

## آنژیوادم ارثی: تشخیص نامناسب، درمان ناکافی و گزارش ۷ مورد از یک خانواده

جواد غفاری<sup>۱</sup>

محمد صادق رضایی<sup>۲</sup>

امیر بهاری<sup>۳</sup>

### چکیده

آنژیوادم ارثی (HAE) یک بیماری نادر سیستم کمپلمان عمدتاً با توارث اتوزوم غالب می‌باشد. این بیماری دارای ویژگی‌های تورم جلدی-مخاطی غیرخارش دار و غیر گوده گذار می‌باشد که می‌تواند تمام اعضا بدن را درگیر نماید. در این مقاله ۷ نفر از اعضای یک خانواده که همگی دارای علائم کلاسیک با کاهش عملکرد C1INH بوده‌اند که تیپ ۲ آنژیوادم ارثی می‌باشد. یک نفر در اثر ادم حنجره فوت کرده است. هدف از این مقاله شناخت بیشتر آنژیوادم ارثی و تشخیص به موقع و همچنین مراقبت درست آن می‌باشد.

**واژه های کلیدی:** آنژیوادم ارثی، کمپلمان، تشخیص، عوارض

### مقدمه

با آلبومین تشکیل کمپلکس غیرفعال را می‌دهد (۲). تیپ ۳ بیشتر در خانم‌ها روی می‌دهد و با استروژن‌ها تشدید می‌گردد. شیوع بیماری HAE از نظر جنسی و نژادی تفاوتی ندارد. شیوع آن حدود ۱ به ۱۰۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰۰ متفاوت است (۳) و در یک گزارش دیگری بر اساس ثبت ملی آنژیوادم ارثی شیوع آن را بین ۱/۰۹ تا ۱/۵ در ۱۰۰۰۰۰ جمعیت بیان کرده‌اند (۴-۶). شروع علائم بیماری معمولاً در سال‌های اول زندگی روی می‌دهد، به طوری که تا ۷۵ درصد موارد زیر ۱۵ سال اتفاق می‌افتد. و با سابقه مثبت خانوادگی ارتباط دارد. علائم بیشتر به شکل تورم پوستی در نقاط مختلف بدن به خصوص در سرو صورت و اندام‌ها است. علائم گوارشی به شکل دردهای شکمی، استفراغ، تهوع و حتی آسیت گذرا دیده می‌شوند. مرگ و میر

آنژیوادم ارثی (HAE) یک بیماری نادر سیستم کمپلمان عمدتاً با توارث اتوزوم غالب می‌باشد. ویژگی آن تورم جلدی-مخاطی غیرخارش دار و غیر گوده گذار می‌باشد که می‌تواند تمام اعضا بدن را درگیر نماید. معمولاً علائم بیماری بین ۱ تا ۵ روز طول می‌کشد و سپس برطرف می‌گردند. علت آن به دلیل کمبود و یا نقص عملکرد مهارکننده C1- استراز می‌باشد. به دنبال نقص آن تولید بیشتر برادی کینین دیده می‌شود که سبب تورم می‌کند. ژن C1 INH بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد و دارای حدود ۱۷۵ نوع موتاسیون می‌باشد (۱). تیپ یک (۸۵ درصد) به علت کمبود C1 INH و تیپ ۲ (۱۵ درصد) به علت اختلال در عملکرد C1 INH که دارای ساختمان غیرطبیعی می‌باشد و در نتیجه باند شدن

E-mail: javadneg@yahoo.com

مؤلف مسئول: جواد غفاری- ساری: مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

۱. گروه اطفال، مرکز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه اطفال، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دستیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۱/۹/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۹/۲۷ تاریخ تصویب: ۹۱/۱۰/۳۰

## گزارش مورد

مورد اول: دختر خانواده که فرزند دوم می‌باشد ۲۸ ساله که از ۱۴ سالگی علائم تورم صورت و اندام‌ها را ذکر می‌کند تشخیص در سال ۸۹ داده شد و تحت درمان با دانازول بوده است. اما بعد از ازدواج و از حدود ۲ ماه قبل از بارداری (۳ ماه قبل گزارش مقاله) دارو را قطع کرده و به جای آن از ترانکسامیک اسید (TA) استفاده می‌کرده است. برای باردار شدن داروهای کلومیفن و HMG دریافت نموده است. متأسفانه بیمار در نهایت به علت تورم ناحیه حنجره و خفگی فوت کرده است.

مورد دوم: دختر ۲۴ ساله فرزند سوم خانواده (مورد مراجعه کننده) که از ۱۵ سالگی دچار تورم اندام‌ها و صورت شده است تورم بیشتر در ناحیه لب‌ها، پلک‌ها و اندام‌های تحتانی و فوقانی می‌باشد. در یک‌سال اخیر ضایعات مختصر اندک کهمیری را در روی تنه ذکر می‌کند که با خارش بسیار کم همراه است. هر ماه ۳-۴ بار دچار این ضایعات شده است که ۲-۳ روز ادامه می‌یابند. دردهای شکمی مکرر همراه با تورم را ذکر می‌کند. چند بار حالت خفگی را تجربه کرده است که بهبودی داشته است. در سال ۸۹ بررسی و تشخیص داده شده است و تحت درمان پروفیلاکسی دانازول ۲۰۰ mg سه بار در هفته قرار دارد. در ضمن این بیمار یک‌بار به علت درد شدید شکمی تحت لاپاراتومی و آپاندکتومی قرار گرفته است.

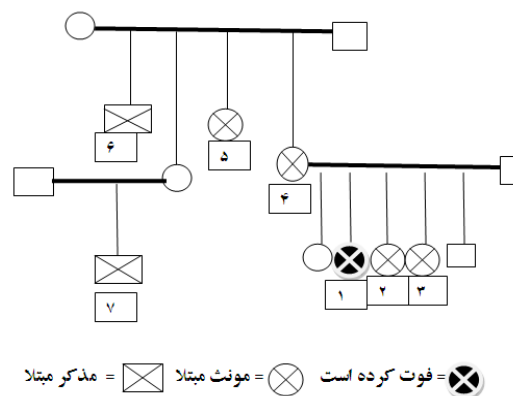
مورد سوم: بیمار ۲۲ ساله دختر و فرزند چهارم خانواده است که از ۲ سال قبل تا حال به شکل تورم صورت و اندام‌های تحتانی و فوقانی که ۲-۳ بار در سال اتفاق افتاده است. بیمار دچار حملات شدید نشده است. آزمایش نداده است و با توجه به سابقه خانوادگی درمان با دانازول را شروع کرده است.

مورد چهارم: مادر خانواده که ۵۷ ساله که از سن ۱۵ سالگی دچار تورم ناحیه صورت و معمولاً در نواحی اندام‌های تحتانی و فوقانی شده است. کهمیر نداشته است. یک‌بار تورم شدید زبان را تجربه کرده

بالای ۳۰ درصد دارد که شایع‌ترین آن به علت ادم ناحیه حنجره و خفگی به دنبال آن است (۷).

آنژیوادم ارثی در حاملگی سیر خوش‌خیمی دارد اما ممکن است دچار حملات شدید و حتی خفگی گردد (۸) اقدامات دندان پزشکی می‌توانند سبب شروع حملات گردند. عوامل مستعدکننده ایجاد آنژیوادم شامل تروما، هیجان، استرس، قاعدگی، حاملگی، بعضی از داروها مثل مهارکننده ACE و یا عفونت‌ها می‌باشند. OCP ممکن است سبب تشدید علائم شده و مصرف آن در این بیماران توصیه نمی‌گردد (۹). در این بیماری سطح C4 به طور تیبیک کاهش دارد و C2 ممکن است کاهش یابد اما سطح برادی کینین افزایش پیدا می‌کند. البته مواردی بوده است که سطح C4 نرمال بوده است (۹) بررسی سطح و عملکرد C1 INH جهت تأیید تشخیص لازم است. درمان بیماری شامل موارد درمان حاد، نگهدارنده طولانی مدت، پروفیلاکسی کوتاه مدت می‌باشد. مصرف داروهای مانند آندروژن‌ها مثل دانازول، استانوزولول (stanazolol) گامااتروفون، اپسیلون آمینو کاپروئیک اسید، ترانکسامیک اسید، FFP و کانستره C1 INH می‌باشند (۱۱،۸).

داروهای که در سال‌های اخیر در این بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل Ecallantide یا Kalbitor (مهارکننده کالیکرین) و Icatibant یا Firazyr (ضد رسپتور برادی کینین) هستند که برای موارد درمان حاد به کار می‌روند (۱۲-۱۴). هدف از این مقاله ارائه هفت مورد از آنژیوادم ارثی در افراد فامیل می‌باشد (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: شجره نامه آنژیوادم ارثی

شد (۱۵) همان‌طور که در بیماران ما مشاهده گردید علایم اصلی و کلاسیک شامل تورم عمقی، لوکالیزه، غیرخارش‌دار و غیر گوده‌گذار در پوست و مخاط دیده شده است که به طور متوسط در عرض ۲ تا ۳ روز ادامه پیدا می‌کند. بر اساس مطالعات متعدد علایم بیماری در ۴۰ درصد موارد زیر ۵ سال و ۷۵ درصد موارد زیر ۱۵ سال اتفاق می‌افتد (۱۶) در حالی که در تمام بیماران ما شروع علایم تقریباً بعد از ۱۴ سالگی بوده است. علت این مورد بیشتر شاید به این دلیل می‌باشد که شدت بیماری در این خانواده خفیف‌تر می‌باشد. حتی ممکن است ۵ درصد افراد مبتلا بدون علایم بالینی باشند که البته در دیگر افراد سالم این خانواده آزمایشی صورت نگرفته است (به دلیل عدم همکاری) تا بدانیم که آیا درگیری نهفته ای دارند یا نه. اگر چه بیماری به طور مساوی هر دو جنس را مبتلا می‌کند، اما بیشتر بیماران ما را جنس مؤنث تشکیل دادند (۵ نفر از ۷ نفر، ۷۱ درصد). مشابه گزارش huang که از ۸ نفر ۶ نفر جنس مذکر بودند (۱۷) و یا در گزارش Leonard ۳ مذکر و ۲ خواهر مبتلا بودند (۱۸) ولی در گزارش nathani بلعکس بوده که از یک خانواده ۳ مورد مؤنث و یک مورد مذکر مبتلا وجود داشته است (۱۹).

نتایج این مطالعات نشان دهنده آن است که بیماری آنژیوادم ارثی در هر خانواده تمایل خاصی به بروز بیشتر در یک جنس دارد که نیازمند بررسی بیشتر در این زمینه می‌باشد. اگر چه بیماری غالباً به شکل AD است

است. به طور متناوب دردهای شکمی را نیز ذکر می‌کند. تشخیص در سال ۱۳۸۹ داده شد و از آن زمان تا حال دانازول ۲۰۰ mg سه بار در هفته دریافت می‌کند. فرزند اول دختر ۲۹ ساله و فرزند پنجم پسر ۱۸ ساله که هر دو سالم هستند.

مورد پنجم: خاله بیمار ۴۷ ساله دچار تورم ناحیه صورت و اندام‌ها به شکل آنژیوادم شده است. همچنین گاهی اوقات دردهای شکمی مکرر نیز داشته است. بیمار آزمایش نداده است. بیمار مصرف دانازول به مدت ۲ سال را دارد.

مورد ششم: دایی این خانواده ۵۰ ساله که از ۱۹ سالگی دچار تورم نسبتاً شدید در ناحیه صورت و اندام‌ها شده است. دردهای شکمی مکرر داشته است. داروی دانازول جهت پیشگیری مصرف می‌کند.

مورد هفتم: پسر خاله بیمار ۲۵ ساله با علایم مکرر تورم صورت و اندام‌ها از ۱۵ سالگی می‌باشد. همچنین دردهای شکمی خفیف متناوب را ذکر می‌کند. نامبرده نیز از ۲ سال قبل دانازول ۲۰۰ میلی گرم سه بار در هفته مصرف می‌کند.

خصوصیات دموگرافیک شامل سن و جنس و نتایج آزمایشات آنها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

## بحث

اولین بار در سال ۱۸۷۶ آنژیوادم گزارش شد و بعداً در سال ۱۹۶۳ توسط پزشکان دیگری مجدداً شرح داده

جدول شماره ۱: توزیع خصوصیات دموگرافیک (سن و جنس) و آزمایشات بیماران دارای آنژیوادم ارثی

بیماران	سن-جنس	CH50 (SRID)	CH50 (اسپکتروفتومتری)	C2	C3	C4	CIINH concentration mg/dl	CIINH function
شماره ۱	۳۱-دختر	۵۶	۰	۱۵	۹۳	۴	۱۵	۱۶/۵
شماره ۲	۲۴-دختر	۱۴۴	۰	۱۱	۱۰۳	۳۴	۱۲	۳۱/۸
شماره ۳	۲۲-دختر	عدم آزمایش	عدم آزمایش	عدم آزمایش	عدم آزمایش	عدم آزمایش	عدم آزمایش	عدم آزمایش
شماره ۴	۵۷-مادر	۰	۰	۱۵	۱۴۶	۶	۳۲	۰/۵
شماره ۵	۴۷-خاله	۰	۰	۱۶	۱۰۱	۴	۱۵	۱۷
شماره ۶	۵۰-دایی	۶۱	۰	۱۳	۹۱	۵	۱۳	۱۴
شماره ۷	۲۵-دختر خاله	۷۷	۰	۱۴	۹۷	۴	۱۶	۱۵

مقادیر نرمال: C4= 15-45 mg/dl, C3=83-177 mg/L, C2=10-40 mg/L, CH50 (spectrophotometry)= 32-83 U, CH50(SRID)= 70-160 U

CIINH concentration= 12-24 mg/dl, CIINH function= >68%

CH50 (spectrophotometry)= 32-83 U, CH50(SRID)= 70-160 U

(۷۵ درصد) و در بقیه موارد به شکل موتاسیون‌های خودبه‌خودی می‌باشد، در بسیاری از گزارشات مبنی بر وجود بیماری از خانواده سالم نیز می‌باشیم و همچنین شدت علائم نیز در افراد یک خانواده دارای طیف وسیعی از خفیف تا شدید را دارا می‌باشد که بیانگر آن است که احتمالاً با توجه به نوع موتاسیون بیماری دارای شدت متفاوتی حتی در اعضای یک خانواده می‌باشد (۲۰).

در مطالعه ما نیز بیماران دارای شدت متفاوت علائم بوده‌اند علی‌رغم این که از اعضای یک خانواده بوده‌اند. درد شکم مکرر با طیف وسیع، خفیف تا شدید در اکثر بیماران ما مشابه سایر گزارشات دیده شده است که غالباً با تهوع، استفراغ و اسهال همراه می‌باشد که گاهی اوقات باعث شوک هیپولمی نیز می‌گردد (بیمار شماره ۵). متأسفانه آگاهی پرسنل بهداشتی از این بیماری کم بوده و همچنین حضور ذهن همکاران پزشک نسبت به آن نیز کم می‌باشد به طوری که اکثر بیماران ما قبل از تشخیص قطعی تحت درمان با داروهای متعدد از جمله آنتی‌هیستامین‌ها و انواع استروئیدها قرار گرفتند که هیچ‌کدام مؤثر نبوده‌اند. یکی از مشکلات این بیماری تأخیر تشخیص آن می‌باشد چنان که در اغلب بیماران ما از زمان شروع علائم تا تشخیص قطعی حدود ۱۰ سال فاصله داشته است. یکی از عواقب شدید و جدی این بیماری درگیری دستگاه گوارش به شکل دردهای شدید می‌باشد که گاهی اوقات با تشخیص شکم حاد تحت لاپاروتومی قرار می‌گیرند (بیمار شماره ۱) که البته در گزارش‌های دیگر نیز موارد مشابه و حتی عمل جراحی کیسه صفرا صورت گرفته است (۱۸). اگر چه کاهش عملکرد CIINH در ۱۵ درصد موارد آنتزیوادم ارثی روی می‌دهد، اتفاقاً تمامی بیماران ما از این نوع بوده‌اند که با کاهش C4 همراه بوده‌اند (تیپ II) اگر چه در غالب موارد کاهش سطح G13H (تیپ I) گزارش شده است (۱۸، ۱۷). بنابراین احتمالاً می‌توان پیشنهاد داد که نوع بیماری در یک خانواده در غالب

موارد مشابه یکدیگر می‌باشد. مثلاً اگر در اجداد آن‌ها کاهش عملکرد CIINH وجود داشته باشد به احتمال فراوان در صورت وقوع بیماری در فرزندان آن‌ها بیشتر کاهش عملکرد مطرح می‌باشد.

مرگ و میر ناشی از خفگی (ادم و حنجره) در حدود ۳۰ درصد از بیماران روی می‌دهد (بیمار شماره ۲) که عمدتاً به علت تشخیص نادرست و یا درمان نامناسب اتفاق می‌افتد. در بیمار شماره ۲ ما به علت قطع آندروژن (داناژول) جهت باردار شدن و مصرف ترانکسامید اسید و همچنین استفاده از HMG و کلومیفن دچار ادم شدید حنجره و خفگی شد. در زمان این اتفاق برای این بیمار داروهای ضد حساسیت (کلرفینرآمین) و استروئید (هیدروکورتیزون وریدی) مصرف کرده‌اند که سودی برای او نداشته است. متأسفانه حتی برای این بیمار علی‌رغم احساس خفگی انتوباسیون هم صورت نگرفته است. حالت خفگی در هر فردی اعم از مذکر و یا مؤنث ممکن است اتفاق بیفتد (۱۴). علائم HAE در سنین پایین‌تر سیر خوش‌خیم‌تری دارند که با افزایش سن شدت آن رو به افزایش می‌گذارند در حالی که بجز در مورد شماره ۲ که باعث مرگ او شد در بقیه موارد شدت بیماری تقریباً ثابت مانده است. غالب مرگ و میرهای گزارش شده چه در مطالعه ما و سایرین بالای ۲۰ سال اتفاق افتاده است (۱۷). گر چه بارداری می‌تواند سبب تشدید و یا بهتر شدن علائم آنتزیوادم ارثی می‌گردد اما با مراقبت مناسب و مصرف داروهای مجاز مثل TA و CIINH کانستره می‌توان دوره بارداری را به پایان رساند (۲۱، ۱۹). در بیمار ما علی‌رغم مصرف TA دچار خفگی شد و این نشان از آن دارد که این دارو از قدرت کمتری نسبت به داروهای آندروژنی و کانستره برخوردار است و به تنهایی و بدون داشتن داروهای دیگر نباید برای یک بیمار تجویز گردد. ضمن آن که در این بیمار به لحاظ عدم تشخیص مناسب ادم حنجره و عدم درمان مناسب آن تورم سبب خفگی و مرگ او شده است. خفگی ناشی از ادم حنجره در ۳ مورد از ۷

لاپاروتومی و عمل آپاندکتومی نیز وجود داشته است (۲۳) این علایم در بیماران ما وجود نداشته‌اند. در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که متأسفانه هنوز پرسنل بهداشتی از جمله پزشکان آگاهی درستی از علایم آنژیوادم ارثی و درمان مناسب آن‌ها ندارند. غالباً تورم (آنژیوادم) پوستی و مخاطی را جزء آلرژی ناشی از عوامل مختلف مثل غذا، دارو و سایر موارد می‌دانند (Misdiagnosis) و درمان‌های ضد آلرژی از جمله آنتی‌هیستامین‌ها را در درمان آن‌ها به‌ار می‌روند (mismanagement) (۲۲).

مورد بیماری آنژیوادم ارثی در یک فامیل (همگی مذکر) قبل از آن‌که تشخیص قطعی داده شوند گزارش شده است (۲۲). مواردی از درگیری کلیوی مثل گلومرولونفریت مزانژیو کاپیلاری در بیماری آنژیوادم ارثی گزارش شده است (۲۲)، که بیماران ما در این زمینه مشکلی وجود نداشته است. در گزارشی تورم و دردهای مکرر در مفاصل مختلف از جمله مچ دست‌ها و زانوها و مچ پا در بیمار دارای آنژیوادم ارثی (تپ II) گزارش شده است. در این بیماری درد شکم مکرر و حتی یکبار سابقه

## References

- Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1888; 95:362-7
- Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*. Feb 2009; 15(2): 69-78
- Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 239-45.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1153-8.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94: 498-503.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol*. 2000; 20: 477-85.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. Sep 4 2008; 359(10): 1027-36
- Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema? *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 221-7.
- Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 213-214.
- Zahedi K, Prada AE, Davis AE. Structure and regulation of the C1 inhibitor gene. *Behring Inst Mitt* 1993; 93: 115-9.
- Zuraw B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ecallantide. *Nat Rev Drug Discov*. Mar 2010; 9(3): 189-90
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán 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.
- Lumry WR, et al. Results from FAST-3: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks. *American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology Meeting*. March 22, 2011; Abstract L2.
- Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Storti E.

- 
- Clinical problems in the C1-inhibitor deficient patient. *Behring Inst Mitt* 1993; 93: 306-12.
15. Quincke HI. Uber akutes umschriebenes Hautodem. *Monatsh Prakt Dermatol.* 1882; 1: 129-131.
16. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* Mar 2006; 119(3): 267-74.
17. Huang YT, Lin YZ, Wu HL, Chiu TF, Lee KM, Tsai HY, et al. Hereditary Angioedema: A Family Study. *ASIAN Pacific Journal of Allergy and immunology* 2005; 23: 227-233.
18. Weinstock LB, Kothari T, Sharma RN, Rosenfeld SI. Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterology* 1987; 93: 1116-8.
19. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274: 381-4.
20. Kalma'r L, Hegedu's T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. HAE db a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat.* 2005; 25: 1-5.
21. Gower RG, Busse PJ, Aygo'ren-Pu'rsu'n E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal* 2011; 4:S9-S21.
22. Choy D, Ho A, Chan JKW, Lai CKW, Li E, Leung R. Hereditary angioedema in a Chinese family. *HKMJ* 1997; 3: 436-8.
23. Adhikesavan LG, Oleniginski, TP. Hereditary Angioedema in a Family Presenting As Transient Periarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 2008; 14(5): 289-291.
- Archive of SID