gösterilmiştir (10). Olgu 2’de profilaksiye rağmen anjiyoödem gelişmesi her iki hastalıkta da etkilenen kompleman sistemi ile ilişkili olabilir.

Tablo 2: Herediter anjiyoödem perioperatif tedavi planı

C1 esteraz inhibitörü	1000 IU veya 20 IU/kg, işlemden 1-6 saat önce
TDP	2 ünite, işlemden 1-6 saat önce
Androjenler	3x200 mg, işlemden önceki 7- sonraki 5 gün
İkatibant	İşlem sırasında anjiyoödem gelişirse 2 doz tedavi uygulanır

Ölümcül seyredabilen anjiyoödem ataklarının cerrahi sırasında ortaya çıkması hekim ve hasta için tehlikeli bir deneyim olabilir. Klinik özellikler, tanıda izlenecek

Herediter anjiyoödemli olgular entübasyon yolu ile mekanik müdahale gerektiren tüm cerrahi veya anestetik işlemlerden 1-6 saat önce C1 esteraz inhibitörü profilaksisi almalıdır. Ameliyat süresinin uzadığı ve önemli kan kaybının olduğu durumlarda doz tekrarlanabilir. Ameliyat sırasında gelişebilecek bir komplikasyon için en az bir doz C1 esteraz inhibitörü bulunmalıdır (11, 12).

Histamin aracılı anjiyoödem, steroidlere, antihistaminlere ve epinefrine cevap verirken, bradikinin aracılı anjiyoödem bu müdahalelere dirençlidir ve özel tedavi gerektirir (13). Herediter anjiyoödem yönetimi, atakların tedavisi yanında profilaktik tedaviden oluşur. Profilakside ilk seçenek ilaç C1 esteraz inhibitördür. Androjenler ve taze donmuş plazma (TDP) tek başına veya C1 esteraz inhibitörü ile birlikte kullanılabilir. İkinci profilaktik seçenek olan androjenler karaciğerden C1 esteraz inhibitör sentezini artırır. Kullanım dozu 3x200 mg olup preoperatif 7 gün, postoperatif 5 gün kullanılması önerilir. Üçüncü profilaktik seçenek olan TDP ameliyattan 1-6 saat önce 10 mL / kg dozunda uygulanmalıdır. Bu tedavi intravasküler volümü arttırdığından kardiyak fonksiyon iyi değerlendirilmelidir (14). Bradikinin reseptörü antagonisti ve plazma kallikrein inhibitörü olan İkatibant (Vem İlaç, Türkiye), HA için etkili bir tedavi seçeneğidir. Profilaksi için kullanımını destekleyen kanıtlar ise sınırlıdır (12). Herediter anjiyoödem için perioperatif tedavi planı Tablo 2’de gösterilmiştir.

yollar, tetikleyici faktörler, profilaksi ve tedavi noktasında HA’nın edinilmiş anjiyoödemden farklı bir antite olduğu bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: A review (CME). *Transfusion*. 2014;54(11):2989-96.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
3. Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13-9.
4. Gurmen ES, Dogan S, Sert E, Dikmetas C, Hussein S. Effect of C1 esterase inhibitor in hereditary angioedema treatment. *Am J Emerg Med*. 2017;35(6):942.
5. Teranishi R, Makino Y, Amano E, Shibuya H, Okada T. Perioperative management of a patient with hereditary angioedema: a case report. *Masui*. 2015;64(4):441-3.
6. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier PS, Wuillemin WA. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:43.
7. Sarici G, Koca R, Tekin NS, Altinyazar HC. A family with hereditary angioedema having been followed as familial mediterranean fever. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2009;43:29-31.
8. Heno MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:701-11.
9. Kus S, Yucelten D. Hereditary Angioedema: Report of Three Cases and Approach to Diagnosis and Management. *Turkish Journal of Dermatology*. 2009;3:43-6.
10. Ekinci Z, Ozturk K. Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency: treatment with fresh frozen plasma. *Lupus*. 2018;27(1):134-8.
11. Maynard AA, Burger CF, Schlesinger JJ. Angioedema: Perioperative management. *Open Med Case Rep*. 2017;5:1-4.
12. Greve J, Strassen U, Gorczyza M, Dominas N, Frahm UM, Mühlberg H et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:266-75.
13. Pathria M, Krishnaswamy G, Guarderas JC. Hereditary angioedema: Implications of management. *South Med J*. 2017;110(2):101-6.
14. Williams A, Craig T. Perioperative management of patients with hereditary angioedema. *Allergy Rhinol*. 2015;6:50-5.