

# Življenje ogrožajoči angioedem po zaviralcu angiotenzinove konvertaze – Prikaz dveh primerov

Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor – Two case reports

Erik Rupnik,<sup>1</sup> Stojan Kariž,<sup>1</sup> Črtomir Igljič,<sup>1</sup> Mihaela Zidarn,<sup>2</sup> Mitja Košnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

<sup>2</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

## Korespondenca/ Correspondence:

Erik Rupnik,  
e: erik.rupnik@gmail.com

## Ključne besede:

izolirani angioedem;  
zaviralci angiotenzinove konvertaze; bradikinin; ikatibant; težavna intubacija

## Key words:

isolated angioedema;  
angiotensin converting enzyme inhibitors;  
bradykinin; icatibant;  
difficult intubation

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestnik 2015;  
84: 866–70

Prispelo: 7. apr. 2015,  
Sprejeto: 27. jul. 2015

## Izvleček

**Izhodišča:** Angioedem je redek, a lahko zelo resen zaplet jemanja zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACEI). Vzrok za angioedem zaradi ACEI je kopičenje bradikinina, kajti angiotenzinova konvertaza je ključni encim za njegovo razgradnjo.

**Opis primerov:** V prispevku sta prikazana primera bolnikov z življenje ogrožajočim angioedemom dihalnih poti zaradi jemanja ACEI. Oba bolnika sta pred tem že imela epizode angioedemov jezika. Angioedem se ni ublažil niti po injekciji adrenalina. Pri obeh bolnikih je bila intubacija težavna.

**Zaključek:** V akutni fazi angioedema zaradi ACEI je potrebna skrb za zaščito dihalne poti. Zaviralci bradikininskih receptorjev skrajšajo trajanje epizode, dolgoročno pa je nujno trajno prenehanje jemanja ACEI.

## Abstract

**Background:** Angioedema is a rare but potentially very serious complication of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). ACEI induced angioedema is due to the accumulation of bradykinin, because angiotensin converting enzyme is the key enzyme for bradykinin degradation.

**Case reports:** We present two patients with life-threatening airway angioedema while taking ACEI. Both patients had already had episodes of angioedema of the tongue. Angioedema failed to respond to adrenaline. In both patients intubation was difficult.

**Conclusion:** In the acute phase of angioedema due to ACEI it is necessary to protect the airways. Bradykinin receptor inhibitors shorten the duration of episodes of angioedema. In the long term, it is essential to permanently avoid ACEI.

## Uvod

Angioedem je prehodno omejena nevtisljiva oteklina kože, podkožja ali sluznice, ki je posledica povečane prepustnosti drobnih žil v podkožju ali sluznicah.<sup>1</sup> Najpogosteje se pojavi na ustnicah, jeziku, v žrelu, na vratu in okoli oči.

Nastane lahko zaradi preobčutljivostne reakcije in sproščanja histamina ter drugih mediatorjev iz mastocitov in bazofilcev.<sup>2</sup> V tem primeru otekanje ponavadi spremljajo srbenje in urtikarija ali celo anafilaksija. Pogost je angioedem v sklopu kronične spontane urtikarije, pri kateri se mastociti aktivirajo zaradi avtoproteiteles. Angioedem v sklopu spontane urtikarije ne prizadane grla, medtem ko se pri angioedemu v sklo-

pu anafilaksije to lahko zgodi. Angioedem, ki nastane zaradi aktiviranja mastocitov (histaminski angioedem), se dobro odzove na antihistaminike, sploh pa na adrenalin.

Kadar razen edema ni drugih sprememb na koži, govorimo o izoliranem angioedemu. Ta je večkrat posledica kopičenja bradikinina, ki preko bradikininskih receptorjev povzroča vazodilatacijo in povečano prepustnost žilja.<sup>2</sup> Med bradikininske angioedeme uvrščamo idiopatski bradikininski angioedem, angioedem zaradi pomanjkanja inhibitorja prve komponente komplemента (C1 inh) in angioedem zaradi jemanja zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACEI). Angiotenzinova konvertaza

je ključni encim za razgradnjo bradikinina, zato zaviranje njene aktivnosti poveča plazemsko koncentracijo bradikinina. ACEI torej olajšajo nastanek angioedema pri stanjih, pri katerih se poveča tvorba bradikinina, na primer po poškodbi tkiva. Bradikininski angioedem se slabo odzove na adrenalin, antihistaminike in glukokortikoide. Čeprav do angioedema pride le pri 0,2–0,7 % bolnikov, ki prejemajo ACEI,<sup>3,4</sup> so ta zdravila zaradi vse širše uporabe eden pogostejših razlogov za nastanek izoliranega angioedema. Poročajo, da je približno 30 % vseh angioedemov, obravnavanih v urgentnih ambulantah, povezanih z jemanjem ACEI.<sup>5</sup> Potek bolezni je večinoma ugoden in oteklina mine sama od sebe v 24–48 urah. Redkeje, pri 10–15 % bolnikov, lahko nabrekanje mehkih tkiv zgornjih dihal povzroči zaporo dihalne poti.<sup>6,7</sup>

V prispevku opisujemo dva primera življenjske ogrožajočega angioedema po jemanju ACEI.

## Prikaz prvega primera

58-letni moški se je zjutraj zbudil z močno oteklino jezika, zaradi česar je vse težje dihal. Nekaj podobnega se mu je v zadnje pol leta zgodilo že dvakrat, a v blažji obliki in je minilo samo od sebe v nekaj urah. Sprožilnega vzroka otekanja ni prepoznal. Sicer se je zdravil zaradi arterijske hipertenzije in depresije. Pogosto je čezmerno užival alkohol. Redno je jemal acetil salicilno kislino, bisoprolol, perindopril, amlodipin, indapamid in bupropion.

Zaradi opisanih težav je šel v ambulanto osebnega zdravnika. Ta je ugotovil močno otečen jezik, medtem ko na koži ni bilo vidnih sprememb. Dihanje nad pljuči je bilo normalno slišno, obtočila so bila stabilna. Prejel je hidrokortizon 500 mg in klemastin 4 mg intravensko ter nato še adrenalin dvakrat 0,5 mg v mišico. Kljub zdravljenju se je stanje slabšalo. Zaradi oteklega jezika, ki je zapadal nazaj in ožal dihalno pot, je bolnik vse težje dihal, pojavilo se je hudo dušenje. Zdravnik je po neuspešnem poskusu intubacije za vzpostavitev dihalne poti uporabil supraglotični pripomoček I-gel (Intersurgical Co., UK). Bolnika so sprejeli v intenzivno enoto področne bolnišnice. Razen oteklina

jezika ob pregledu ni bilo posebnosti, prav tako ni bilo večjih odstopanj v izvidih opravljenih laboratorijskih preiskav. Koncentracija triptaze v serumu je bila 3,59 µg/l, kar je normalna vrednost. Sediran in mehansko predihavan je bil 48 ur, ko je oteklina jezika uplahnila in je bil I-gel odstranjen. Najprej je bil brez težav, proti večeru pa so se začeli kazati znaki alkoholnega odtegnitvenega sindroma – postal je zmeden, močno agitiran, tahikarden in tahipnoičen. Dihal je z naporom, ob hitrih in globokih vdihih je bilo slišati zvok, podoben smrčanju. Zaradi potrebe po uporabi sedativov je bil bolnik intubiran z orotrahealnim tubusom, ki je bil nato čez tri dni uspešno odstranjen. Ob intubaciji je bila vidna še blaga oteklina jezika in zožan prostor med korenomo jezika in zadnjo steno žrela, v grlu pa ni bilo posebnosti. Zaradi pljučnice, povzročene z *E. coli* in *H. influenzae*, je prejemal levofloksacin. Na oddelku so ponoči opazili, da zelo smrči in ima občasne prekinitve dihanja. Svojci so za ta pojav že vedeli, saj so to tudi doma opazili že vsaj deset let. Zaradi tega je bil bolnik po odpustu napoten v ambulanto za ugotavljanje motenj dihanja v spanju, kjer so potrdili sindrom obstruktivne nočne apneje ob normalnem indeksu telesne mase in mu predpisali aparat CPAP. Ob odpustu iz bolnišnice je bolnik prejel navodilo, da ne sme jemati zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze, kar je bilo zabeleženo tudi v obvestilu osebnemu zdravniku. Do časa pisanja prispevka 6 mesecev po dogodku in opustitvi ACEI se angioedem ni ponovil.

## Prikaz drugega primera

79-letno žensko z arterijsko hipertenzijo, hiperholesterolemijo in osteoporozo so sprejeli na oddelk za otorinolaringologijo zaradi otekanja jezika. Nekaj mesecev pred tem so ji ugotovili primarni hiperparatiroidizem, akromegalijo, adenom hipofize in tumor v področju desnega ovarija, ki še ni bil dokončno opredeljen. Pred letom dni se je že zdravila v bolnišnici zaradi angioedema. Takrat se je zjutraj zbudila z otečenim jezikom, otekla je bila tudi v vrat in okoli oči. Po intravenskem dajanju metilprednizolona 40 mg in klemastina 2 mg so oteklina

splahnele. Vzrok otekanja ni bil pojasnjen, domnevali so, da gre za reakcijo na predpisana zdravila. Pred dogodkom je že nekaj let redno jemala fozinopril in risendronat, v zadnjem tednu pa na novo rosuvastatin namesto atorvastatina. Bolnici je bila svetovana opustitev fozinoprila in zamenjava rosuvastatina spet z atorvastatinom. Izrecnega opozorila, da so odsvetovana vsa zdravila iz skupine ACEI, ni prejela. Osebni zdravnik je kasneje za zdravljenje arterijske hipertenzije predpisal nifedipin in ob zadnjem obisku pred tremi meseci perindopril, tako da je bila zadnja redna terapija nifedipin, perindopril, atorvastatin in risendronat.

Ob sprejemu v bolnišnico v laboratorijskih izvidih ni bilo odstopanj od referenčnih vrednosti, serumska koncentracija C-reaktivnega proteina je bila 0,5 mg/l, triptaze 8,85 µg/l in TSH 2,44 mIU/l. Prejela je klemastin 2 mg in metilprednizolon 1 g intravensko, a se je stanje v naslednjih 6 urah še poslabšalo. Jezik je močno nabrekli, molel je iz ust, bolnica ni mogla več govoriti in vse težje je dihala. Zaradi ogrožene dihalne poti so jo premestili v intenzivno enoto. Intubacija je bila zelo težavna. Izkušena anesteziologinja v treh poskusih z laringoskopom zaradi otečenega jezika ni uspela prikazati vhoda v grlo, zato je nato endotrahealno cevko, sicer tudi po klasični metodi, uspešno vstavil sodelavec specialist otorinolaringolog. Ta ob intubaciji poleg otekline jezika in mehkih tkiv v žrelu ni opazil bolezenskih sprememb nižje v predelu grla. Med posegom je zaradi hipoksemije prišlo do bradikardije z odsotnostjo pulzov. Po takojšnjem uspešnem oživiljanju so nato bolnico mehansko predihavali 20 dni. Dolgotrajna podpora dihanju je bila potrebna zaradi obojestranske mešane bakterijske pljučnice, povzročene z *E. coli*, *S. aureus* in *Enterobacter species*, ki so jo uspešno zdravili s trimetoprim/sulfametoksazolom. Zaradi podaljšanega odvajanja od ventilatorja je bila 9. dan napravljena kirurška traheostomija. Po prenehanju mehanskega predihavanja so bolnico premestili na oddelek. Ob odpustu domov je bila povsem rehabilitirana in brez vsakršnih posledic. Leto dni po dogodku in opustitvi ACEI se angioedem ni ponovil.

## Razpravljanje

Predstavili smo primera bolnikov z življenje ogrožajočim zapletom zdravljenja z ACEI, ki smo ju v obdobju enega leta obravnavali v področni bolnišnici. Oba sta pred tem že imela epizode angioedema jezika, vendar sta še naprej prejela ACEI. Največkrat bolnik in zdravnik ne posumita takoj, da je vzrok težav ACEI. Angioedemi se namreč začnejo pojavljati šele več tednov, mesecev ali celo let po začetku jemanja ACEI, prav tako pa ima bolnik težave le občasno, čeprav zdravilo redno prejema.<sup>8</sup> Naš bolnik je pred opisanim dogodkom jemal različne ACEI že približno 6 let, bolnica pa nazadnje nepretrgoma 3 mesece.

Angioedem ob prejetju ACEI je posledica delovanja bradikinina na receptorje B<sub>2</sub>, preko katerih povzroča vazodilatacijo in poveča prepustnost žilja. Poleg angiotenzinove konvertaze (ACE), ki je ključni encim za razgradnjo bradikinina, k razgradnji bradikinina sicer prispevajo še druge peptidaze, na primer aminopeptidaza P, karboksipeptidaza N, nevtralna endopeptidaza, dipeptidil peptidaza IV, enkefalinaza oziroma neprilizin, vendar so ti encimi manj učinkoviti od ACE.<sup>9</sup> Opazili so, da se verjetnost pojavljanja angioedema poveča pri bolnikih z diabetesom, kadar ACEI dodamo še zaviralce dipeptidil peptidaze IV.<sup>10</sup>

Ni še povsem jasno, zakaj so zgolj nekateri ljudje nagnjeni k nastanku angioedema ob jemanju ACEI. Domnevajo, da je nagnjenost deloma genetsko pogojena oziroma povezana s polimorfnimi različicami v genih, ki uravnavajo aktivnost aminopeptidaz.<sup>11</sup> K angioedemu bi lahko prispevala tudi substanca P, ki jo razgrajujejo isti encimi, ki razgrajujejo tudi bradikinin.<sup>9</sup>

Angioedem zaradi ACEI je pogostejši pri ženskah. Epizode otekanja se raje pojavijo v času menstruacije, med nosečnostjo, prejetjem hormonske kontracepcije ali hormonske nadomestne terapije. Vsa ta stanja namreč povečujejo nastajanje bradikinina. Še petkrat večja pa je prevalenca neprenašanja ACEI pri afroameričanih. Dejavniki tveganja za nastanek anigoedema po ACEI so še angioedem katere koli etiologije v preteklosti, preobčutljivostna reakcija na zdra-

vila v preteklosti, starost nad 65 let, kajenje, debelost, sindrom obstruktivne apneje v spanju in imunosupresivno zdravljenje po presaditvi srca ali ledvice.<sup>12</sup>

Epizode otekanj pogosto nastanejo navidezno spontano, dostikrat sredi noči. Otekanje namreč lahko sproži tkivna poškodba, tudi tako majhna, kot nastane pri vibriranju mehkega neba med smrčanjem, okužba dihal, zatekanje želodčne kisline ali vdihavanje dražljivih plinov. Angioedem se lahko pojavi po zobozdravniškem posegu, po injekciji lokalnega anestetika ter po poškodbi ali operaciji v predelu zgornjih dihalnih poti. Tudi prejetje zaviralcev ciklooksigenaze ali aktivatorjev mastocitov (opiatni analgetiki, mišični relaksanti, vankomicin) je lahko sprožilni dejavnik angioedemov pri teh bolnikih.<sup>13,14</sup> Pri našem bolniku so bili dejavniki tveganja za nastanek angioedema prejetje acetil salicilne kisline, kajenje in sindrom obstruktivne apneje v spanju, pri bolnici pa ženski spol, starost in spremenjene anatomske razmere v predelu zgornjih dihal zaradi akromegalije. Oba sta blažje oblike angioedema že imela v preteklosti. Pri bolnici bi v anamnestičnem primeru sicer lahko šlo za preobčutljivostno reakcijo, saj je edem minil v nekaj urah po prejemu antihistaminika in glukokortikoida. V obeh opisanih primerih smo zdravili tudi okužbo dihal, ki pa je bila bolj verjetno posledica kot pa sprožitelj zapleta.

Večinoma se edem pojavi v predelu ustnic, jezika in žrela, manj pogosto v grlu, na licih in okoli oči. Pri nekaj odstotkih bolnikov edem zajame sluznico prebavil in se kaže s hudimi bolečinami v trebuhu, ki lahko posnemajo akutni abdomen.<sup>15,16</sup> Značilno je, da angioedema po ACEI ne spremlja urtikarija. Edem se običajno razvije počasi v 4–6 urah, je le nekoliko moteč, bolnikov ne ogroža ter po 24–48 urah spontano izzveni. Pri 10–15 % primerov angioedema po ACEI pa je zaradi nabrekanja mehkih tkiv oteženo dihanje,<sup>6,7</sup> ki zahteva opazovanje v intenzivni enoti oziroma takojšnje zavarovanje dihalnih poti z vstavitvijo trahealne cevke. Opisanih je celo nekaj smrtnih primerov.<sup>17</sup>

Za diagnozo angioedema po ACEI nimamo na voljo nobenega specifičnega testa in jo postavimo na podlagi anamneze, klinične

slike ter z izključitvijo drugih vzrokov. Pri bolnikih z angioedemom z natančnim pregledom okoliščin skušamo najprej ugotoviti morebitno preobčutljivostno reakcijo na hrano, zdravila ali drug alergen. Izključimo okužbo, in iščemo sistemske vezivnotkivne bolezni. Kot presejalni test za prirojeno ali pridobljeno pomanjkanje C1 inh izmerimo četrto komponento komplemента. Če je ta znižana, diagnozo potrdimo z merjenjem koncentracije ali aktivnosti C1 inh.<sup>8,9</sup>

Zdravljenje je simptomatsko. Angioedem ponavadi traja 24–48 ur in nato spontano izzveni. Čeprav bolniki, ki gredo zaradi epizode angioedema k zdravniku, običajno dobijo antihistaminik in glukokortikoid, ali celo adrenalin, ni nobene raziskave, ki bi pokazala, da ta zdravila ublažijo ali skrajšajo epizodo otekanja. Tudi pri našem bolniku se je izkazalo, da adrenalin ni preprečil zapore dihalnih poti. V stanjih, ko otekanje začne ovirati dihanje, bolnika opazujemo v monitorirani enoti in po potrebi dihalno pot zavarujemo z endotrahealno cevko ali drugim pripomočkom. Za intubacijo se moramo odločiti dovolj zgodaj, kajti ta je praviloma težavna, kar smo doživeli tudi v obeh opisanih primerih. V primerih težjega otekanja je verjetno na mestu zdravljenje z zaviralcem bradikininskih receptorjev ikatibantom. Ikatibant je zaenkrat registriran le za zdravljenje angioedema zaradi pomanjkanja C1 inh, vendar se kopičijo dokazi, da je učinkovit tudi pri angioedemu po ACEI. V nedavno objavljeni randomizirani raziskavi je pri bolnikih, ki so dobili ikatibant, angioedem izzvenel v povprečju v 8 urah, če so pa dobili antihistaminik in glukokortikoid, je do umiritve simptomov poteklo prek 27 ur.<sup>18</sup> Za preprečitev ponovitve je najpomembnejše, da bolnik ne prejema več nobenega zdravila iz skupine ACEI.<sup>19</sup> Zaviralce angiotenzinskih receptorjev lahko prejemajo, a se manj priporočajo.<sup>7,20,21</sup>

## Zaključek

Težkih angioedemov zaradi prejetja ACEI je verjetno več, kot jih prepoznamo. Samo v eni od slovenskih splošnih bolnišnic smo v letu dni obravnavali dva taka primera. Ob pojavu izoliranega angioedema mo-

ramo kljub odsotnosti časovne povezanosti pomisliti na možnost zapleta jemanja ACEI in zdravila iz te skupine ukiniti. Pomembno je, da poleg natančnih pojasnil, ki jih

damo bolniku, navodilo o neješanju ACEI jasno zabeležimo tudi v obvestilo osebnemu zdravniku in v drugo medicinsko dokumentacijo.

## Literatura

- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 373–88.
- Sher J, Davis-Lorton M. Angioedema with normal laboratory values: the next step. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 563–70.
- Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 103–11.
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008; 51: 1624–30.
- Stauber T, Confino-Cohen R, Goldberg A. Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: characteristics and risk factors. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28: 54–8.
- Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest.* 2004; 126: 400–4.
- Al-Khudari S, Loochtan MJ, Peterson E, Yaremachuk KL. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 2011; 121: 2327–34.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ.* 2006; 175: 1065–70.
- Campo P, Fernandez TD, Cantoc G, Mayorgaa C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 337–44.
- Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension.* 2009; 54: 516–23.
- Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FW, de Boer A, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2013; 14: 249–60.
- Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 50–61.
- Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo CA, Wong JT. Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 88–92.
- Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anesth* 2006; 53: 994–1003.
- Smet BS, De Kock I, De Backer AI, Verstraete K. Angioedema of the small bowel caused by angiotensin converting enzyme inhibitor. *JBR-BTR* 2013; 96: 41.
- Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, MacDermott RP. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 254–7.
- Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sc* 2001; 46: 1239–43.
- Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015; 372: 418–25.
- Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 232–3.
- Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 12: 263–77.
- Malde P, Regalado D, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 57–63.