

## HEREDİTER ANJİOÖDEM- TANIDA YENİLİKLER

Anjioödem atakları ile seyreden, otozomal dominant genetik geçişli bir nadir hastalıktır.

Hastalık sıklığı ortalama 1/50 bin olarak kabul edilir.

Hastalık akla gelmediğinden tanı koymada gecikme en önemli sorundur. Tanıda; tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinden faydalanılır. Anjioödem başlangıcında kesin tanı koyduracak spesifik ve hızlı bir test yoktur.

Tanı koymada en önemli tetkikler halen C4, C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonudur. Halen bu testler en yaygın kullanılan 'altın standart' diyebileceğimiz tetkiklerdir. Bazı merkezler Anti-C1 inhibitör antikorlarına da bakılmasını önermektedir. C1 inhibitör ilişkili anjioödem düşünülen hastaların birinci derece akrabalarında semptom olsun yada olmasın kompleman sistem testleri (C4, C1 inhibitör) yapılmalıdır. HAÖ tanılı ailelerde yeni doğan bebeklerde kordon kanından ve gerekirse bir yaşından sonra C1 inhibitör ve C4 testleri yapılmalıdır. Gebelikte geçici C1 inhibitör düzeyinde azalma görülebilir.

C4: Dolaşımdaki C4 düzeyi; nefelometrik, türbidometrik ve radyal immünodifüzyon gibi immünokimyasal yöntemlerle ölçülmektedir. Normal değerin yarısından daha düşük olduğunda test pozitif sayılır.

C1 inhibitör: Kantitatif C1 inhibitör düzeyi C4 ölçümünde kullanılan yöntemler ile saptanmaktadır. C1 inhibitör, normal düzeyin%50'sinden daha az ölçüldüğünde anlamlı olarak kabul edilmektedir. Tip I HAÖ'de düzey ve fonksiyonu düşük iken, Tip II'de fonksiyon düşük iken C1 düzeyi normal hatta yüksek saptanır. Aynı durum edinsel C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjioödemde de gözlenir. Dolaşımdaki antikorlar C1'in fonksiyonunu engellerken, serum düzeyi değişmemektedir. C1 inhibitör fonksiyonu ölçümünde sitratlı plazma kullanılması örneğin saklanmasıyla olabilecek sıkıntılara ve sıcaklık değişimlerine daha dayanıklı olduğu için önerilir. Yanlış tanı koymadan kaçınmak için HAÖ tanısında C4, C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu birlikte değerlendirilmelidir.

C1q: HAÖ'de normal, edinsel anjioödemde düşüktür. HAÖ ayırıcı tanısı için gereklidir. Edinsel anjioödem otoantikora bağlı olan tipinde normal saptanabilir.

Anti-C1 İnhibitör Otoantikorları: HAÖ ayırıcı tanısında kullanılabilir. Edinsel anjioödem tip 2 de pozitif olarak saptanır. Ig G,A,M izotiplerinde olabilir. Ticari kiti olmadığı için araştırma

merkezlerinde tanı koymada zorlanılan vakalarda seçilir. Pozitif sonuç en az iki kere tekrarlanmalıdır.

Ancak özellikle eskiden tip III HAÖ olarak adlandırılan C1 inhibitörün normal düzey ve fonksiyonu olan HAÖ hastalarında ek tetkiklere ihtiyaç vardır. Patogenez anlaşıldıkça yeni tetkikler eklenmektedir. Tanıya yönelik tetkikler özellikle gen mutasyonlarına yönelik olacak şekilde ilerlemektedir. SERPİN-1, FXII, Anjiopoetin, Kallikrein/ kinin sistemi ön planda olacak şekilde gen mutasyonları saptanmaktadır.

**SERPİN-1:** HAÖ ile ilgili yaklaşık 400 genetik mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar aile öyküsü olmayan HAÖ hastalarında belirlenmiştir.

**FXII:** Tip III olarak adlandırdığımız HAÖ'de üzerinde en çok çalışılan gen mutasyonudur. Kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir. Son yıllarda FXII geninde 5 farklı mutasyonla hereditör anjiyoödem kliniği geliştiren 40'dan fazla aile tanımlanmıştır. Mutasyonun en çok görüldüğü aa 309. pozisyonundaki threonindir, threonine; arginine (T309R) ile ya da lizille (T309K) yer değiştirir.

**Plazminojen(PLG):** Plazminojen geninde bir point mutasyon sonrası oluşan ve normal C1-INH düzeyi ile seyreden bir HAÖ ailesi tanımlanmıştır. Bu mutasyon ile 311 pozisyonundaki negatif yüklü lizin aminoasiti pozitif yüklü glutamik asit ile yer değiştirmiştir ve anormal yapıda PLG yapılmıştır.

**Anjiopoetin(ANGPT1):** Anjiopoetin (ANGPT1) kemik iliğinde bulunan CD34<sup>+</sup> monosit öncül hücrelerinden salınan bir multimerik glikoproteindir. ANGPT1 damar endotelinde bulunan dimeric endothelial cell receptor tunica interna endothelial cell kinase 2 (TIE2) reseptörüne bağlanarak vasküler sızıntılara karşı damar bütünlüğünü korur. Normal C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu olan hastalarda missen mutasyon (ANGPT1, c.807G>T, p.A119S) saptanmıştır. Bu mutasyona sahip kişilerde ANGPT1 düzeylerinin azaldığı, multimer oluşumunun azaldığı ve TIE2 reseptörü aracılı damar koruyuculuğunun azaldığı gösterilmiştir.

HAÖ hastaları takip edilirken ya da şüpheli durumlarda yukarıda saydığımız testler dışında pek çok parametre çalışılmıştır. Daha yaygın, kolay yapılan ve ucuz olan bir tanı testi bulunmak istenmiştir. Hasta sayıları sınırlı da olsa yapılan tetkiklerde henüz bir sonuç ortaya konamamıştır.

HAÖ'de çalışılan diğer parametrelere örnekler:

- C3
- MASP-1, 2
- Ficolin- 3
- Kallikrein
- Bradikinin
- Plazma amidaz aktivitesi
- Aminopeptidaz P
- Karboksi peptidaz N
- Dipeptidil peptidaz IV
- Alfa-2 makroglobulin
- Faktör XIa
- Trombin
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Protrombin zamanı
- Protombin fragman 1+2
- Trombin/ antitrombin kompleks
- Fibrinojen
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1, 2
- Plazmin/antiplazmin kompleks
- D- dimer
- Soluble E selektin
- Von Willebrand faktör
- Endotelin-1
- Adrenomedullin
- Arginin vazopressin
- Atriyal natri üretik peptid
- Vasküler endotelial growth faktör
- A, C
- CRP
- Pentraksin- 3
- Sedimentasyon
- Lökosit, nötrofil sayımı
- Nötrofil elastaz
- Myeloperoksidaz
- TNF- alfa
- G-CSF
- GM-CSF
- IL- 8
- IL- 17
- Basic Fibroblast Growth Faktör
- Progesteron
- SHBG