

Herediter Anjioödem

Hereditary Angioedema

 Filiz Sadi Aykan¹,  Fatih Çölkesen¹,  Şevket Arslan¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 31 Aralık 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 22 Mart 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Nisan 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Filiz Sadi Aykan,
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Alerji ve
İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye
e mail: filizsadi@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Herediter anjioödem mast hücre aracılı anjioödemden ayırt edilmesi önemlidir. Bradikinin aracılı anjioödem sıklıkla ciddi veya hayatı tehdit edebilen şişliklerle bulgu verir. Bradikinin aracılı anjioödem tablosunda mast hücre aracılı anjioödem için kullanılan standart tedavilere cevap alınmaz. Günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesi, bradikinin aracılı anjioödem ilişkili atakların tedavisini, morbidite ve mortalitenin önlenmesini mümkün kılmıştır. Bu yazıda bradikinin ilişkili anjioödem tablosunun bilinen ve bilinmeyen yönleriyle patofyolojisi, tanı ve ayırıcı tanısı ve tedavi modaliteleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bradikinin aracılı anjioödem, Herediter anjioödem

ABSTRACT

It is crucial to distinguish bradikinin-mediated angioedema from mast cell-mediated angioedema. Bradykinin-mediated angioedema often presents with severe or even life-threatening swelling. Bradykinin-mediated angioedema does not respond to standard treatments used for mast cell-mediated angioedema. Nowadays, the development of new drugs has made it possible to treat bradykinin-mediated angioedema-related attacks and to prevent morbidity and mortality. In this article, the known and unknown aspects of bradykinin-related angioedema, its pathophysiology, diagnosis and differential diagnosis, and treatment modalities are discussed.

Key words: Bradykinin-mediated angioedema, Hereditary angioedema



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Sadi Aykan F, Çölkesen F, Arslan Ş. Herediter Anjioödem. Mev Med Sci. 2022;2(1):27-37

“This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)”

GİRİŞ

Anjioödem; klinik olarak cilt ve/veya mukozal yüzeylerin ataklar halinde, asimetrik ve birbirinden bağımsız bir şekilde şişmesidir (1). Lokalize ve geçici olarak vasküler permeabilitenin artması sonucu ortaya çıkar. Tipik olarak kaşıntısızdır ve genellikle cilt ile aynı renktedir. Ödem gode bırakmaz ancak ağrılı olabilir. 72-96 saatten kısa sürer ve kendi kendini sınırlayabilir. Sıklıkla ciltte; dudak, göz kapakları, el ve ayaklar, genital bölge, mukozalarda ise dil, uvula, larenks ve abdomen tutulumu görülür (1).

Anjioödem izole olabileceği gibi ürtiker ve anafilaksi de eşlik edebilir. Oluşum mekanizmalarına göre “mast hücre aracılı” ve “bradikinin aracılı” anjioödem olarak iki grup altında incelenebilir. Anjioödem en yaygın olarak ürtikerin de eşlik ettiği mast hücre aracılı anjioödem olarak görülür. Mast hücreli anjioödem; IgE aracılığıyla, direk mast hücrelerinin uyarılmasıyla veya lökotriyenler aracılığı ile mast hücrelerinin degranüle olması sonucu gelişir. Genellikle ürtiker, flashing, bronkospazm, hipotansiyon gibi klinik bulgular eşlik eder (2). Bradikinin aracılı anjioödem ise ya bradikinin oluşumunda artma ya da bradikinin yıkılmasında azalma sonucu meydana gelir. Mast hücreli anjioödemden farklı olarak ürtiker ve anafilaksi bulguları eşlik etmez.

Bradikinin aracılı anjioödem herediter ve edinilmiş anjioödem olarak 2 gruba ayrılır. (Şekil 1) Bu bölümde bradikinin aracılı anjioödemler özellikle herediter anjioödem (HAÖ), kazanılmış C1 inhibitör (C1INH) eksikliği, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I) ilişkili anjioödem ve non-histaminergic idiyopatik anjioödem anlatılacaktır.

Tarihçe

Ürtikersiz anjioödem ilk tanımı 16.yüzyıla kadar uzanmaktadır. Anjiödemin ilk modern tanımı ise 1882’de Heinrich Quincke tarafından yapıldı. 1888’de ise William

Osler HAÖ’nün kalıtsal özelliğini tanımladı (3). 1960’larda HAÖ’nün patofizyolojik temelinde bir serin proteaz inhibitörü eksikliği keşfedildi (4, 5). Kısa bir süre sonra Rosen ve arkadaşları tarafından C1INH protein disfonksiyonu ile karakterize ikinci bir hastalık formu bildirildi (6). Bu gözlemler sonucunda HAÖ Tip1 ve Tip 2 olarak 2 alt gruba ayrıldı. Tip 1 HAÖ; C1INH düzeyinde ve C1INH fonksiyonunda düşüklük, Tip 2 HAÖ ise C1INH düzeyleri normal fakat C1INH fonksiyonu bozuk olarak tanımlandı. Her iki HAÖ tipinin temelinde 11.kromozom üzerinde yer alan C1INH geninin (SERPING1) mutasyonları olduğu gösterildi (7). C1INH’ün kalıtsal eksikliklerine ek olarak 1972’de lenfosarkom tanılı ilk edinilmiş (akkiz) anjioödem olgusu bildirildi (8). 1980’lerin başında ACE-I’lerin ortaya çıkması ile bazı hastalarda anjioödem neden olduğu görüldü (9). Daha yakın dönemde ise aile öyküsü olmayan, C1INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan, yüksek doz antihistaminik tedaviye yanıt vermeyen bir grup hastada non-histaminergic idiyopatik anjioödem tanımlandı (10). Tarihsel gelişimi ışığında bütünleştirici bir yaklaşımla tüm bu herediter anjioödem vakalarının çoğunun bradikinin aracılı olduğu sonucu ortaya çıkarıldı.

Epidemiyoloji

Bradikinin aracılı anjioödem bir dizi nadir görülen bozukluktan oluşur. Epidemiyoloji hastalık alt tipine göre değişiklik gösterir.

C1INH eksikliğine bağlı HAÖ

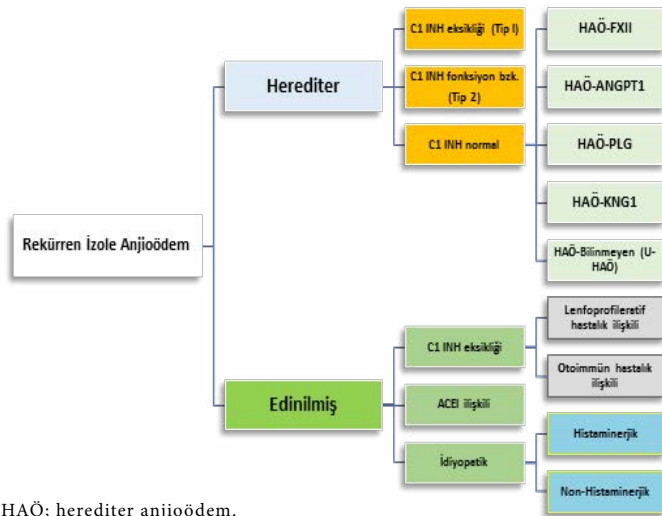
Otozomal dominant (OD) geçiş gösterir ve her iki cinsi eşit etkiler. Genel popülasyonun 1/30.000 ile 1/80.000 arasında görülür. Bozulmuş C1INH sekresyonu ile seyreden Tip 1 %85 oranında HAÖ’in en sık formudur. Disfonksiyonel C1INH sekresyonu ile karakterize Tip 2 ise %15 sıklıkla görülür. Irk veya etnik köken ile ilişkili farklılık gösterilmemiştir (11).

Normal C1INH ilişkili HAÖ (HAÖ-nl-C1INH)

Otozomal dominant geçiş gösterir. Prevalansı tam bilinmemekle birlikte kadınlarda belirgin şekilde fazla görülür. Daha önce Tip 3 HAÖ olarak anılırken artık bu gruplamadan vazgeçilmiştir (11). Günümüzde HAÖ-nl-C1INH’in 5 alt tipi tanımlanmıştır. Bunlardan 4’ü mutant gene göre; 1- FXII mutasyonu (HAÖ-FXII), 2-Plazminojen mutasyonu (HAÖ-PLG), 3-Anjiopoetin 1 mutasyonu (HAÖ-ANGPT1), 4- Kininojen mutasyonu (HAÖ-KNG1) olarak adlandırılır, diğer bir grup ise 5- Normal C1INH ilişkili HAÖ kriterlerini karşılayan ancak mutasyonu henüz saptanmamış olan (HAÖ-Bilinmeyen) gruptur (12). Bu alt türlerin gelecekte artacağı tahmin edilmektedir.

Edinilmiş C1INH eksikliği

Sporadik bir hastalık olup her iki cinste eşit görülür. Daha çok orta ve ileri yaşta ortaya çıkar. Tahmini prevalansı 1/250.000 ile 1/500.000 arasında olmakla birlikte birçok vaka muhtemelen teşhis edilememektedir (1, 11).



HAÖ; herediter anjioödem.

Şekil 1. Bradikinin aracılı anjioödem sınıflaması

ACE-I ilişkili anjioödem

ACE-I kullananlarda insidansı %0,2 ile %0,7 arasındadır. Riskli gruplar; kadın cinsiyet, ileri yaş, sigara öyküsü olanlar, transplant alıcıları, immünsüpresif tedavi alanlardır (1, 9).

Non-histaminerjik idiyopatik anjioödem

Epidemiyolojisi hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır.

Patogenez

C1 klasik kompleman yolağının ilk komponentidir ve C1q, 2 C1r ve 2 C1s'den oluşan bir komplekstir. C1q patern tanıyan multimerik bir glikoproteindir ve 6 laleden oluşan bir buketi andıran yapısı vardır. 2C1r ve 2 C1s ise Ca bağımlı 4 serin proteazdan oluşan heterotetramer bir yapıya sahiptirler (13). C1 inhibitör, C1r ve C1s'in inhibisyonunda rol alır. C1q'nun antikorla bağlanması ile bir zimojen olan C1r'in otoaktivasyonu gerçekleşir. C1r da yine bir zimojen olan C1s'i yıkar ve böylece aktiflenen C1s, C4'e bağlanır. C4 yıkılarak C4a ve C4b oluşur. C4b kompleman kaskadına devam eder ve en son C9'un bağlanması ile membran atak kompleksi gelişir. Membran atak kompleksi hücre membranında por gelişimi ve bütünlük kaybına yol açarak hücreden serbest sıvı geçişi ve osmotik lizise neden olur (14).

C1 INH geni 11. kromozomda lokalize olup Serpin (serine protease inhibitör) süperailesinden bir serin proteaz inhibitörüdür (15, 16). Akut faz proteinidir ve inflamasyonda 2.5 kat artabilir (17, 18). Temel üretim yeri karaciğerdir. Ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, umbilikal ven endotel hücreleri ve megakaryositlerce de sentezlenebilir (19). C1INH'nün sağlıklı bireylerde yarılanma ömrü 28 saattir (15). Ancak HAÖ'de düzeyi düşük olduğundan otoaktivasyona maruz kalır ve fonksiyonel C1INH tüketimi artar (15). C1 INH çok sayıda proteazın aktivitesini düzenler. Bunlar aşağıdaki proteazlar olup bu sistemlerin aktivitelerini inhibe ederek bradikinin oluşumunu engeller (20).

- Kontakt sistem proteazları; Plazma kallikrein, FXIIa, FXIIf,
- Kompleman sistem proteazları; C1r, C1s, MBL (Mannan Bağlayıcı Lektin) yolağı proteazları
- İntrinsik koagülasyon yolağı proteazı; FXI
- Fibrinolitik yolak proteazı; Plazmin ve doku plazminojen aktivatörü

Fonksiyonel C1INH düzeyi %50'nin altında olduğunda, deri ve/veya gastrointestinal ve laringeal mukozada vasküler permabilite artışından kaynaklanan anjioödem gelişir (17). C1INH düzeylerinin %50 seviyesine yükseltilmesi, bu hastaları anjioödemle karşı korumaktadır (16). C1INH eksikliği genetik veya kazanılmış olabilir. Genetik formda 2 allelden birinde mutasyon mevcuttur. Eğer mutasyona bağlı C1INH proteinin plazma düzeyi azalmışsa Tip1 HAÖ, düzeyi normal ancak fonksiyon kaybı mevcutsa Tip2 HAÖ olarak adlandırılır (16).

Hem Tip1 hem de Tip2 HAÖ, SERPING-1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Kalıtım paterni OD olup

bu hastalarda 450'den fazla farklı SERPING1 mutasyonu bildirilmiştir. Tip1 HAÖ mutasyonları çok heterojendir. SERPING1 geni boyunca mis-sense, non-sense, delesyon veya insersiyon mutasyonları içerebilir. Bunun neticesinde proteinler etkin bir şekilde sentezlenemezler (1). Tip2 HAÖ mutasyonları ise aksine hemen her zaman mis-sense (yanlış anlamlı) mutasyonlardır ve ekzon 8'de reaktif bölge veya yakınında mutasyon saptanır. Protein sekrete edilir ancak disfonksiyoneldir. Hedef proteazlar ile inhibe edici kompleks oluşturamayan bir proteinin salgılanmasıyla sonuçlanır (1).

Yakın döneme kadar C1INH eksikliğinde ödeme neden olan mediyatör tartışma konusu olmuştur. Ancak günümüzde çok sayıda çalışma ile primer sorumlu mediyatörün bradikinin olduğu gösterilmiştir (21).

Normal C1INH'lü HAÖ'in patofizyolojisi hakkında daha az bilgi mevcuttur. Normal C1INH HAÖ'li bazı hastalarda FXII'de prolinden zengin bölge olan ekzon 9'da 4 farklı mutasyon saptanmıştır. Bu grup hastalarda da ödemin bradikinin aracılığı olduğunun kanıtı hastaların anjioödem ataklarının tedavisine verdikleri yanıtıdır. Antihistaminiklerin ve kortikosteroidlerin anjioödem üzerine etkisi yokken, bradikinin oluşumunu inhibe eden ilaçlar etkili olmaktadır (1).

Edinilmiş C1INH eksikliği, normal C1INH sentezleme kapasitesini aşan artmış bir C1INH katabolizması sonucu gelişir. Birçok hasta, klasik kompleman yolunun sürekli aktivasyonu ile sonuçlanan alta yatan hastalığa sahiptir. Alttı yatan hastalığın tedavisi ile düzelme sağlanır. En sık lenfoproliferatif hastalıklar (özellikle lenfoma) ve önemi bilinmeyen monoklonal gammopati ile birlikte görülür (22).

ACE-I ilişkili anjioödem patofizyolojisinde ise; ACE'nin, bradikinin ve P maddesini inaktif peptidlere ayıran çift özgüllüklü bir dipeptidaz olması ile ilişkili bulunmuştur. ACE'nin inhibisyonu, bradikinin ve P maddesinin katabolizmasında azalmaya yol açar. Böylece sorumlu mediyatör olan bradikininin plazma düzeyleri artış gösterir (23). Ayrıca ACE-I kaynaklı anjioödemle duyarlılık, aminopeptidaz P gibi diğer bradikinin yıkıcı enzimlerin seviyesi veya aktivitesinden etkilenebilir (24, 25). Bir ACE-I'nü nötr bir endopeptidaz inhibitörü ile birleştiren bir ilaç olan omapatrilat ile yapılan klinik çalışmalar, tek başına bir ACE-I'ne göre daha yüksek anjioödem insidansı ile sonuçlanmıştır (26). Dipeptidil-peptidaz 4 (DPPV-4), bradikininin parçalayabilen başka bir peptidazdır. DPPV-4 inhibitörü (antidiyabetik) ile bir ACE-I anjioödem riskini belirgin arttırabilir. İmmünsüpresif ilaçlar DPPV-4 ekspresyonunu azalttığından, immünsüpresif tedavi alan hastalarda da ACE-I kaynaklı anjioödem riski artabilir (1).

Non-histaminerjik idiyopatik anjioödemde ise ailede herhangi bir anjioödem öyküsü olmayan, tekrarlayan anjioödemli, yüksek doz antihistaminiklere yanıt vermeyen

hastalarda ödem atakları sırasında plazmada bradikinin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu tür hastalarda bradikininin üretildiği mekanizma henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (1).

Patoloji

Anjioödem, derialtı veya mukozal dokuyu tutan hafif, non-inflamatuar bir ödemdir. Bradikininin sorumlu olduğu anjioödemde bradikinin, kininojenden 2 farklı yolla meydana gelir.

1- Plazmadaki kallikrein tarafından yüksek molekül ağırlıklı kininojenin (HMWK) parçalanması ile bradikinin oluşur.

2- Doku kallikreini tarafından düşük molekül ağırlıklı kininojenin (LMWK) bölünmesi ile Lys-bradikinin oluşur.

İki ayrı kinin reseptörü bulunur. İlki yapısal olarak eksprese edilen B2 bradikinin reseptörü (B2-BKR), diğeri indüklenebilir olan B1 bradikinin reseptörüdür (B1-BKR). Bradikinin ve Lys-bradikinin ise B2-BKR'ü için ligandlardır. Karboksipeptidaz N (CPN) tarafından sindirildikten sonra bradikinin ve Lys-bradikinin, B1-BKR'ü için ligandlar olan des-Arg ürünlerine indirgenir.

C1INH eksikliğinde plazma kontakt sistemi aktive olarak özellikle B2-BKR içerecek şekilde bradikinin oluşturur, ancak B1-BKR'ün katılımı da göz ardı edilemez (27). Normal C1INH'li HAÖ'de FXII ve anjiopoyetin (AGP) mutasyonları, ya FXII aktivasyonunda artışa yada vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır (28-30). Anjioödemdeki şişme, hidrostatik veya onkotik basınçtaki değişikliklerden çok, artmış vasküler geçirgenlikten kaynaklanır. İnaktif endotelial hücreler (beyin hariç) boyunca paraselüler sıvı hareketinin ana düzenleyicisi, esas olarak vasküler endotelial cadherin (VE-cadherin) aracılığı ile olan adherens bağlantıdır. Bradikinin, B2-BKR aracılığıyla endotel hücreleri üzerinde doğrudan bir etki yaparak vasküler geçirgenliği artırır. B2-BKR'nün ligandı tarafından aktivasyonu, hücre içi kalsiyum akışı, Protein kinaz C ile VE-cadherin fosforilasyonu, aktin stres liflerinin kasılması ile de bölünmesine yol açan bir sinyal zincirini başlatır (1).

Klinik Özellikler

C1INH eksikliği HAÖ

HAÖ hastaları tipik olarak ciltte (ekstremiteler), genitoüriner sistem, karın, yüz veya orofarenksi içeren kaşıntısız, gode bırakmayan ödem atakları ile gelir (31). C1INH eksikliğine bağlı anjioödem atakları en sık ekstremiteleri ve batını içerir ve tüm atakların neredeyse %50'sini oluşturur. Hastaların yarısından fazlası en az bir laringeal atak geçirir. Bazı hastalar birden çok laringeal atak geçirir (32). Daha seyrek olarak anjioödem, böbrek, beyin, kalp ve eklemler dahil diğer yerlerde de görülebilir.

Anjioödem atağının tipik seyri ilk 24 saat içinde kademeli, ancak hızlı bir kötüleşme, sonraki takip eden 48-72 saat içinde daha yavaş bir iyileşme şeklindedir. Bazı ataklar hızla

ilerlerken bazıları 5 gün veya daha uzun sürebilir (1).

HAÖ'lü hastalar genellikle çocukluk döneminde şişlikler ve karın ağrısı atakları yaşamaya başlar. Hastaların %50'sinde 10 yaşından önce ataklar başlar, bazı hastalarda 1 yaşına kadar anjioödem görülür (32-34). Çoğu hastada pubertede semptomlarda kötüleşme başlar (31). Nadir bir hasta grubu yetişkinlik dönemlerinin başlarına kadar anjioödem bulgusu göstermeyebilirler (34, 35). Yine aynı nadirlikte bir hasta grubu, haftada iki defaya kadar çok sık ödem atakları yaşar. Çoğu hastada atak sıklığı bu uç noktalar arasında görülür.

Prodromal semptomlar, anjioödem atağından birkaç saat önce veya %50 kadarında bir gün öncesine kadar ortaya çıkabilir. En yaygın prodromal semptomlar; eritematöz non-ürtikeryal döküntü (eritema marginatum), lokalize karıncalanma, ciltte gerginlik hissi daha az sıklıkta yorgunluk, halsizlik, grip benzeri semptomlar, sinirlilik, ruh hali değişiklikleri, hiperaktivite, susuzluk ve mide bulantısı görülebilir. Birçok atakta presipite eden neden bulunmamasına rağmen, başta travma ve duygusal stres olmak üzere birçok faktör tarafından tetiklenebilir (31). HAÖ'de anjioödem atağını tetikleyen fiziksel travma sert bir yüzeyde uzun süre oturma veya ellerin çırpılması gibi minör seviyede olabilir. Dış tedavisi, tıbbi prosedürler ve cerrahi gibi iyatrojenik travmalar da anjioödem ataklarına neden olabilmektedir. Diğer dış etkenler; ACE-I ilaçlar, hormonal değişiklikler hastalığın şiddetini etkileyebilir (31, 36, 37). Gebelik sürecinde kötüleşme olabildiği gibi, bazı hastalarda ataklarda azalma görülebilir. Ancak postpartum dönemde atak riski dramatik bir şekilde artar (38). Östrojen ve östrojen replasman tedavileri F12 düzeyi ve bradikinin ekspresyonunu artırırken C1INH ekspresyonunu azaltarak atak sıklığını artmasına neden olur. Bu nedenle HAÖ'lü tüm kadınlarda östrojen replasman tedavileri kontrendikedir.

Anjioödem ataklarının şiddeti her atakta değişkendir. Ekstremitelerin şişmesi geçici fonksiyon kaybına neden olabilir. Genitoüriner ataklar geçici olarak idrara çıkamamaya neden olabilir. Abdominal ataklar ise morbiditenin en sık nedenidir. İnatçı mide bulantısı ve kusmayla birlikte şiddetli karın ağrısı, sıvının "üçüncü boşluğa" geçişine bağlı hipotansiyon olabilir ve bu durum HAÖ tanısı almayan birçok hastada gereksiz ve uygun olmayan cerrahi müdahalelere sebep olabilir. Şiddetli karın ağrısı nedeni ile güçlü narkotik ağrı kesicilerin kullanılması, narkotik bağımlılığına ve aşırı doz alımı sonucu ölümlere neden olduğu görülmüştür.

HAÖ'de orofarenksde gelişen anjioödem hava yolunu kapatarak boğulma sonucu %30 ve üzerinde ölüme neden olduğu gösterilmiştir (31). Günümüzde halen HAÖ'lü hastalar laringeal anjioödemden ölmeye devam ediyor ve bu ölümcül tehdidin hem hastalar hem de sağlık çalışanları tarafından daha kolay ve hızlı anlaşılması gerekmektedir.

Normal C1INH'li HAÖ

Genel olarak klinik bulgular C1INH eksikliği ile olan HAÖ ile benzerdir. Farklı olarak kadınlarda daha fazla görülebilir ve puberteden önce görülme olasılığı düşüktür. Hastalar daha az atak geçirirler ve ataklarda yüz ve dilde etkilenme görülürken, abdominal ve diğer organlarla ilişkili ataklar daha az sıklıkta görülür. Normal C1INH'li HAÖ'deki atakların tetikleyicileri benzerdir (travma, stres ve östrojen artışı...). Erkekler daha hafif semptomlara sahiptir ve bazıları klinik belirtileri olmaksızın sadece taşıyıcı olabilirler (1).

Edinilmiş C1INH

Bu hastalarda anjioödem atakları, düşük C1INH ile ilişkili HAÖ'lü hastalardan ayırt edilemez. En önemli klinik farklılıklar, daha ileri bir yaşta başlaması ve aile öyküsünün olmamasıdır. Bu grup hastalarda altta yatan malignite açısından dikkatli olunmalıdır.

ACE-I ilişkili AE

Bu grup hastalarda yüz, dudaklar ve dil tutulumu daha belirgindir. ACE-I kaynaklı laringeal ödemden kaynaklanan ölümler bildirilmiştir. Bağırsak veya ekstremiteler anjioödemine genellikle neden olmaz. İlk anjioödem atağı en sık tedavinin ilk ayında ortaya çıkar. Hastaların % 25'inden fazlası ilk anjioödem atağını ACE-I'e başladıktan 6 ay

sonra yaşamaktadır. Bazı hastalar ise ilk ataklarından önce yıllarca ACE-I kullanmaktadır. ACE-I'in kesilmesi ile sorun çözülebilir. Ancak rekürren atak riskinin ortadan kalkması haftalar sürebilir.

Non-histaminerjik İdiyopatik

Klinik bulguları mast hücre aracılı idiyopatik anjioödemine benzemekle birlikte mast hücresine bağlı anjioödem için kullanılan tedavilere yanıt vermemesi ile ayrılır.

Tanı, Ayırıcı Tanı

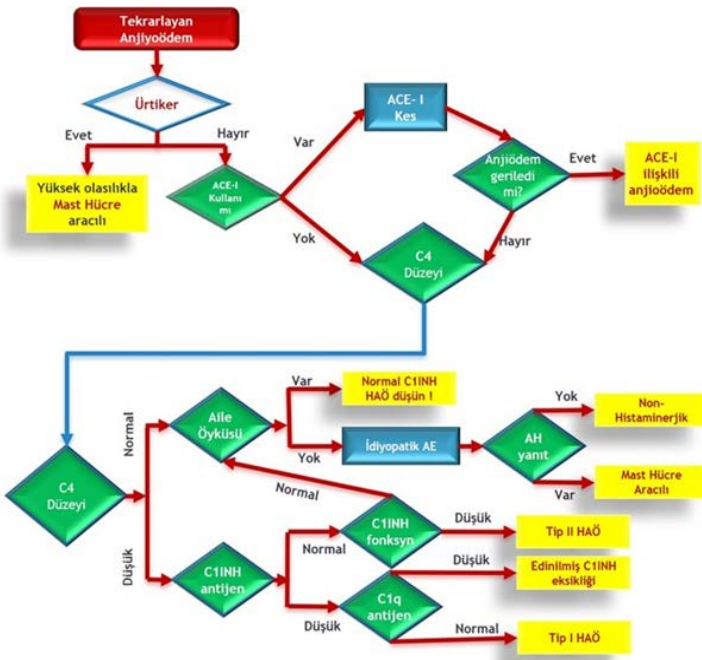
Bradikinin aracılı anjioödem, genellikle daha yavaş bir gelişim göstermesi, daha uzun sürmesi, ürtiker gelişmemesi ve antihistaminiklere veya kortikosteroidlere yanıt vermemesi ile mast hücresi aracılı anjioödemden ayırt edilir. Tipik kabarıklıklar olmaksızın tekrarlayan anjioödem olan tüm hastalar, bradikinin aracılı anjioödem olasılığı açısından değerlendirilmelidir. Semptomların başlangıcı ile doğru tanı arasında genellikle uzun bir aralık vardır (31).

ACE-I alan anjioödem öyküsü olan bir hastada, öncelik anjioödem ACE-I ile ilişkili olduğu düşünülerek ilacın ne kadar süredir kullanıldığına bakılmaksızın kesilmesi gerektirir. ACE-I kesildikten sonra anjioödem

Tablo 1. Bradikinin Aracılı Anjioödem Sendromlarının Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Sendrom	Patofizyoloji	Etkilenen popülasyon	Prevelans	C4 düzeyi	C1INH antijen	C1INH fonksiyon	C1q düzeyi
Tip 1 HAÖ	C1INH eksikliğine neden olan SERPING1 mutasyonu	Genel	≈1:50.000	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Tip 2 HAÖ	Fonksiyonel C1INH eksikliğine neden olan SERPING1 mutasyonu	Genel	≈1:250.000	Düşük	Normal	Düşük	Normal
Normal C1INH'li HAÖ	FXII, ANGPT1, PLG VE KNG1 mutasyonları yanısıra etyolojisi bilinmeyen grup	Genel ancak kadınlarda biraz daha fazla	Bilinmiyor	Normal	Normal	Normal	Normal
Edinilmiş C1INH eksikliği	C1INH'nin aşırı tüketimi	Yaşlılar	≈1:250.000	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
ACE-I ilişkili	Bradikinin katabolizması inhibisyonu	Genel, Afro-Amerikanlılarda artış mevcut	≈1:250	Normal	Normal	Normal	Normal
Nonhistaminerjik idiyopatik	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Normal	Normal	Normal	Normal

HAÖ, herediter anjioödem; C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. (1 ve 12 nolu referans kaynaktan uyarlanmıştır.)



HAO, herediter anjiyoödem; C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü. (1 nolu referans kaynaktan uyarlanmıştır(1))

Şekil 2. Tekrarlayan anjiyoödem tablosu ile başvuran hastada tanısal algoritma

tekrarlamazsa, ACE-I ile ilişkili anjiyoödem tanısı doğrulanır. ACE-I almayan, ürtikersiz tekrarlayan anjiyoödemli olan hastalarında ise C1INH eksikliği araştırılmalıdır.

C1INH eksikliği teşhisi için kompleman C4 düzeyi, C1INH antijen düzeyi ve C1INH fonksiyon düzeyi ölçümü yapılmalıdır. C4 düzeyi 1 yaşından büyük hastalarda C1INH eksikliği için mükemmel bir tarama aracıdır. C4 seviyesi, C1INH eksikliğinde anjiyoödem atakları sırasında neredeyse %100 azalırken, en az %95'inde ataklar arasında bile azaldığı görülür. Bir anjiyoödem atağı sırasında C4 düzeyi normal ise C1INH eksikliği dışında bir tanı düşünülmelidir. C1INH eksikliği dışlanırsa fakat ailede anjiyoödem öyküsü varsa, C1INH normal HAÖ'yi düşündürmelidir. Ailede öyküsü olmayan, güçlü antihistaminiklerle agresif yüksek doz tedaviden fayda sağlamayan tekrarlayan anjiyoödem hastalarında, non-histaminerjik idiyopatik anjiyoödem tanısı düşünülebilir.

Tablo 1'de bradikinin aracılı anjiyoödem sendromlarının genel özellikleri ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir (1, 12). Şekil 2'de tekrarlayan anjiyoödem tablosu ile başvuran bir hastada izlenebilecek tanısal algoritma özetlenmiştir (1).

C1INH eksikliği

Ailede anjiyoödem öyküsü olması önemli bir ipucudur. HAÖ'lü hastanın her bir çocuğunun HAÖ'yü kalıtım yoluyla alma şansı %50'dir ve hastalık kuşak atlamaz. Aile öyküsünün olmaması, tanıyı dışlamak için kullanılamaz. Çünkü hastaların

%25'inde C1INH geninde de-novo bir mutasyon vardır (39).

Düşük C4 seviyesine sahip tekrarlayan anjiyoödemli hastalar, Tip 1 HAÖ, Tip 2 HAÖ ve edinilmiş C1INH eksikliği açısından daha ileri tetkik edilmelidir. Tip 1 ve tip 2 HAÖ klinik açıdan ayırt edilemez. C1INH düzeyi ve fonksiyonunda düşüklük, Tip 1 HAÖ veya edinilmiş C1INH eksikliği ile uyumlu olabilir. C1INH seviyesi normal, ancak C1INH fonksiyonu düşükse, Tip 2 HAÖ tanısı doğrulanır. Edinilmiş C1INH eksikliği tipik olarak çok daha geç başlangıç yaşı ve ailede anjiyoödem öyküsü olmaması ile karakterizedir. Ancak klinik prezentasyon tanıyı desteklemiyorsa, C1q seviyelerinin ölçümü HAÖ'yü edinilmiş C1INH eksikliğinden ayırt ettirir.

Hem C1INH düzeyi hem de fonksiyonu normale, C1INH eksikliği tanısı dışlanır (1).

Normal C1INH'li HAÖ

Normal C1INH ile HAÖ teşhisini doğrulayan kesin klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri yoktur. Bu nedenle tanı, ekartasyona dayanır. Güçlü bir aile öyküsü ve yüksek doz antihistaminik tedavisine direnç ile birlikte tekrarlayan anjiyoödem öyküsü tanıda destekleyicidir. C4, C1INH antijeni ve C1INH fonksiyonel testlerinin tümü normaldir (1).

Normal C1INH'li HAÖ'li hastaların alt grubu, hastalık FXII, plazminojen, anjiopietin-1 veya kininogen'deki bir mutasyonla ilişkilidir. Ancak, bu mutasyonlardan birinin olmaması tanıyı dışlamaz. Kesin bir tanısal test geliştirilinceye kadar, tanı, sadece patolojik bir mutasyon bulunmadığında OD paterni düşündüren güçlü bir aile öyküsü olan hastalarda düşünülebilir (1).

Edinilmiş C1INH eksikliği

Klinik görünüm HAÖ'dekine çok benzer, fakat bu grup hastalar orta yaşlı veya daha yaşlılardır. Ailede anjiyoödem öyküsü yoktur. Tip 1 HAÖ'de olduğu gibi, C1INH antijen ve C4 düzeyleri genellikle azalır. C1q seviyesi vakaların çoğunda azalır (31). Ancak altta yatan bir malignite veya C1INH otoantikörlerinin bulunması, edinilmiş C1INH eksikliği tanısını kuvvetle destekler (1).

Nonhistaminerjik idiyopatik

Klinik uygulamada idiyopatik anjiyoödem hastalarının C1INH eksikliği sendromlu hastalardan çok daha sık rastlanır. Tanı büyük ölçüde aile öyküsünün olmaması, normal C1INH düzeyi olması ve yüksek doz antihistaminiklerin etkili olmamasına dayanan bir dışlama tanısıdır (1).

Tedavi

Bradikinin aracılı anjiyoödemde ve HAÖ ataklarında epinefrin, kortikosteroidler ve antihistaminikler gibi mast hücre aracılı anjiyoödemde kullanılan tedavilerin etkisi gösterilmemiştir.

Hastalar tanı aldığı andan itibaren, hastalık, tetikleyiciler, tedaviye evde başlama ve ilaçları kendi kendine uygulama teknikleri hakkında eğitilmeli, solunum yolu atağında ne yapacağına dair acil durum planı oluşturulmalıdır. Hastaların

ataklar sırasında kullanacağı tedavilere ulaşabilmesi sağlanmalı ve en az iki atak tedavisi için yeterli olacak miktarda ilacı yanında bulundurması önerilmektedir.

C1INH eksikliği ilişkili HAÖ tedavisi

HAÖ tedavisi; gereğinde tedavi ve profilaktik tedavi olmak üzere 2 grupta değerlendirilir.

-Gereğinde tedavi: Akut atak sırasında semptomları hızla düzeltmeye yönelik tedavidir.

-Kısa süreli profilaksi: Bilinen bir tetikleyici ile karşılaşmadan önce atağı önlemek için verilen tedavidir.

-Uzun süreli profilaksi: Devam etmekte olan atakların sıklık ve şiddetini azaltmak için verilen tedavidir.

Gereğinde tedavi; lokalizasyondan bağımsız olarak tüm tanımlanmış ataklar tedavi açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye olabildiğince erken başlamanın olası morbiditeleri belirgin oranda azalttığı görülmüştür (40). Amaç gelececek ödem artış göstermeden önüne geçilmesidir. Kendi kendine tedavi yapacak hastalar atağın geleceğini hissettikleri anda hazırlık yapmalı ancak tedaviyi atak başladığında yapmalıdır (41). Kendi kendine tedavi uygulayan hastalar; tedaviye yanıt alamadıklarında, alışılmamış dışında seyir varlığında veya hava yolu bulguları varsa derhal sağlık kuruluşuna

başvurmalıdırlar.

HAÖ ataklarının tedavisinde 4 ilaç güvenli ve etkili şekilde kullanılmaktadır (42-45):

1-Plazma kaynaklı C1INH (pdC1INH): Cinryze (Takeda) ve Berinert (CSL Behring) plazma kaynaklı C1INH konsantreleridir. Plazma kallikrein, FXIIAa, FXIIf, FXIa, plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu yaparak etki ederler. Kendi kendine kullanıma uygundur. Nadiren yan etki olarak anafilaksiye neden olabilirler.

2-Rekombinant insan C1INH (rhC1INH): Rhuconest (Pharming), tavşan anne sütünden saflaştırılmış rekombinant insan C1INH konsantresidir. Plazma kallikrein, FXIIAa, FXIIf, FXIa, plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu yaparak etki eder. Nadiren anafilaksi görülebilir.

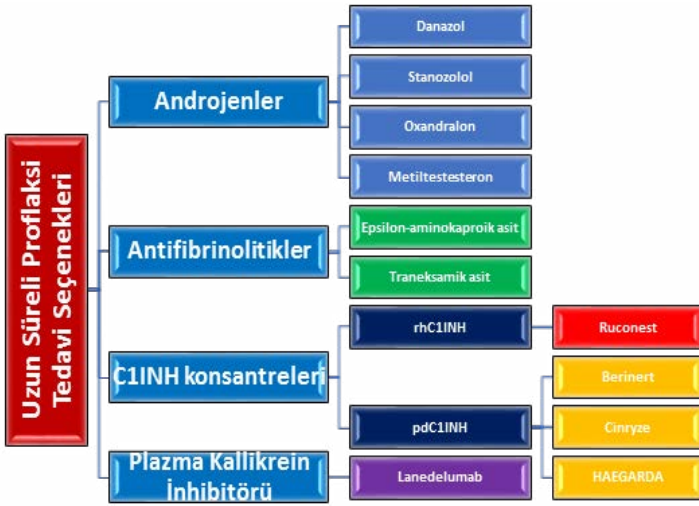
3-Ecallantide: Kalbitor (Takeda), plazma kallikreini inhibe ederek etki eder. Kendi kendine kullanıma uygun değildir. Kullanım dozu 30 mg subkutan (SK) şeklindedir. Nadiren anafilaksi görülebilir.

4-İcatibant: Frazyr (Takeda), bradikinin B2 reseptöründe bradikininin etkilerini antagonize ederek bradikinin oluşumunu veya etkisini antagonize eder. Kendi kendine kullanıma uygundur. Kullanım dozu 30mg SK şeklindedir.

Tablo 2. Hereditör Anjiödem Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç, Firma	Ruhsat	Kendi-Kendine Kullanım	Doz	Etki mekanizması	Yan etki
Plazma kaynaklı nanofiltrelenmiş C1INH Berinert, CSL Behring	ABD ve Avrupada çocuk ve yetişkinlerde onaylı	Evet	20 U/kg IV	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa, Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	Nadir ; anafilaksi riski, teorik olarak; enfeksiyon geçiş riski
Plazma kaynaklı nanofiltrelenmiş C1INH Cinryze, Takeda	ABD ve Avrupada çocuk ve yetişkinlerde onaylı	Evet	25 kg üzerinde 1000 U IV, 60 dk sonra ikinci doz vermek mümkün	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa, Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	Nadir ; tavşan duyarlı bireylerde anafilaksi riski
Rekombinant İnsan C1INH Rhuconest, Pharming	ABD ve Avrupada adolesan ve yetişkinlerde onaylı	Evet	50 U/Kg veya 4200 U (hangisi daha düşük ise)	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa, Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	Nadir ; anti-ilaç antikor gelişimi, anafilaksi riski
Ecallantide Kalbitor, Takeda	ABD de 12 yaş ve üzeri için onaylı	Hayır	30 mg SK	Plazma Kallikrein İnhibisyonu	Nadir; anti-ilaç antikor gelişimi, anafilaksi riski
İcatibant Firazyr, Takeda	ABD de 18 yaş üzeri, Avrupada 2 yaş ve üzeri için onaylı	Evet	30 mg SK (> 65 kg için)	Bradikinin B2 reseptör antagonisti	Enjeksiyon bölgesinde ağrı

C1INH, C1 inhibitör; ACE-I, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; SK,subkutan; IV, intravenöz.



Şekil 3. Herediter Anjioödem Uzun Süreli Profilaksisinde kullanılan İlaç Kategorileri

Yan etki olarak enjeksiyon bölgesinde ağrıya sebep olabilir.

Semptomatik tedavi; Gereğinde tedavi seçeneklerinin mevcut olmadığı durumlarda, atakların ya plazma uygulamasıyla ya da semptomatik tedavi ile yönetilmesi gerekebilir. Androjenler ve antifibrinolitik ilaçların akut atakların tedavisinde etkisi yoktur.

Taze donmuş plazma (TDP); C1INH içerir ve atakların ortadan kalkmasında etkilidir. Gereğinde tedavi olanaklarına ulaşamadığında kullanılabilir (12). Hafif ataklar dışında önerilmez. Viral güvenlik açısından çözücü ile işlenmiş plazma tercih edilmelidir. Başlangıçta 2Ü, yanıt yoksa her 2-4 saatte bir tekrarlanabilir. Volüm yükü riskli ise 10-15ml/kg şeklinde verilebilir.

Orta ve şiddetli abdominal atakların semptomatik tedavisinde naproksen, conramal, dolantin gibi analjezik ve narkotik ilaçlar gerekebilir. Ancak narkotik bağımlılığı açısından dikkatli olunmalıdır. Bulantı ve kusmanın kontrolü için antiemetikler, üçüncü boşluğa ikincil sıvı dengesizliğini düzeltmek için hidrasyon gerekebilir.

Orofaringeal-laringeal ataklarda hava yolu açıklığının korunmasına dikkat edilmelidir. Hasta, havayolu kapanmasının yaklaştığına dair belirti ve semptomlar gösteriyorsa işleme bağlı travma anjioödemini kötüleştirebileceğinden elektif entübasyon düşünülmelidir.

Genitoüriner ataklarda hasta idrar yapamıyorsa kateterizasyon gerekebilir.

Kısa süreli profilaksi; tetikleycilerle karşılaşmadan önce verilmelidir. 2 grupta kısa süreli profilaksi uygulanabilir.

1-Cerrahi ve invaziv girişimlerden önce; dental veya intraoral girişimler, endotrakeal entübasyon, üst solunum yolları ve farens girişimleri, bronkoskopi veya endoskopi, sezaryen bunlar arasında yer alır.

2-Atak riskini arttıran durumlardan önce; stres, sınav, enfeksiyonlar, akut atak tedavisinin mümkün olmadığı bölgelere seyahat bunlar arasında sayılabilir.

Düşük riskli girişimlerde veya gereğinde tedavi olanakları mevcutsa kısa süreli profilaksi göz ardı edilebilir. Bu durumda akut atakta kullanılan her bir ilaçtan 2 atak tedavi edecek kadar doz el altında bulunmalıdır.

Kısa süreli profilakside C1INH replasman tedavisi, TDP ve yüksek dozda 17 α -alkillenmiş androjenler (Danazol veya eşdeğeri) kullanılabilir. TDP veya pdC1INH tedavileri planlanan işlemden 12 saat öncesinde verilmelidir. Danazol tedavisinin ise planlanan işlemden 5-10 gün önce başlanıp işlem sonrası 2 gün daha devam edecek şekilde 10 mg/kg/gün 3 dozda (maksimum 3 x 200 mg) verilmesi önerilir.

Uzun süreli profilaksi; Şiddetli ve sık atak yaşayan ve hayat kalitesi bozulmuş hastaların yanısıra atak tedavisi imkanının olmadığı durumlar ve yetersiz kontrol sağlandığı durumlarda uzun süreli profilaksi düşünülmelidir.

Uzun süreli profilaksi için androjenler, antifibrinolitikler, C1INH konsantreleri ve plazma kallikrein inhibitörü olmak üzere 4 farklı ajan kategorisi kullanılmaktadır. Bu kategoriler şekil 3'te özetlenmiştir.

Androjenler

Oral alınan 17 α -alkillenmiş androjenler HAÖ ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltır (46). En yaygın olarak kullanılan androjenler; Danazol (Danacrine®), Stanozolol (Winstrol®), Oksandrolon (Oxandrin®), Metiltestosterondur (1, 21). (Tablo 3)

Androjenler geçmişe göre daha az kullanılmaktadır. Androjenler tercih edildi ise; doz, atakların kontrolünü sağlayan en düşük doza düşülmeye çalışılmalıdır. Uzun dönem profilaksi için doz 200 mg danazol/gün eşdeğerini aşarsa dikkatli olunmalıdır. 17 α -alkillenmiş androjenlerin en yaygın yan etkileri tablo 3'te özetlenmiştir. Özellikle hepatotoksisite nedeni ile 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü ve hepatik adenom/karsinom riski nedeni ile yıllık ultrasonografi takibi önerilir. Androjenler; çocuklarda, meme veya prostat kanseri olanlarda, önceden hepatik disfonksiyonu olanlarda ve hamileler için relatif kontrendikedir (1).

Antifibrinolitikler

Etki mekanizmaları bilinmemektedir. HAÖ endikasyonu için onaylı olmamakla birlikte özellikli durumlarda kullanılabilirler. Uzun dönem profilakside kullanılabilen antifibrinolitik ajanlar tablo 3'te özetlenmiştir (1).

C1INH konsantreleri

Plazma kaynaklı C1INH replasmanı, uzun süreli HAÖ profilaksisi için hem etkili hem de güvenlidir (43). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada iki kez 1000 IÜ dozda pdC1INH, atak sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (47). Yine başka bir çalışmada rhC1INH profilaksisinin plaseboya göre anlamlı şekilde atak sıklığını

Tablo 3. Herediter Anjioödem Uzun Dönem Profilakside Kullanılan Ajanlar (1)

İlaç	Ruhsat	Doz	Etki mekanizması	Yan etki
Danazol	ABD de erişkin için onaylı	200 mg/gün PO (3 günde bir 100 mg - 600mg/gün)	Bilinmiyor	Sık; Kilo artışı, virilizasyon, akne, libido azalması, kas ağrıları, kramplar, başağrısı, depresyon, yorgunluk, bulantı, kabızlık, menstruel bozukluklar, KCFT yüksekliği, hipertansiyon, lipit profili bozuklukları Nadir: Çocuklarda büyüme hızı düşüşü, kız fetüsde maskülinizasyon, kolestatik sarılık, hepatik peliosis, Hepatoselüler adenom
Stanozolol	ABD de erişkin ve çocuk için onaylı	2 mg/gün PO (3 günde bir 1mg - 6mg/gün)		
Oxandralone	HAÖ endikasyonu için onaylı değil	10 mg/gün PO (3 günde bir 2.5mg - 20mg/gün)		
Metiltestesteron		10 mg/gün PO (3 günde bir 5 mg - 30mg/gün)		
Epsilon - Aminokaproik	HAÖ asit endikasyonu için onaylı değil	3 x 2 gr (2 x 1 gr - 3 x 4 gr)		Sık; Bulantı, Vertigo, diare, postural hipotansiyon, yorgunluk, kas krampları, artmış kas enzimleri Nadir: Tromboz
Traneksamik asit		2 x 1 gr (2 x 0.25 gr - 3 x 1.5 gr)		
Cinryze	ABD de adölesan ve yetişkinlerde, Avrupada 6 yaş üstüne onaylı	1000 U IV (maks:2500 U) 3-4 günde bir, dozu kişisel yanıtı göre ayarlamak gerekli	Plazma Kallikrein, faktör XIIa, XIIIf, XIa,	Nadir; anafaksi riski, teorik olarak; enfeksiyon geçiş riski
Beriner	Avrupada kısa süreli profilaksi için onaylı	1000 U IV	Plazmin, C1s, C1r ve MASP1-2 inhibisyonu	
HAEGARDA	ABD de adölesan ve yetişkinlerde onaylı	60 IU/kg SK 3-4 günde bir		
Lanadelumab	ABD de 12 yaş üstü için onaylı	2 haftada bir 300 mg SK Kontrol durumuna göre 4 haftada bir 300 mg'a düşülebilir	Plazma Kallikrein inhibisyonu	Teorik olarak immünojenite riski

PO, oral; SK,subkutan; IV, intravenöz. Parantez içinde ilaçların minimum ve maksimum dozları verilmiştir.

azalttığı gösterilmiştir (48). pdC1INH ve rhC1INH uygulaması IV erişim gerektirir. Ancak kalıcı bir kateter veya port kullanılması, enfeksiyon veya tromboz riskinin artması nedeniyle önerilmez.

HAEGARDA; uzun süreli profilakside pdC1INH'nin subkutan verildiği bir formudur. Uzun süreli profilaksi için güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca subkutan verilmesinin intravenöz forma göre daha kararlı ve düşük pikli plazma düzeyi oluşturması da avantajları arasında sayılabilir (49). Yapılan faz 3 çalışmalarda plaseboya göre aylık

atak sayısında anlamlı azalma sağladığı da gösterilmiştir (50).

Lanadelumab; insan monoklonal plazma kallikrein inhibitörüdür. Yüksek molekül ağırlıklı kininojenin bölünmesini azaltarak bradikinin oluşumunu engelleyerek HAÖ ataklarını önler. Yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır. Çift kör faz 3 çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (51).

Uzun süreli profilakside; profilaktik ilaçlar için optimal doz, C1INH plazma seviyesi veya C4 seviyesi yerine klinik yanıtı göre olmalıdır. Profilaktik tedavi ile hastaların atak sıklığı azalır ancak atak riski ortadan kalkmaz. Bu nedenle

hastaların ani ataklar açısından hazırlıklı olması gerekir. HAÖ'li tüm hastalar ACE-I ilaçlardan, kadın hastalar ayrıca östrojen ve östrojen replasman tedavilerinden kaçınılmalıdır. Stres gibi tetikleyicileri azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri yapmaları önemlidir. Gebelikte bazı hastalarda kötüleşme görülebilir. İdeal olanı gebelikte tüm ilaçlardan kaçınılmasıdır. Ancak HAÖ atakları sırasında C1INH konsantrisi ile iyi sonuçlar alınmıştır. Androjenler gebelikte kontrendike olup uzun süreli profilaksi gerekiyorsa pdC1INH tercih edilmelidir (1).

Normal C1INH HAÖ tedavisi

Kortikosteroidler ve antihistaminikler etkisizdir. Optimal tedavisine yönelik yeterli çalışmalar olmamakla birlikte C1INH eksikliği grubunda kullanılan gereğinde tedavi seçenekleri (C1INH konsantrileri, Ecallantide, İcatibant) kullanılmaktadır (52-54).

Edinilmiş C1INH eksikliği tedavisi

Tedavi yaklaşımı bazı noktalarda HAÖ' den ayrılmaktadır. Birçok vakada alta yatan hastalığın tedavisi (örn; Lenfoma) hastalığın gerilemesi ile sonuçlanmaktadır. Rituximab tedavisinin, küçük bir hasta grubunda C1INH antikoları ve şiddetli sık ataklarda remisyon sağladığı gösterilmiştir. Dirençli vakalarda yüksek doz pdC1INH gerekebilir. Uzun dönem profilakside antifibrinolitikler daha etkili bulunmuştur (1).

ACE-I ilişkili anjiödem tedavisi

Tedavinin esas ilacın kesilmesidir. İlaç kesildikten sonra anjiödem gerilemesi 6 haftaya kadar sürebilir. Başka bir antihipertansif veya anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ile ilaç değişimi yapılması daha güvenlidir. TDP ve icatibant'ın ataklar sırasında etkinliği net değildir (55, 56).

Non-histaminergic idiyopatik anjiödem tedavisi

Bu grup hastalarda tedaviye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Kortikosteroidler ve antihistaminikler faydasızdır. Ataklar sırasında bradikinin artışı gözlemlendiğinden icatibant ve ecallantidin fayda sağlaması olasıdır. Ancak daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (1).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Filiz Sadi Aykan, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye
e-mail: filizsadi@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Zuraw B, Christiansen S. Hereditary Angioedema and Bradykinin-Mediated Angioedema. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al., editors. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 1. Ninth ed: Elsevier Inc; 2020. p. 576-90.
- Kaplan AP. Angioedema. World Allergy Organ J. 2008;1(6):103-13.
- Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. Am J Med Sci. 1888;95:362-7.
- Donaldson VH, Evans RR. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. Am J Med. 1963;35:37-44.
- Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. J Allergy. 1962;33:330-41.
- Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. Science. 1965;148(3672):957-8.
- Davis AE, 3rd. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Annu Rev Immunol. 1988;6:595-628.
- Albert DM, Gaasterland DE, Caldwell JB, Howard RO, Zimmermann LE. Bilateral metastatic choroidal melanoma, nevi, and cavernous degeneration. Involvement of the optic nervehead. Arch Ophthalmol. 1972;87(1):39-47.
- Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):725-37.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi M, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. CMAJ. 2006;175(9):1065-70.
- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc. 2012;33 Suppl 1:S145-56.
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-50 e3.
- Gal P, Dobo J, Zavodszky P, Sim RB. Early complement proteases: C1r, C1s and MASPs. A structural insight into activation and functions. Mol Immunol. 2009;46(14):2745-52.
- Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S262-71.
- Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
- Cugno M, Zanichelli A, Foiemi F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med. 2009;15(2):69-78.
- Cai S, Davis AE, 3rd. Complement regulatory protein C1 inhibitor binds to selectins and interferes with endothelial-leukocyte adhesion. J Immunol. 2003;171(9):4786-91.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med. 2001;161(20):2417-29.
- Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real-time RT-PCR. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3):638-44.
- Davis AE, 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. Mol Immunol. 2008;45(16):4057-63.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10):1027-36.
- Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):14.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351(9117):1693-7.
- Blais C, Jr., Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, et

- al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology*. 1999;43(2-3):293-302.
25. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet*. 2002;359(9323):2088-9.
 26. Campbell DJ. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? *Hypertension*. 2003;41(3):383-9.
 27. Hofman ZL, Relan A, Zeerleder S, Drouet C, Zuraw B, Hack CE. Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Local manifestations of a systemic activation process. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):359-66.
 28. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009-17.
 29. Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schonig K, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3132-46.
 30. de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1414-23 e9.
 31. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976;84(5):580-93.
 32. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-74.
 33. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120(3):e713-22.
 34. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):206-15.
 35. Molina C, Brun J, Coulet M, Betail G, Wahl D, Hartmann L. Diagnostic and therapeutic problems associated with hereditary deficiency of the C1 esterase inhibitor. *Clin Allergy*. 1977;7(2):127-35.
 36. Frank MM. Effect of sex hormones on the complement-related clinical disorder of hereditary angioedema. *Arthritis Rheum*. 1979;22(11):1295-9.
 37. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484 e1-4.
 38. Chappatte O, de Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(9):938-42.
 39. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1147-54.
 40. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):417-24.
 41. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther*. 2012;29(10):913-22.
 42. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801-8.
 43. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22.
 44. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
 45. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Champion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-31.
 46. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-8.
 47. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*. 2012;125(9):938 e1-7.
 48. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390(10102):1595-602.
 49. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-28.
 50. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-40.
 51. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108-21.
 52. Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1063-5.
 53. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron JY, Dumestre-Perard C, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):448.
 54. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*. 2010;65(10):1331-6.
 55. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242-8 e2.
 56. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402-9 e3.