

## Normale yakın veya normal C4 seviyesi herediter anjiyoödem tanısını ekarte ettirir mi?

Does normal or minimally decreased serum C4 level exclude the diagnosis of hereditary angioedema?

Ali KUTLU<sup>1</sup>, Ercan KARABACAK<sup>2</sup>, Sami ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Ogün SEZER<sup>3</sup>, Yalçın ÖNEM<sup>4</sup>, Oktay TAŞKAPAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup> **GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Allerjik Hastalıklar Servisi, İstanbul, Türkiye**

Department of Allergic Diseases, Haydarpaşa Training Hospital, Gulhane Military Medical Academy, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> **Kasimpasa Deniz Hastanesi, Dermatoloji Servisi, İstanbul, Türkiye**

Department of Dermatology, Kasimpasa Sea Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup> **GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye**

Department of Clinical Microbiology, Haydarpaşa Training Hospital, Gulhane Military Medical Academy, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> **GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul, Türkiye**

Department of Internal Medicine, Haydarpaşa Training Hospital, Gulhane Military Medical Academy, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup> **Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye**

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

### ÖZET

C1 inhibitör eksikliği (herediter veya akkiz anjiyoödem) nadir görülen, vücut yüzeyleri, solunum yolları veya gastrointestinal sistemde tekrarlayan subkütan ve submukozal anjiyoödem ataklarıyla karakterizedir. Hastalığın herediter formunda genellikle semptomlar hayatın erken döneminde başlar ve aile öyküsü eşlik eder. Serum kompleman 4 (C4) seviyesi herediter anjiyoödem tanısında iyi bir tarama testidir. Tedavisiz olgularda ortalama normal değerinin %30'unun altındadır. C4 seviyesi normal olan olgularda C1 inhibitör seviyesinin araştırılmasının gerekli olmadığı düşünülür. Olgu sunumumuzda uzun yıllardır vücudunun çeşitli bölgelerinde kızarıklıkların eşlik ettiği ağrılı şişlikleri olan, C4 serum seviyeleri normal veya normale yakın bulunan ve danazol tedavisinden klinik olarak fayda gören 27 yaşındaki erkek hastayı sunmaktayız. Serum C4 seviyesinin tedavisiz bir hastada normal seviyede bu-

### ABSTRACT

C1 inhibitor deficiency (hereditary or acquired) is characterized by the occurrence of subcutaneous and submucosal swellings in any part of the skin and the respiratory and gastrointestinal tracts. In the hereditary form, symptoms usually appear early in life and normally accompanied by a family history. Serum complement 4 (C4) level is a good screening test for C1 inhibitor deficiency as serum C4 is invariably low in untreated hereditary angioedema (C4 < 30% of mean normal level). All patients who are suspected of having C1 inhibitor deficiency should have a C4 level measured. If C4 is normal it is not usually necessary to proceed to C1 inhibitor analysis. In this report, we present a 27 years old male patient having painful swellings in various part of his skin and submucosal areas with normal or minimally decreased serum C4 levels and clinically benefit from the danazol treatment. We suggest that normal C4 level in an untreated

lunmasının herediter anjiyoödem tanısını dışlama-  
yacağını düşünmekteyiz.

(*Asthma Allergy Immunol* 2010;8:120-123)

**Anahtar kelimeler:** Herediter anjiyoödem, kompleman 4, C1 inhibitör eksikliği

Geliş Tarihi: 18/02/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 28/04/2010

patient may not exlude the diagnosis of hereditary  
angioedema.

(*Asthma Allergy Immunol* 2010;8:120-123)

**Key words:** Hereditary angioedema, compleman 4, C1 inhibitor deficiency

Received: 18/02/2010 • Accepted: 28/04/2010

## GİRİŞ

Herediter anjiyoödem (HAÖ) deri altı doku-  
su, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde  
tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla seyreden  
otozomal dominant bir hastalık olup, spontan  
mutasyonlar nadirdir. Hastalığın prevalansının  
1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak  
farklı etnik gruplarla ilgili karşılaştırmalı sonuç-  
lar yoktur<sup>[1]</sup>. HAÖ ile ilişkili çok sayıda mutas-  
yon belirlenmiştir. 2009 yılında bu sayı 45 ma-  
jör, 238 minör mutasyona ulaşmıştır<sup>[2]</sup>.

C1 inhibitör 105 kDa'luk bir serin proteaz in-  
hibitörüdür ve proenzim olan C1'in aktif forma  
dönüşmesini engeller. Klasik kompleman kaska-  
dının erken aktivasyon basamağında temel dü-  
zenleyici rol oynar. Aynı zamanda fibrinolitik  
kaskad içinde kallikrein ve plazminin aktivasyon-  
unda ve koagülasyon kaskadında etkindir<sup>[3]</sup>.

Heterozigot bir bireyde C1 inhibitör düzey-  
leri doğumda %50 civarındadır ve genellikle bu  
düzey %35'in altına inmeden semptomlar baş-  
lamaz. C1 inhibitör düzeylerinde azalmaya bağ-  
lı klinik tablo genellikle ilk iki dekatta oluş-  
makla birlikte belirtiler, hayatın herhangi bir  
zamanında, nadiren 70-80'li yaşlarda bile orta-  
ya çıkabilir<sup>[4]</sup>.

C1 immünolojik olaylar sırasında aktif hale  
geçer ve kendinden sonra gelen iki proteini, C4  
ve C2'yi yıkar. C1 inhibitör aktive C1r ve C1s'yi  
bloke ederek C4 ve C2'nin oluşmasını engeller.  
Böylece klasik kompleman yolağının aktive ol-  
ması baskılanır. Bu nedenle HAÖ'lü olgularda  
C4 ataklar arasında dahi hemen her zaman dü-  
şük düzeydedir. Kompleman kaskadında C2'yi  
takip eden protein C3'tür. C3'ün kendi kontrol  
proteinleri bulunduğu için düzeyleri hemen  
her zaman normaldir<sup>[5]</sup>.

HAÖ'nün başlıca iki tipi mevcuttur. C1 inhi-  
bitör düzeylerinin düşük olduğu daha yaygın  
görülen form tip 1, normal ya da yüksek olduğu,  
ancak fonksiyonel olarak inaktif olduğu form  
ise tip 2 olarak sınıflandırılır. Son yıllarda X kro-  
mozomuna bağlı geçiş gösterdiği düşünülen, C1  
inhibitör fonksiyonları ve kompleman kompo-  
nentlerinin normal bulunduğu kadınlarda göz-  
lenen tip 3 HAÖ formu tarif edilmiştir<sup>[6]</sup>.

HAÖ tablosu genelde kendini sınırlayıcıdır  
ve esas olarak vasküler permeabilitenin rever-  
sibl artmasına bağlı lokalize ödemler klinik tab-  
loya hakimdir. Hastalar subkütan ödem, karın  
ağrısı, bulantı, kusma, ishal, disfaji ve disfoni-  
den yakınırırlar. Bazı olgularda üriner retansiyon,  
geçici afazi, hemipleji ve baş ağrısı görülebi-  
lir<sup>[7]</sup>. Klinik tabloda ödemler genellikle 12-36  
saat içerisinde yavaşça gelişir ve 2-5 gün arasın-  
da geriler.

HAÖ sistemik lupus eritematozus, romatoid  
artrit, otoimmün tiroidit ve glomerülonefrit gi-  
bi otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Kli-  
nik tablo bazen travma, stres, infeksiyonlarla  
ortaya çıkabildiği gibi herhangi bir neden ol-  
madan da oluşabilir<sup>[8]</sup>. Konnektif doku hasta-  
lıkları, B hücreli lenfoma, C1 inhibitör otoanti-  
korları oluşumu gibi sebeplerden dolayı edinsel  
olarak C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjiyo-  
ödem oluşabilir.

Serum C4 seviyesi HAÖ tanısında iyi bir ta-  
rama testi olarak kabul edilir ve C4 seviyesi nor-  
mal olan olgularda C1 inhibitör seviyesinin  
araştırılmasının gerekli olmadığı düşünülür.

## OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşında erkek hasta yaklaşık 8 yıl-  
dır özellikle dudak ve göz çevresinde olmak

üzere, vücudunun çeşitli bölgelerinde kızarıklıkların eşlik ettiği, genellikle 24 saat süren ağrılı şişlikler nedeniyle polikliniğimize müracaat etti. Ürtiker-anjiyoödem tanısıyla uzun süre antihistaminik ve oral steroid ilaçlar kullandığını, özellikle steroid ilaçlardan kısmen fayda gördüğünü belirtmekteydi. Soy geçmişinde babaanede anjiyoödem eşlik etmediği kronik ürtiker öyküsü dışında özellik yoktu. Hasta ağır askeri eğitimler gördüğü son bir yıldır şikayetlerinde artış olduğunu, düzenli antihistaminik ve düşük doz aralıklı oral steroid kullanmasına rağmen dudak, el sırtı, dirsek bölgesinde şişliklerin oluştuğunu ve bazen şişliklere aynı bölgede kızarıklıkların eşlik ettiğini ifade etmekteydi. Hastanın muayenesinde dermografizm ve basınç ürtikeri gözlenmedi. Kronik ürtiker, anjiyoödem etyolojisine yönelik olarak sistemik hastalıklar yönünden (lenfoproliferatif, oto immün-romatolojik hastalıklar, infeksiyon ve maligniteler) ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldı. Söz konusu hastalıklara yönelik herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde C4 seviyesinde hafif düşüklük (0.14 g/L, referans aralığı 0.16-0.38 g/L) dışında anormallik tespit edilmedi. Klinik ve laboratuvar olarak HAÖ düşünülmeyen hastanın ileri bir tarihte kontrole gelmek üzere tedavisi düzenlendi. Orta-hafif düzeyde anjiyoödem atakları tekrarlayan hastanın kontrolünde C4 seviyesinde yine hafif düzeyde düşüklük olması üzerine (0.127 g/L) dış merkezden C1 inhibitör seviyesi istendi, fakat bu tetkikin hasta tarafından yaptırılmaması nedeniyle tekrarlanan C4 seviyesi normal bulununca (0.16 g/L) HAÖ tanısından uzaklaşıldı. Bir süre sonra el, ayak bölgesinde üzeri hafif eritemli şiddetli şişlikler gelişen hastada C1 inhibitör seviyesi bakıldı ve düşük bulunması üzerine (24.2 mg/dL, Referans aralığı 32-39 mg/dL) 300 mg/gün danazol (Danasin®) tedavisine başlandı. Hastanın danazol tedavisinin kesildiği kısa süreli periyotlarda testislerde, her iki el ve ayakta şiddetli izole anjiyoödem atakları gözlemlendi. HAÖ tanısı ile düzenli olarak danazol başlanan hasta, düşük doz danazol (gün aşırı 100 mg) ile tedavi edilirken yoğun askeri egzersizlerin olduğu bir peri-

yotta şiddetli bir atakla tekrar kliniğimize müracaat etti. Danazol dozu 300 mg/gün olarak düzenlenen hastanın 1.5 yıllık takip süresince anjiyoödem atağı geçirmediği gözlemlendi.

### TARTIŞMA

C1 inhibitör defekti ürtikerin eşlik etmediği tekrarlayan anjiyoödem ve karın ağrısı atakları olan hastalarda düşünülmelidir. Hastalığın herediter formunda semptomlar genellikle hayatın erken dönemlerinde başlar ve olguların çoğunda aile öyküsü hastalığa eşlik eder. Spontan mutasyonlar %25 civarında görülmektedir.

Şişen dokularda ağrı genellikle hastalığın özelliği olmamakla birlikte basınç gören ve subkütan dokunun sınırlı olduğu yerlerde şişliğe eşlik edebilir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma mezenterik ve intestinal ödeme bağlı olarak tüm hastaların %25'inde başlıca semptomdur<sup>[9]</sup>.

Çok sayıda şiddetli anjiyoödem atakları tarif eden hastamızda aile öyküsü ve abdominal atak düşündürülen şikayetler yoktu. Takip ettiğimiz süre içinde ürtikeryal reaksiyon gözlemlenmediğimiz olgunun ataklar sırasında subkütan şişliklerinin olduğu deri bölgelerinde gözlenen prodromal eritemler muhtemelen hasta tarafından ürtiker olarak tanımlanmış ve bu nedenle uzun süre kronik idiyopatik ürtiker-anjiyoödem ön tanısıyla tedavi edilmişti. Özellikle şişliklerin başlangıç safhasında düşük doz steroidin (5 mg prednizolon) bazen etkili olduğunu ifade etmesi takip eden birçok hekim tarafından HAÖ tanısından uzaklaşılmasına yol açmıştı. Aile öyküsü olmayan anjiyoödem olgularında genetik testlerin tanıda yardımcı olabileceği bildirilmekte olup, farklı merkezlerce takip edildiği 8 yıllık süre içerisinde genetik çalışmanın bu olguda yapılamamış olması büyük bir eksiklikti<sup>[3]</sup>.

Olgumuzda C4'e ilave olarak C1 inhibitör düzeyi de normalin %70'i gibi HAÖ tanısı için beklenmeyecek düzeyde yüksek bulunmuştur. C4 seviyesi normal sınırlara yakın bir olguda C1 inhibitör düzeyinin de çok düşük olması beklenmeyebilir. Özellikle C1 inhibitör seviyesinin bekletilmiş serumlarda normalden düşük

olabileceği göz önünde bulundurularak danazol tedavisinin kesildiği periyotta testin tekrarlanması tanısal açıdan önemlidir. Hastamızın C1 inhibitör düzeyi tekrarıyla birlikte fonksiyonunun da bakılmamış olması makalemizin en büyük eksikliğidir.

Kronik ürtiker-anjiyoödem etyolojisine yönelik araştırmalarda kompleman seviyeleri sıklıkla istenen laboratuvar tetkikidir. Tedavi almayan HAÖ olgularında düşük C4 seviyesinin %100 negatif prediktif değere sahip olduğu ve oldukça etkili bir tarama testi olduğu bildirilmekte ve tedavisiz olgularda C4 seviyesi genellikle normal değerlerin %30'unun altında bulunmaktadır<sup>[6]</sup>. Klinik tablonun HAÖ ile çok uyumlu olmadığı düşünülen olgularda normal veya normalin alt sınırında C4 değerleri bu tanıdan kolayca uzaklaşmamıza yol açmaktadır.

C1 inhibitör seviyesi ve fonksiyonu ülkemiz koşullarında az sayıda merkezde bakılabilmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi HAÖ düşünülen olgularda C4 seviyesi düşüklüğü C1 inhibitör seviyesi tetkikinin araştırılması için ön koşul olarak kabul edilmektedir. Klinik pratikte referans değerinin alt sınırına yakın değerlerde C4 seviyesi sıklıkla karşılaşılmakta ve hastanın kliniği HAÖ düşündürmüyorsa tetkikler tekrarlanmamaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada HAÖ tanısı almış 49 hastalık bir seride tedavi öncesi düşük serum C4 seviyesinin tanısal yaklaşımda duyarlılığı %81 olarak bulunmuş, normal C4 seviyesinin HAÖ tanısını ekarte edemeyeceği bildirilmiştir<sup>[10]</sup>. Yaklaşık %2 olguda ataklar arasında C4 düzeylerinin normal sınırlarda bulunabileceği belirtilmiştir<sup>[11]</sup>.

Her ne kadar kortikosteroidler HAÖ tedavisinde etkisiz olsa da hastamızın tekrarlanan C4 seviyesinin normale yakın veya normal bulunmasında uzun süreli düşük doz steroid kullanımının etkisi tartışılabilir. Literatürde steroid tedavisinin C4 seviyesi üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. HAÖ'lü hastaların %20'sinde spontan mutasyonlara bağlı olarak aile öyküsünün bulunamayabileceği, prodromal eritemin hastalar tarafından ürtiker olarak tarif edebileceği düşünülmeli, klinik şüphesinin varlığında C4 seviyesi normal olsa bile atak dönemlerinde bu tetkik tekrarlanmalı, C4 seviyesinin sınır değerlere yakın düşüklüklerinde C1 inhibitör seviyesi ve fonksiyonu mutlaka araştırılmalıdır. Olgumuzda gerek C4, gerekse C1 inhibitör düzeyleri beklendiği kadar düşük olmamakla birlikte danazol tedavisine yanıt alınmış olması herediter anjiyoödem tanısını kuvvetle düşündürmektedir.

nin varlığında C4 seviyesi normal olsa bile atak dönemlerinde bu tetkik tekrarlanmalı, C4 seviyesinin sınır değerlere yakın düşüklüklerinde C1 inhibitör seviyesi ve fonksiyonu mutlaka araştırılmalıdır. Olgumuzda gerek C4, gerekse C1 inhibitör düzeyleri beklendiği kadar düşük olmamakla birlikte danazol tedavisine yanıt alınmış olması herediter anjiyoödem tanısını kuvvetle düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
2. <http://hae.enzim.hu>
3. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2006;81:958-72.
4. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
5. Davis AE III. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.
6. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:145-7.
7. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
8. Gompels MM, Lock R; Advisory Group. C1 inhibitor deficiency management. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:737-40.
9. Sim TC, Grant JA. Hereditary angio-edema: its diagnostic and management perspectives. *JAMA* 1990;88:656-64.
10. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-edema. *Clin Exp Immunol* 2007;149:513-6.
11. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, 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(1 Suppl 2):S30-S40.