



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı
4 mart 2022
Uzm. Dr. İsmail Özaneli



OLGU

15 yaş erkek hasta.

Şikayet:

Karın ağrısı,

El ve ayak sırtında, yüzünde, kulaklarında, dilinde; şişlik, kaşıntı ve yanma hissi

OLGU-Hikaye:

- 7 ay önce **dudaklarda, el ve ayak sırtında şişlik** gelişmiş. Acile başvurmuş, metilprednizolon ve feniramin ile gerilemiş.
- Daha sonra haftada 3-4 gün değişik bölgelerde şişlik gelişmiş(yüzünde, alında, kulaklarında, dudaklarında).
- Ağrı ve yanma hissi de eşlik ediyormuş.
- Bir başvurusunda eşlik eden **ürtiker** öyküsü mevcut.
- Tekrarlayan acil başvurularında steroid ve antihistaminik ile şikayetleri 4-6 saat içinde azalıyormuş, ancak 24-36 saat içinde tamamen kayboluyormuş.
- Son başvuruların birinde dudakta şişlik yanında **yutkunmada güçlük** şikayeti de olduğu için dış merkezde 1 kere adrenalin uygulanmış.

OLGU-Özgeçmiş:

- Prenatal-Natal-Postnatal özellik yok.
- Atopi öyküsü yok.
- 4 yıl önce tekrarlayan karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu dış merkezde FMF tanısı almış, kolşisin başlanmıştır. 1,5 yıldır kolşisin ilacını almıyor kendisi kesmiştir.

OLGU-Soygeçmiş:

Anne : 47 yaşında, sağ-sağlıklı.

Baba : 52 yaşında, sağ -sağlıklı.

Akrabalık mevcut, anne baba kuzen.

Dört kardeşi var.

4. çocuk hastamız, diğer üç kardeşte bilinen sağlık sorunu yok.

OLGU-Fizik Muayene:

Ciltte kulak kepçesinde, yüzünde, dudakta eklemlerinde şişlik, karın ağrısı, diz arkasında hafif kızarıklık mevcut.

Orofarinks doğal, periferik LAP yok, uvula ödemi yok.

Solunum sesleri doğal, ral yok, ronküs yok,

Batın rahat, defans yok, rebound yok. Hepatosplenomegali yok.

KVS :S1/S2 doğal, ek ses, üfürüm yok.

Haricen erkek.

Nörolojik muayenesi doğal.

OLGU-Laboratuvar

- WBC (Lökosit) - $8,83 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU (Nötrofil Sayısı) - $3,750 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU % (Nötrofil Yüzdesi) - 42,4 %
- LYM (Lenfosit Sayısı) - $4,210 \times 10^3/\mu\text{L}$
- LYM % (Lenfosit Yüzdesi) - 47,7 %
- MONO (Monosit Sayısı) - $0,680 \times 10^3/\mu\text{L}$
- MONO % (Monosit Yüzdesi) - 7,7 %
- EOS (Eozinofil Sayısı) - $0,150 \times 10^3/\mu\text{L}$
- EOS % (Eozinofil Yüzdesi) - 1,7 %
- BASO (Basofil Sayısı) - $0,040 \times 10^3/\mu\text{L}$
- BASO % (Basofil Yüzdesi) - 0,5 %
- RBC (Eritrosit) - $5,20 \times 10^6/\mu\text{L}$
- HGB (Hemoglobin) - 14,10 g/dL
- HCT (Hematokrit) - 43,4 %
- MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi) - 83,50 fL
- PLT (Trombosit) - $347 \times 10^3/\mu\text{L}$
- FX5 (F1,F2,F13,F14) - < 0,10 kU/L
- GX1 (G3,G4,G5,G6,G8) - < 0,10 kU/L
- GX4 (G1,G5,G7,G12,G13) - < 0,10 kU/L
- HX2 (D1,D2,H2,I6) - < 0,10 kU/L
- MX2 (M1,M2,M3,M5,M6,M8) - < 0,10 kU/L
- TX6 (T1,T3,T5,T7,T10) - < 0,10 kU/L
- WX1 (W1,W6,W10,W11) - < 0,10 kU/L

OLGU-Patolojik bulgular

- Karın ağrısı, dudaklarında, el ve ayak sırtında sık aralıklarla tekrarlayan **şişlik, kaşıntı ve yanma hissi.**
- Uvula ödemi, yutkunmada zorluk.

Ön tanılar ?
Ek tetkikler ?



OLGU-Tanı

- Hastada **idiyopatik histaminerjik anjiyoödem** düşünüldü.
- Steroid ve antihistaminik yanıtı.
- Kaşıntı ön planda (ağrıdan ziyade).

OLGU-Ayırıcı Tanı:

- Eklem şişliği ,karın ağrısı, larinks tutulumu olması, ürtikerin ön planda olmaması nedeniyle : **Hereditör anjiyoödem** ön tanısıyla atak esnasında c4 bakıldı: 0,19 g/L görüldü, normaldi.
- C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normal olarak değerlendirildi:
 - C1 İnhibitör düzeyi: 0,35 (0,15-0,35)
 - C1 İnhibitör Fonksiyonu: %114 (70-130)

Steroid ve antihistaminik yanıtı, normal C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu, atakta C4 normal olması HAÖ den uzaklaştırdı.

OLGU-Tedavi Klinik İzlem:

- Lökotrien reseptör antagonisti
- 2.Kuşak Antihistaminik (Desloratadin) 4x1
- Mast hücre stabilizatörü Ketotifen 1x10mg başlandı.
- Romatoloji konsültasyonu: FMF düşünülmeydi.

OLGU-Klinik İzlem:

- İzlemde tedaviyi uygun almasına rağmen (LTRA+Antihistaminik+Ketotifen) haftada 4-5 gün anjiyoödem atakları devam etti.
 - Omalizumab 300mg ayda 1 subkutan enjeksiyon başlandı.
 - Prednol tablet 15 gün (Son 5 gün azaltılarak kesildi).
 - LTRA+Antihistaminik+Ketotifen devam planlandı.
- Omalizumab ilk dozun üzerinden 2 ay geçti. Hasta bu 2 aylık dönemde anjiyoödem atağı yaşamadı.

ANJİYOÖDEM

- Dermisin alt tabakalarında ve mukozada olan lokalize, kendi kendini sınırlayan şişlik olarak tanımlanır.
- Nedeni vasküler permeabilite artışıdır.
- Cilt ile aynı renkte,
- İzole olarak, ürtiker ile birlikte veya anafilaksinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir.

ANJİYOÖDEM

- Anjiyoödem tipik olarak yüz, dudaklar, ağız ve boğaz, larinks, uvula, ekstremiteler ve genital bölge gibi gevşek bağ dokusu olan bölgeleri etkiler.
- Bağırsak duvarındaki anjiyoödem, kolik tarzda karın ağrısı şeklinde kendini gösterir.

ANJİYOÖDEM

Lokalize

Kendini
sınırlayan

Asimetrik

Şekilsiz

Gode
bırakmayan

Cilt ile aynı
renkte

Kaşıntısız

<72 saat



Cicardi M, *Allergy* 2014; 69: 602–616

Bork K, *Allergy*. 2018;73:442–450.

Bafunno V,Cicardi M, *JACI* 2018;141:1009-17.

Bork K, *Allergy* 2019; May 14, doi: 10.1111/all.13889.

İDİYOPATİK ANJİYOÖDEM

İdiyopatik anjiyoödem: Alerjik hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve kompleman yollarındaki kusurlar dışlandıktan sonra kapsamlı bir değerlendirmeden sonra hiçbir açıklaması bulunamayan, ürtiker olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem atakları için kullanılan terimdir.

İdiyopatik anjiyoödem, idiyopatik histaminerjik anjiyoödem ve idiyopatik histaminerjik olmayan anjiyoödem olarak ikiye ayrılabilir.

İDİYOPATİK HİSTAMİNERJİK ANJİYOÖDEM

- Anti-histaminik yüksek doz(x4) yanıtı vardır.
- 24-48 saat içinde düzelme olur.
- Steroid ve omalizumab kullanılır.
- NSAİİ kullanımı ile alevlenme (1 saat-24 saat sonra)
- LTRA tedavide faydalı.
- Karın ağrısı nadir.

İDİYOPATİK NON-HİSTAMİNERJİK ANJİYOÖDEM

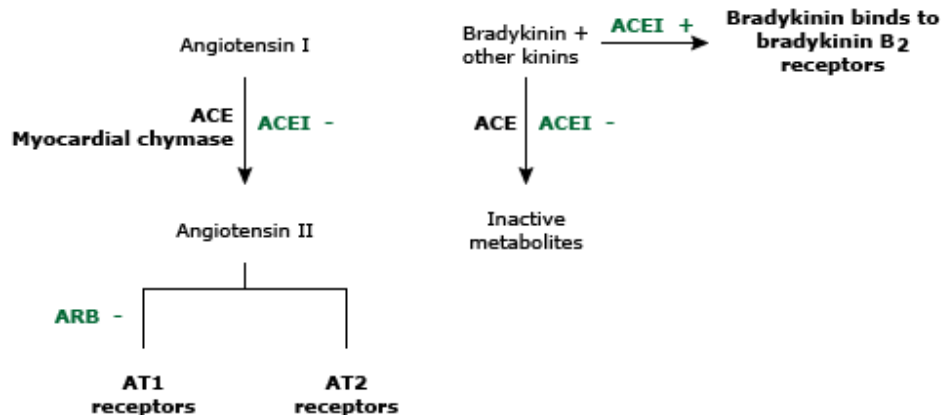
- Steroide ve antihistaminiklere yanıt alınmaz.
- 48-72 saat sürer.
- Sıklıkla gastrointestinal mukozayı etkiler, bağırsak duvarı ödemine yol açar ve karın ağrısı, bulantı, kusma ve/veya diyare atakları ile kendini gösterir.

ANJİYOÖDEM-*Bradikinin* Aracılı Etiyolojiler

- Bradikinin vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artışa yol açar.
- Kaşıntı ve ürtiker yok.
- Sıklıkla karın ağrısı, bulantı, kusma ve/veya diyare atakları ile kendini gösterir.
- Epinefrin, antihistaminikler veya glukokortikoidlere yanıt vermez.

ANJİYOÖDEM-ACE inh ilişkili

Actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on angiotensin and kinin pathways



Left side of figure: ACE normally converts angiotensin I to angiotensin II, and ACE inhibitors (ACEIs) inhibit this reaction.

Right side of figure: In the presence of ACEIs, bradykinin is not degraded and binds to bradykinin B₂ receptors.

ACE: angiotensin-converting enzyme; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker.

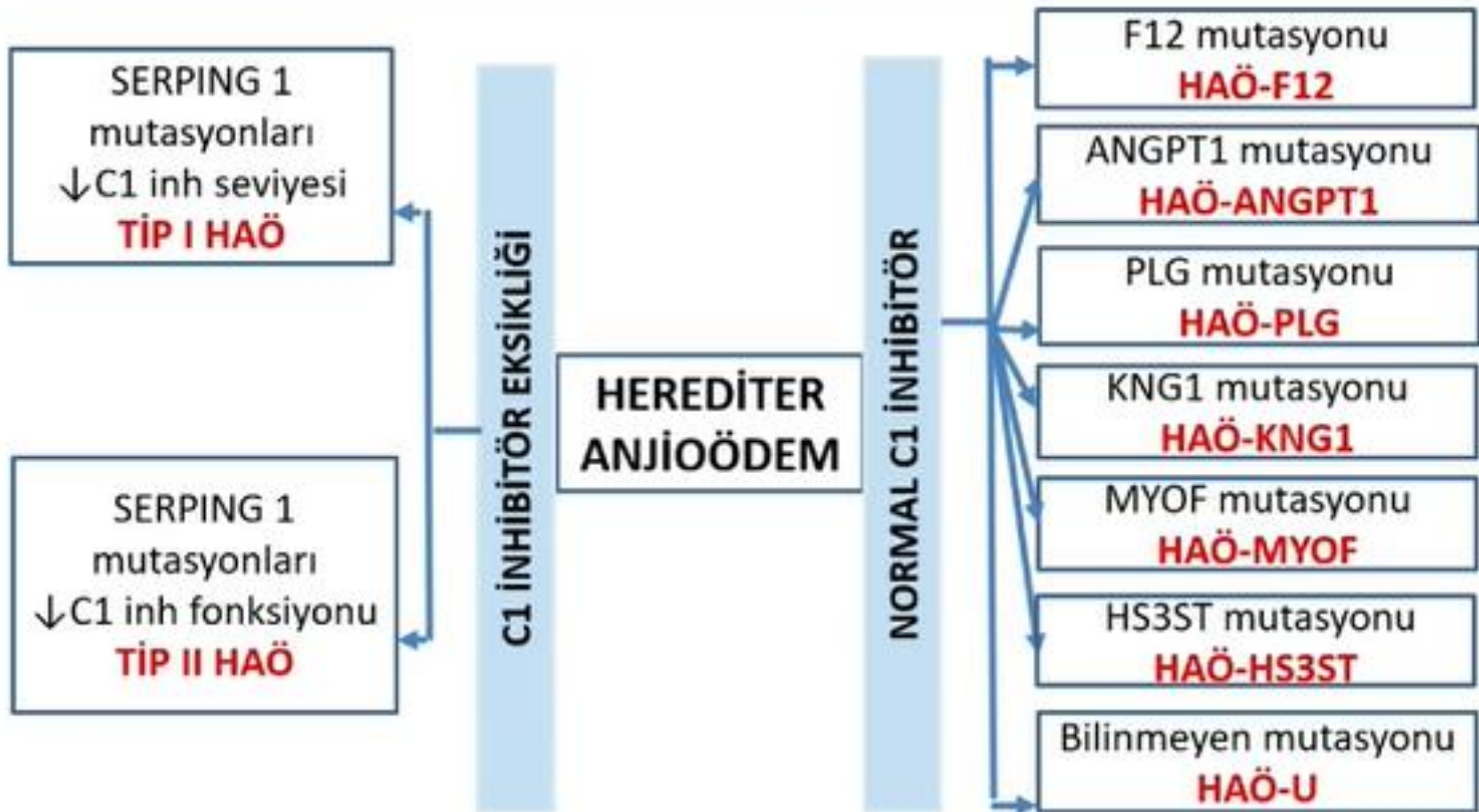
HEREDİTER ANJİOÖDEM

- 1/50.000-1,5-2/100.000
- Otozomal dominant.
- %20-25 de-novo mutasyon.
- Etnik veya cinsiyet farkı yok.
- Cilt, solunum ve GİS derin dokularında hayatı tehdit edebilen tekrarlayan anjioödem atakları.
- Asıl mediyatör bradikinin.
- Ürtiker, kaşıntı yok.
- Antihistaminik, kortikosteroid, adrenalin yanıtı.

HEREDİTER ANJİOÖDEM -Tetikleyiciler

- Stres
- Travma
- Cerrahi/medikal girişim
- Titreşim, basınç
- Enfeksiyon
- Hormonal (ekzojen östrojen alımı, hormon replasman tedavileri, puberte)
- İlaçlar → ACE İnhibitörleri

HEREDİTER ANJİOÖDEM FARKLI GENOTİPLER



C1 inhibitör eksikliği HAÖ

Klinik :

Prodromal Belirtiler (%80)

Bulantı, yorgunluk

1-24 saat önce şişlik yerinde karıncalanma, hissizlik, rahatsızlık hissi

Eritema Marjinalum (%42-58)

Gövde, kol ve bacaklarda kaşıntısız, pembe, maküler halkalar, kabarık değil, hemen kaybolur, fark edilmeyebilir



C1 inhibitör eksikliği HAÖ

Klinik :

- İlk bulgu çocukluk çağında → ömür boyu sürer.
- %50'si 10 yaş, %75'i 15 yaş, <1 yaş nadir.
- 20 yaş civarında hemen hepsi semptomatik olur.
- Pubertede atak sıklık ve şiddeti artar.
- Başlama yaşı ↓ tanı yaşı ↑ hastalık şiddeti artar.
- Atak sıklık ve şiddeti değişken,
- Aynı aile, aynı mutasyon olsa bile farklı seyir olabilir.

C1 inhibitör eksikliği HAÖ

Klinik :

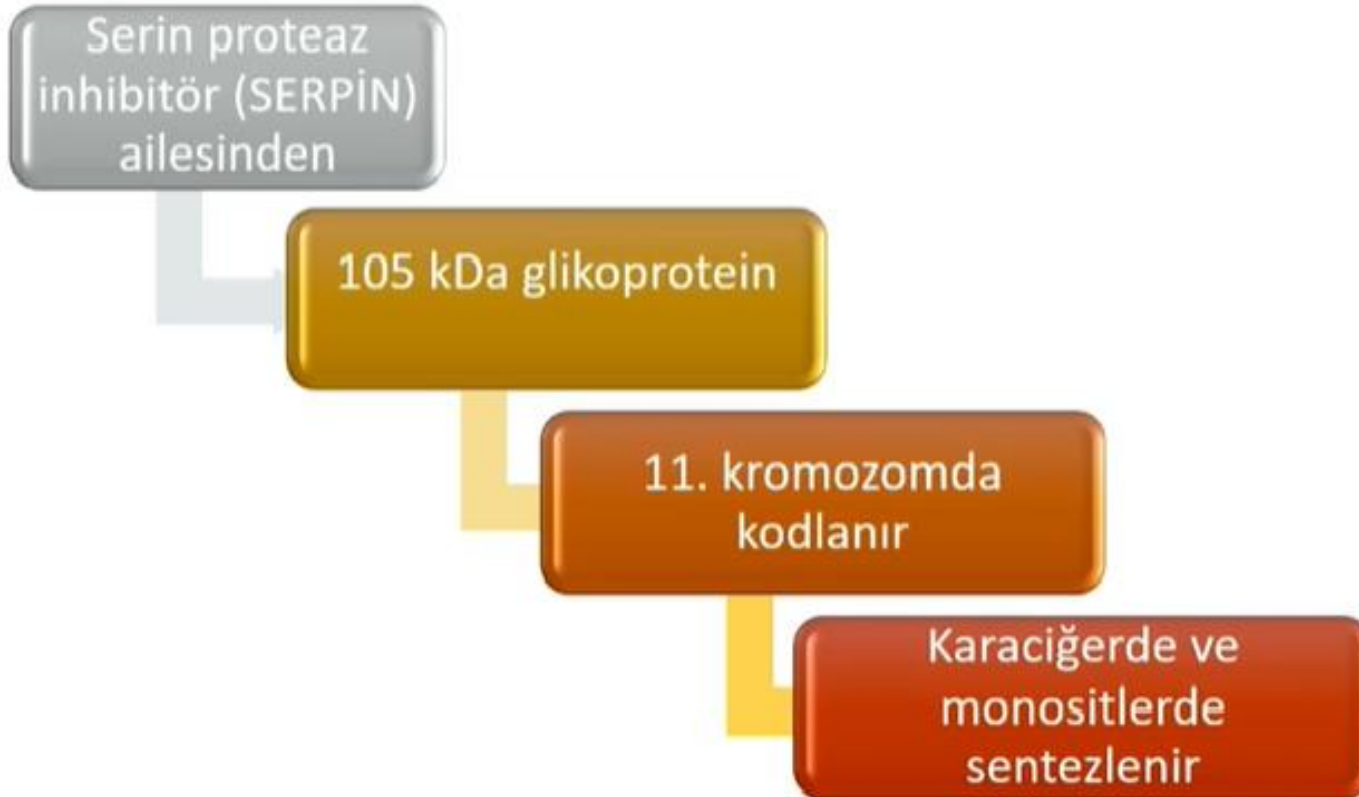
- Çocuklarda
- İlk atak genellikle periferik, abdominal atak
- Hayat boyu en sık abdominal atak görülür ve akut batını taklit eder.
- Şişlikler birkaç saatte şiddetlenir (6-24 sa), 3-5 gün sürer.



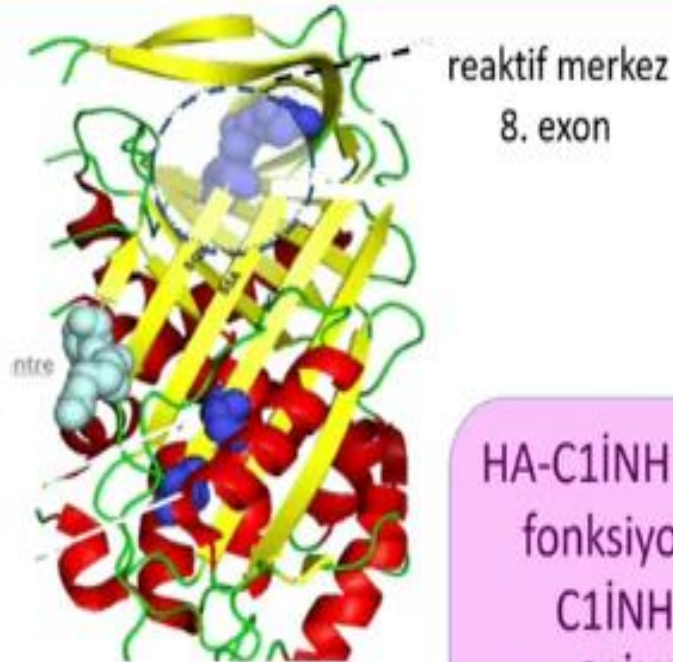
Orphanet J Rare Dis. 2017 16;12(1):55.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 ;3(3):392-5

C1 İNHİBİTÖR NEDİR?



C1 İNHİBİTÖR GENİ; *SERPING1*



HA-C1INH Tip I (%85)

C1INH sentezi
bozulmuş

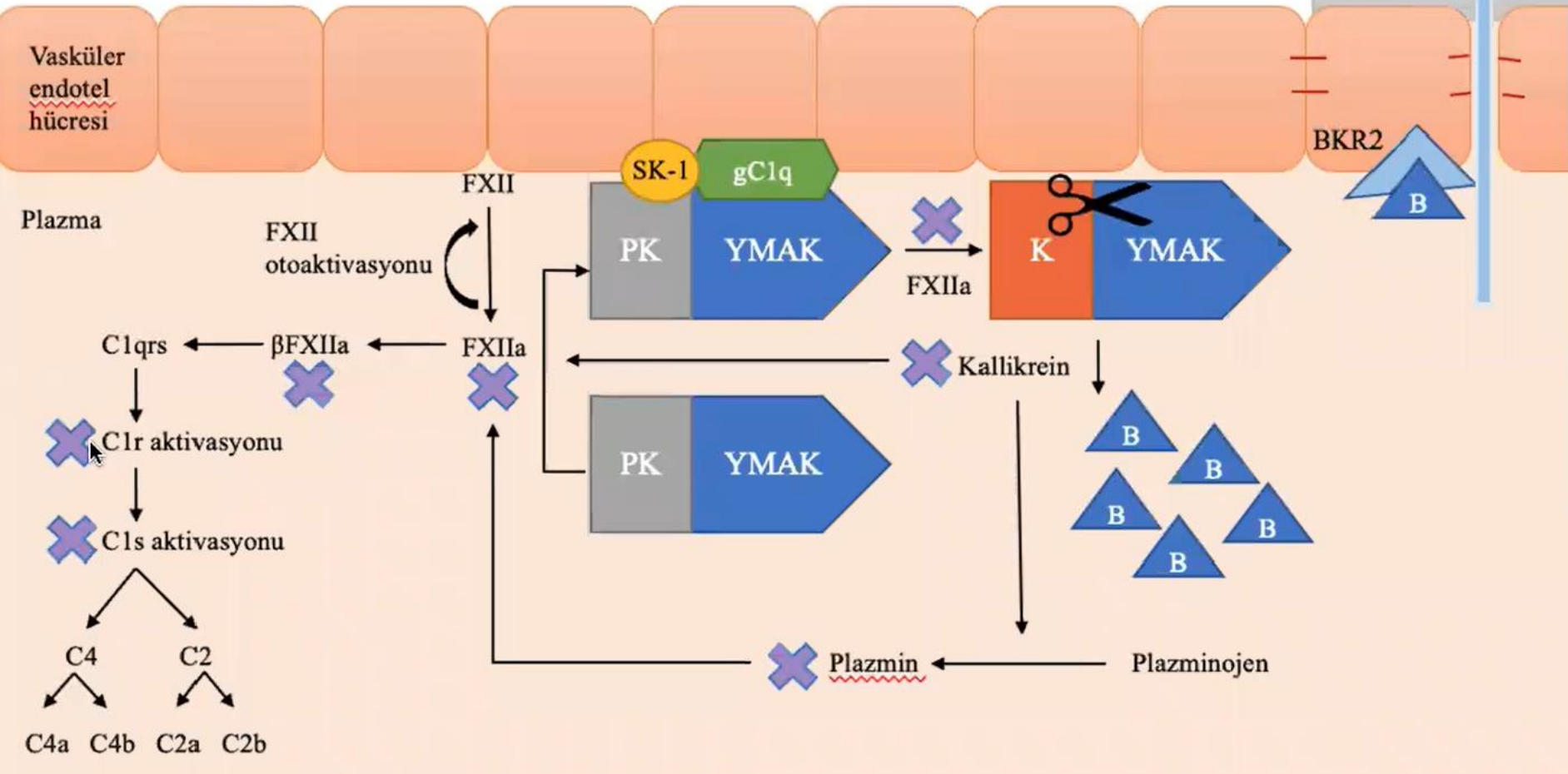
- C1INH düşük
- Fonksiyon düşük

HA-C1INH Tip II (%15)

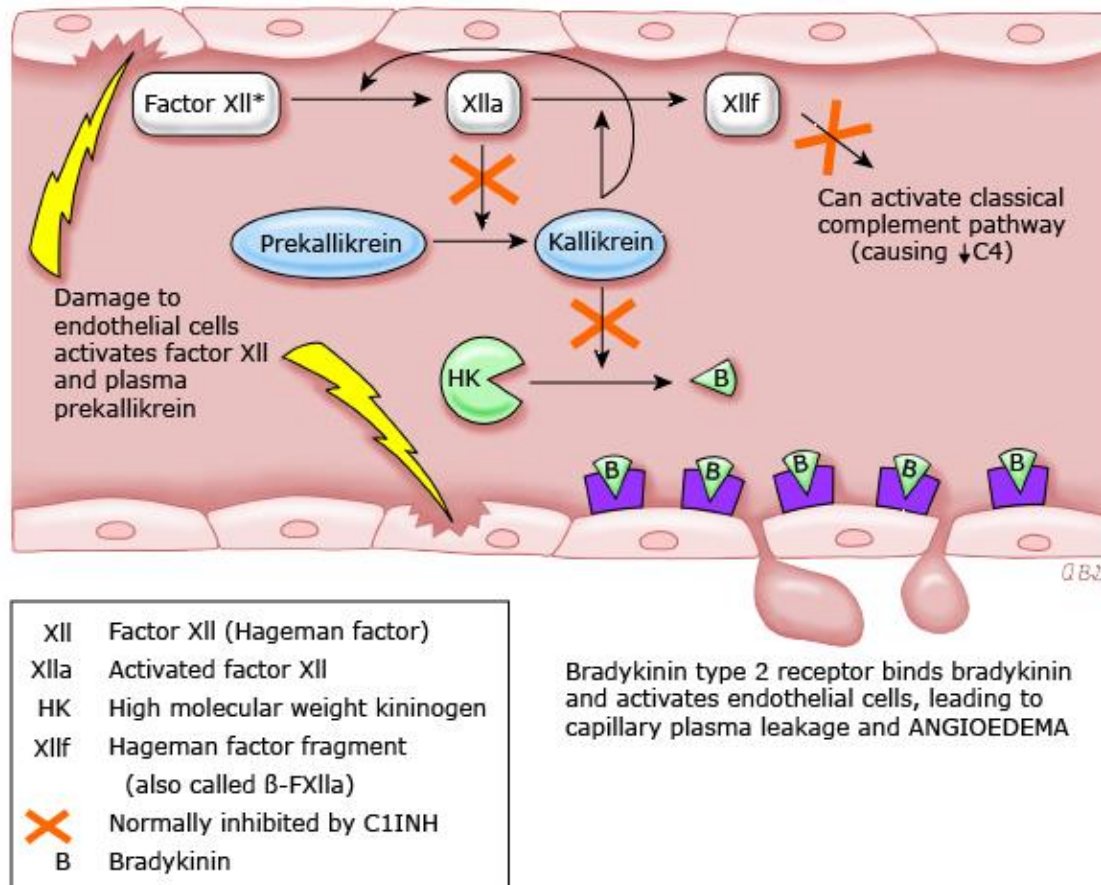
fonksiyonu bozuk
C1INH sentezi

- C1INH normal/
- Fonksiyon düşük

İnterstisyel alan



Pathways involved in kinin-mediated angioedema and actions of drugs



C4: complement component 4; C1INH: C1 inhibitor.

* In the disorder hereditary angioedema (HAE) with factor XII mutations, factor XII may be prone to excessive activation.

Data from:

1. Morgan PB. Hereditary angioedema—therapies old and new. *N Engl J Med* 2010; 363:581.
2. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012; 379:474.

Normal C1 inhibitör HAÖ

Klinik :

- Otozomal dominant kalıtım paterni,
- C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu normal,
- C4 normal,
- FXII mutasyonu,
- Plazminojen gen mutasyonu,
- Anjiyopoietin-1 gen mutasyonu,
- Orofasiyal tutulum oranı daha fazla.
- Tanı mutasyon analizi ile koyulur.
- Klinik ve tedavi yanıtları C1 inhibitör eksik HAÖ ile benzerdir.

HAÖ Düşündüren Klinik Bulgular

- Aile öyküsü,
- Çocukluk/adölesan dönemde başlaması,
- HAÖ öncesi prodromal belirti olması,
- Tekrarlayan karın ağrısı atakları,
- Ürtiker olmaması,
- Antihistaminik, kortikosteroid, omalizumab, adrenalin yanıtı olmaması.

HEREDİTER ANJİOÖDEM -Tanı

Şüphelenmek

Serum C4 düzeyi(atak sırasında)

C4 ↓

C1 INH düzeyi
C1 IN aktivitesi

C1 INH düzeyi ↓
C1 IN aktivitesi ↓

Tip1 HAÖ

C1 INH düzeyi N
C1 INH aktivitesi ↓

Tip2 HAÖ

C4 N

C1 INH düzeyi N
C1 INH aktivitesi N

C1 INH normal HAÖ
veya nedeni bilinmeyen
HAÖ

HEREDİTER ANJİOÖDEM Atak Tedavisi

***C1 inhibitör konsantresi, plasma kaynaklı C1 inhibitör(i.v):**

Cinryze (2 yaş ve üstü) ≤25 kg olanlara 500 IU/doz
 >25 kg olanlara 1000 IU/doz

Beriner (Tüm yaş gruplarında) 20 IU/kg/doz

30-20 dk içinde etki gösteriyorlar. 60 dk sonra gerekirse 2. doz yapılır.

***Bradikinin Reseptör 2 antagonisti(icatibant):**

30 mg/3ml hazır enjektör şeklinde bulunur.

2 yaş ve üstü 0.4 mg/kg /doz s.c 6 saat ara ile max 3 doz yapılabilir.
Plazma yarı ömrü 1-2 saattir.

*Taze Donmuş Plazma:

C1 inhibitör içerir. Ancak yüksek molekül ağırlıklı kininojen, prekallikrein ve FXII de içerdiğinde atak şiddetini arttırabilir.

10-15 ml/kg

HEREDİTER ANJİOÖDEM

Kısa Süreli Proflaksi

- Dental tedavi
- Endoskopi
- Cerrahi işlemler
- Sınav

***C1 İNH konsantresi, plasma kaynaklı C1 inh(i.v):**

Cinryze (2 yaş ve üstü) ≤25 kg olanlara 500 IU/doz
 >25 kg olanlara 1000 IU/doz

Beriner (Tüm yaş gruplarında) 20 IU/kg/doz
İdeali işlem

HEREDİTER ANJİOÖDEM

Uzun Dönem Proflaksi

- **C1 inhibitör konsantresi, plasma kaynaklı C1 inh(i.v):**

Cinryze 500 -1000 IU/doz

Berinert 20 IU/kg/doz

Haftada 2 gün.

- **Antifibrinolitik (traneksamik asit):**

10-25 mg/kg 2-3 doz(yetişkinlerde)

Ülkemizde bulunmayanlar

Kallikrein inhibitör (lanadelumab) 12 yaş ve üstü s.c 2 haftada bir.

Kallikrein inhibitör (berotralstat) 12 yaş ve üstü p.o.

HEREDİTER ANJİOÖDEM

Uzun Dönem Proflaksi

Atak halinde uygun tedavi alamayacak hastalar.

Atakları sık ve ciddi olan hastalar.

Komorbid hastalıklar.

Özel durumlar (gebelik).

Yaşam kalitesi etkilenen hastalar.

TEŞEKKÜRLER