

## TREND POVEĆANE INCIDENCIJE ANGIOEDEMA BEZ URTIKARIJE - KLINIČKE OSOBITOSTI

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i MARTINA JANŽEKOVIĆ<sup>1</sup>

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb i <sup>1</sup>Lječilište Topusko, Topusko, Hrvatska*

Angioedem (AE) bez urtikarije je bezbolni i ograničeni otok subkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva koji nastaje brzo, u epizodama od nekoliko do više sati u obliku blijedih „jastučića“ u koži, mukoznom tkivu lica, usana, usne šupljine, ždrijela, larinksa i genitalija ali može zahvatiti i sluznicu gastrointestinalnog trakta. U kliničkoj praksi najčešće se angioedemu pripisuje alergijska etiologija što može biti pogrešno a standardna antialergijska terapija neučinkovita. AE se klasificiraju prema uzročnim medijatorima u bradikininске (hereditarni, stečeni, izazvan ACE inhibitorima), histaminske (alergijske) i AE posredovane mješavinom medijatora (pseudoalergijske reakcija na NSAID). Postoji i idiopatski AE čija je etiologija nepoznata. Incidencija AE je povećana pa je to najčešći razlog hospitalizacije od svih alergijskih bolesti. Incidencija angioedema posredovanog inhibitorima konvertaze angiotenzina I (ACEi) iznosi 0,1-0,7% i taj se oblik AE još nedovoljno često prepoznaje. Dijagnoza AE temelji se na anamnezi (hereditarni, pojava nakon 4. dekade života, ekspozicija alergenima, uzimanju ACEi) te na laboratorijskim nalazima serumskog C1Inh ili njegove funkcije. Kod tipa 1 HAE i razina C1Inh i njegova funkcionalna sposobnost je manja od 50%, a kod tipa 2 HAE razina C1Inh je uredna, a funkcionalna sposobnost slaba. Angioedem posredovan ACEi dokazuje se pojavom AE kod terapije, a regresijom nakon izostavljanja lijeka. Teške atake AE liječe se koncentratom C1Inh te ikatibantom, selektivnim blokatorom bradikininских receptora B2. Profilaksa se provodi atenuiranim androgenima (danazol, stanazolol, oksandrolon) ili fibrinolitikima.

**Ključne riječi:** angioedem, bradikinin, urtikarija, ACEi, C1Inh

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.  
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KB Sveti Duh  
Sv. Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

### UVOD

Angioedem (AE) je bezbolni i ograničeni otok subkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva. Nastaje brzo, u epizodama od nekoliko do više sati, najčešće je asimetričan i neovisan o utjecaju gravitacije. Posljedica je ekstravazacije tekućine kroz povećano propusne krvne žile što je posredovano vazoaktivnim medijatorima. Javlja se u obliku blijedih „jastučića“ u koži, mukoznom tkivu lica, usana, usne šupljine, ždrijela, larinksa i genitalija, ali može zahvatiti i sluznicu gastrointestinalnog trakta. Nakon rezolucije AE ne ostavlja posljedice u zahvaćenom tkivu, ali akutne epizode mogu biti potencijalno opasne ako su lokalizirane na glasnica i jeziku.

### EPIDEMIOLOGIJA

Brojne studije navode da je incidencija angioedema posredovanog inhibitorima konvertaze angiotenzina I (ACEi) 0,1-0,7 % (prema nekim autorima i do 6%) (1). Porast primjene ACEi povezuje se s većom prevalencijom AE u jedinicama hitnog prijma (2). Smatra se da tom tipu pripada 20-40% svih nehereditarnih AE koji se tretiraju u hitnom prijmu, a da bi zbog česte neprepoznatosti tog problema realne brojke mogle biti i veće (3-5). U jednoj šestogodišnjoj studiji nađeno je da je 60% svih AE koji su zahtijevali hospitalizaciju, a lokalizirani su na usnama i jeziku, uzrokovano ACEi (6). ACEi su vodeći uzrok AE posredovanih lijekovima (7,8).

## MEHANIZAM NASTANKA ANGIOEDEMA

Prema uzročnim medijatorima, AE se mogu klasificirati u tri skupine: 1) bradikininiski angioedemi, 2) histaminski angioedemi i 3) AE posredovani mješavinom medijatora u pseudoalergijskoj reakciji. Osim navedenih, može se razlikovati i skupina idiopatskih angioedema patogenetski mehanizam kojih nije jasan (tablica 1).

tori glatkih mišića te povećavaju propusnost krvnih žila. Bradikinin djeluje na B1 receptore (javljaju se kao rezultat ozljede tkiva) za koje se pretpostavlja da imaju ulogu u kroničnoj boli, te u upalnim procesima (9). B2 receptori su konstitutivno izraženi i sudjeluju u vazodilatacijskoj ulozi bradikinina (10). Kinini također aktiviraju enzim fosfolipazu koja povećano otpušta arahidonsku kiselinu iz membrana stanica nakon čega arahidonska kiselina postaje

Tablica 1.

### Klasifikacija angioedema

Tip AE	Hereditarni	Stečeni	Izazvan lijekovima	Alergijski	Pseudoalergijski	Idiopatski
Uzroci	mutacija gena za C1-INH	teške i/ili kronične bolesti	ACE inhibitori	alergen	NSAID i drugi lijekovi	nepoznati
Medijatori	br a d	i k i	n i n	histamin	razni	nepoznat

Nakupljanje tekućine u tkivu posljedica je stimulacije receptora na endotelnim stanicama kapilara i venula, što dovodi do njihove dilatacije i povećane propusnosti, te izlaska plazme u okolno tkivo. Razlikovanje AE na temelju uzročnih medijatora važno je zbog terapijskih odabira.

### Kininsko-kalikeinski sustav

Kininsko-kalikeinski sustav je slabo definirana skupina velikih i malih proteina uz skupinu enzima u krvi, koji sudjeluju u upalama, kontroli krvnog tlaka, koagulaciji krvi i prijenosu boli. Kinini su skupina bioloških izrazito aktivnih polipeptida sastavljenih od 9 do 11 aminokiselina. Nastaju iz plazmatskog, inertnog proteina kininogena djelovanjem serumskih ili tkivnih enzima, nazvanih kalikreinima. Kalikreini nastaju djelovanjem koagulacijskog faktora XIIa na aktivaciju prekalikreina (sl.

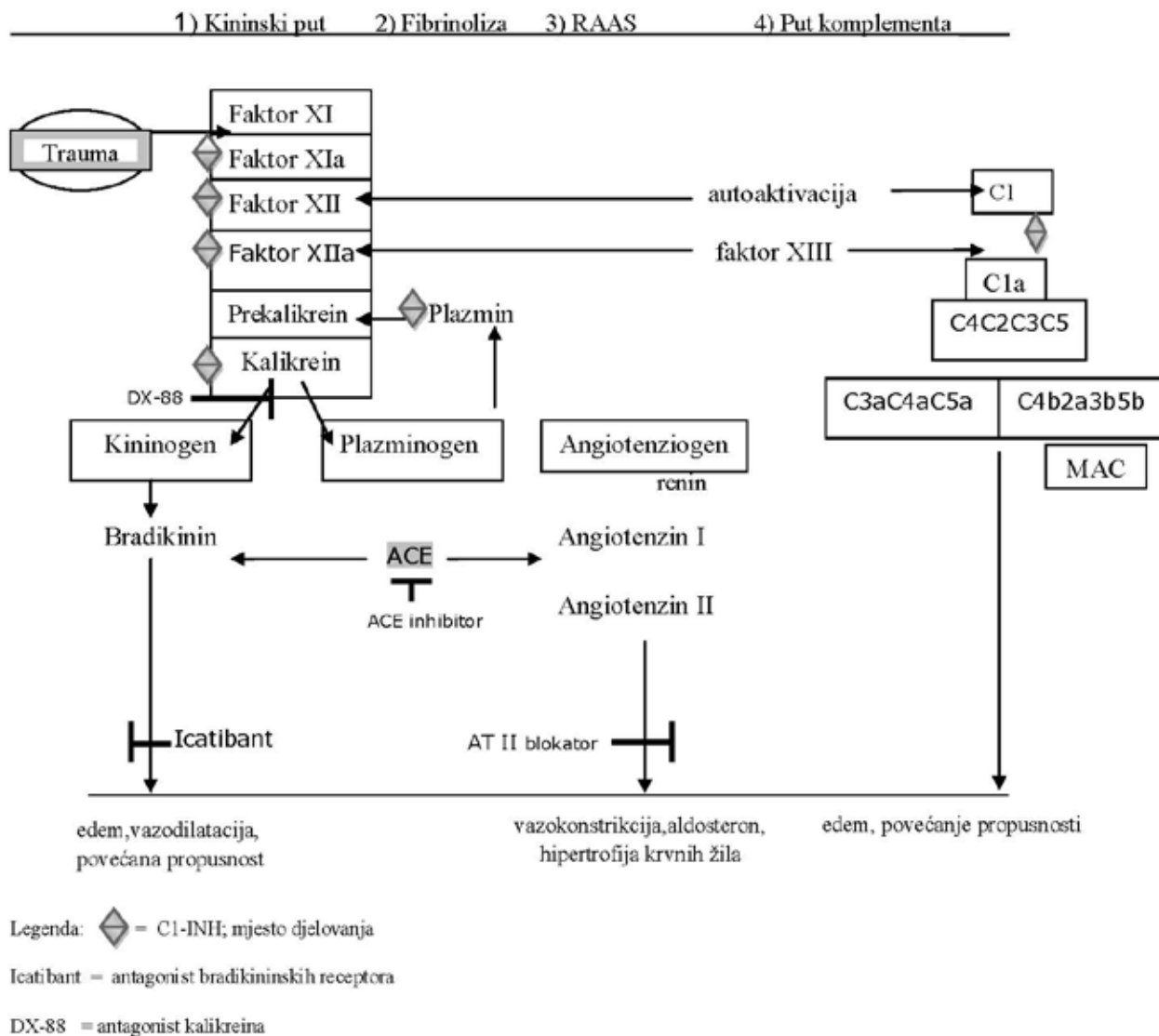
supstrat za stvaranje prostaglandina E2 (PGE2). U razgradnji bradikinina sudjeluju 3 kinaze: angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE), aminopeptidaza p (APP) i karboksipeptidaza N (CPN) koji ga cijepaju na mjestima 7-8, 1-2, 8-9 (11,12). Uloga kininsko-kalikeinskog sustava u bolestima nije potpuno jasna i zbog povezanosti s upalnim stanjima i patogenezom visokog krvnog tlaka intenzivno se istražuje.

Otpuštanje bradikinina je fiziološki regulirano s više inhibitora. C1 inhibitor je najvažniji fiziološki inhibitor plazmatskog kalikreina, faktora XIa, faktora XIIa, proteaza u fibrinolizi i proteina komplemnog puta, što ga čini regulatorom tih međusobno povezanih proinflamacijskih putova (sl. 2). Deficitom C1- INH, kalikreinu iz plazme je „dozvoljeno“ da se aktivira što vodi produkciji bradikinina. Drugi važan inhibitor medijatora krvi je ACE (Angiotensin Converting Enzyme), aktivator angiotenzina. Inhibicija njegove aktivnosti, npr. u terapiji hipertenzije, dovodi do smanjene konverzije angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II. Paralelno s učinkom na RAAS (Renin-Angiotenzin-Aldosteron Sustav) očituje se učinak na smanjenje degradacije bradikinina. Veće koncentracije bradikinina u nekih osoba dovode do simptoma suhog kašlja, dok se u drugih javljaju bradikininiski angioedemi, potencijalno opasni, lokalizirani otoci regije glave i vrata. Prema nekim autorima povoljan učinak ACE inhibitora na arterijsku hipertenziju, ventrikularni remodeling nakon infarkta miokarda i dijabetičku nefropatiju posljedica su njihovog učinka na kininsko-kalikeinski sustav. Kada je zbog djelovanja ACEi povećana razina bradikinina u krvi, uključuju se paralelni metabolički putovi koji tu razinu pomalo smanjuju. Jedan od enzima u tim putevima je aminopeptidaza P. Osobe koje



Sl. 1. Stvaranje bradikinina u kininsko-kalikeinskom sustavu

1). Važni kinini kao bradikinin (peptid od 9 aminokiselina) i kalidin poznati su proupalni medijatori jer djeluju kao lokalni vazodilatatori, bronhokonstrik-



Sl. 2. Zahvatna mjesta inhibitornog djelovanja C1-INH i ACE u međusobno povezanim proinflamatornim putovima: 1) kalikreinsko- kininskog sustava, 2) fibrinolize, 3) RAAS i 4) sustava komplementa

imaju genetske defekte u tom metabolizmu nositelji su rizika razvoja neželjenih edema kada se razina bradikinina djelovanjem ACEi poveća. To potvrđuje nalaz niže koncentracije aminopeptidaze P u bolesnika s angioedemom i terapijom ACEi.

### KLINIČKE KARAKTERISTIKE BRADIKININSKIH ANGIOEDEMA

Angioedemi koji se razvijaju postupno, tijekom cijelog dana ili možda dana i po, a koji i regrediraju prolongirano, tijekom 2 ili čak 4 dana, suspekti su na bradikininsku etiologiju. Veza između nastalih

simptoma i mogućeg uzroka nije uvijek očita kao npr. kod angioedema izazvanih ACE inhibitorima koji se mogu pojaviti tek tjedan dana nakon uvođenja lijeka ili tek nakon povećanja doze, a nekad i tek nakon više godina liječenja. Slično je s hereditarnim angioedemima kada je negativna obiteljska anamneza. Kod bradikininskih AE tipičan je slab učinak terapije antihistaminicima, kortikosteroidima i adrenalinom.

Među bradikininskim angioedemima treba razlikovati tri etiološke skupine: 1) hereditarni AE, 2) stečeni bradikininski AE i 3) bradikininski AE induciran lijekovima.

Tablica 2

Čimbenici povišenog rizika za nastanak angioedema posredovanog ACEi

Stupanj rizika	Bolesnici	Referenca
3-4 x	pripadnici crnačke rase	18
4 x	bolesnici s osipom u anamnezi	18
1,5 x	bolesnici stariji od 65 godina	18
oko 2 x	bolesnici sa sezonskim alergijama	18
14 x	u bolesnika tijekom prvog tjedna terapije ACEi	18
50% više	ženski spol	33
24x	bolesnici s kardijalnim transplantatom, imunosupresija	34
5x	bolesnici s transplantiranim bubregom	34
	pušači	32
	bolesnici s idiopatskim angioedemom	
	alergija na plodove mora	

### Hereditarni angioedem

Hereditarni angioedem (HAE) posljedica je nasljednih defekata gena koji kodiraju C1-inhibitor ili druge proteine u kininskom putu kao npr. aminopeptidazu P. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se AE dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti, kada se atake u trajanju 2-4 dana javljaju nakon trauma, infekcija, emocionalnih stresova i zubarskih intervencija a intenzitet se povećava menstruacijama i ovulacijama. HAE se često viđaju u više članova obitelji koji autosomno dominantno nasljeđuju mutacije gena za C1-inhibitor. Frekvencija javljanja edema varira pa se u trećina bolesnika javlja više od 12 epizoda godišnje, 40% bolesnika ima od 6 do 11 epizoda u godini, a trećina bolesnika doživi manje epizoda ili čak nemaju simptome. U najvećeg broja bolesnika (70-80%) javljaju se abdominalni grčevi, a uz to i mučnina, povraćanje i proljev. Nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze pa su zabilježene i nepotrebne kirurške intervencije. Ataku otoka larinksa imalo je 50% bolesnika barem jedamput u životu. Laringealni edem može brzo, tijekom manje od 4 sata, progredirati do potpune laringealne opstrukcije koja može biti fatalna.

Zbog potreba dijagnostičkog postupka važno je razlikovati tri oblika poremećaja funkcije i sinteze C1 inhibitora: 1) niska koncentracija serumskog C1-inhibitora, 2) C1-inhibitor u serumu je normalan, a njegova je funkcija poremećena, 3) estrogenski, nasljedni HAE, gdje je koncentracija C1-inhibitora normalna, mutacija gena pogađa aktivnost faktora XII, a u mehanizam nastanka edema uključeni su

aminopeptidaza P i ACE zbog kojih se razina bradikinina ne smanjuje.

### Stečeni bradikininski angioedem

Teške bolesti u starijih osoba, kao npr. neoplazme B stanica, autoimune bolesti te druge bolesti u kojima dolazi do deficita C1 inhibitora ili poremećaja njegove funkcije mogu dovesti i do pojave angioedema. Najčešći uzrok je abnormalna produkcija različitih autoantitijela.

### Angioedem izazvan ACE inhibitorima

Za razliku od AE uzrokovanih histaminom, angioedemi izazvani inhibitorima ACE(AIIA) obično dolaze izolirano, bez urtikarija i/ili svrbeža, nerijetko uz lokalnu bol, osjetljivost i nelagodu. Najčešća lokalizacija su jezik i mukozne membrane orofarinksa i periorbitalno/perioralna regija. Rjeđe lokalizacije su očni kapci, obrazi, nos, GIT (crijeva) i genitalno područje.

Bolesnici su obično stariji i bez „alergijske povijesti bolesti“. AE nije povezan s kašljem koji je mnogo češća neželjena sporedna pojava te terapije. Tipično mjesto lokalizacije su usne, jezik, usna šupljina, ždrijelo, farinks i subglotično područje. Može se javiti i edem tankog crijeva a na CT abdomena vidi se dilatiranu i zadebljanu stijenku i ascites. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir diferencijalno-dijagnostički kada se zbog nejasnog stanja u abdomenu indicira kirurški zahvat.

Angioedem se može javiti unutar jednog tjedna od početka terapije ACEi, ali i tek nakon povećanja doze ili nekoliko godina kasnije, odnosno tijekom cijelog vremena uzimanja terapije. Ovisno o vremenu nastanka, AIIA možemo podijeliti na rane i zakašnjele. Rani se najčešće javljaju u prvom tjednu terapije gdje je incidencija povećana za 14 puta (13,14). Povećani rizik perzistira tijekom prvog mjeseca terapije u do 9 puta većoj incidenciji (14). Zakašnjeli AE javljaju se nakon dužeg vremena pod terapijom, nekada i godina. Do 30% AIIA nastane mjesecima i/ili godinama (i do 7 godina) nakon početka terapije (1,15). Važna značajka AIIA je recidiv. Zbog neprepoznavanja uzroka pacijenti imaju multiple epizode, nastavljaju uzimati lijek što dovodi do sve učestalije incidencije težih i životno ugrožavajućih simptoma. Prestanak terapije je u većini slučajeva dovoljan za povlačenje simptoma, iako je prema nekim ispitivanjima rizik od stvaranja angioedema visok još nekoliko mjeseci. Opisan je slučaj pacijenta koji je tijekom 3 godine 18 puta bio otpušten iz bolnice bez promjene terapije sve dok se nije posumnjalo na AIIA (16). Jedna studija iz Arkansasa, SAD pokazala je da u 29% hospitaliziranih pacijenata AIIA nije bio prepoznat pa se nastavilo s uzimanjem terapije i nakon otpusta iz bolnice (5). Incidencija AIIA nije povezana s određenim ACEi, dužinom terapije, dozom ili dodatnom medikacijom. Tolerancija na jedan ACEi ne isključuje rizik stvaranja AE pri promjeni terapije na drugi ACEi. Postoje neki rizični čimbenici koji su razlog češće pojave AE pri uzimanju ACEi kod nekih bolesnika (tablica 2).

potrebna u 5-16% hospitaliziranih (20, 21), a zabilježena su 4 smrtna ishoda od kojih dva nisu bila povezana s uporabom ACEi (17). Prije dva desetljeća je incidencija intubiranih bolesnika s AIIA bila 22% a ukupni mortalitet 11% (17). U prošlom desetljeću mortalitet je dramatično pao, najvjerojatnije zbog rane terapijske intervencije. Osim toga, veliki broj epizoda AIIA je blažeg stupnja i regredira nakon izostavljanja lijeka.

Visceralni angioedem (AIAI, engl. ACEi Induced Angioedema of the Intestine), uz simptome abdominalnih kolika, povraćanja, diareje i ascitesa (povremeno i edemom lica i/ili orofarinksa) rjeđa je pojava u AIIA (22). Diferencijalno-dijagnostički treba uzeti u obzir ovu etiologiju kod ponavljajućih abdominalnih kolika kojima se ne može naći uzrok i indiciranog kirurškog zahvata zbog nejasnog stanja u abdomenu. AIAI se dijagnosticira isključenjem drugih uzroka i regresijom simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka. Ultrazvuk i/ili CT abdomena imaju važnu ulogu u ranoj dijagnostici i preveniranju nepotrebnih kirurških zahvata. Taj oblik AE češće se javlja u žena što se dovodi u vezu s estradiolom. Opisani su slučajevi akutnog abdomena i subileusa (23, 24).

Primjena ACEi ne preporuča se bolesnicima s epizodama angioedema otprije, bez obzira na njegovu etiologiju ili oblik.

Tablica 3.

*Laboratorijska dijagnostika bradikininskih angioedema određivanjem komponenti komplementa*

	Hereditarni Tip I	Hereditarni Tip II	Hereditarni Tip III	Stečeni AE
Koncentracija C1 inh	niska	norm./visoka	norm	niska
Funkcija C1 inh	slaba	slaba	norm	slaba
Koncentracija C4	niska	niska	norm	niska
Koncentracija C1q	norm	norm	norm	niska

Edem jezika je najčešći nalaz kod AIIA i to može zahtijevati ili dužu opservaciju ili hospitalizaciju. U oko 13-22% bit će potrebna intervencija, ako je zahvaćen larinks i gornji dišni putevi. Životno ugrožavajući AE gornjeg dišnog puta javlja se u oko 25-39% svih AIIA (4,17). Neke epizode mogu biti rezistentne na terapiju pa čak i fatalne (18,19). Studije pokazuju da je hospitalizacija bolesnika s razvijenim AIIA bila neophodna u gotovo polovici slučajeva (17,20). Intubacija ili traheostomija bila je

## ANGIOEDEMI POSREDOVANI MEDIJATORIMA MASTOCITA

Angioedemi koji se jave naglo, nekoliko minuta nakon ekspozicije alergenu, do punog opsega se razviju tijekom nekoliko sati a regrediraju tijekom jednog do dva dana, tipična su slika alergijske reakcije ranog tipa i edema posredovanog medijatorima mastocita. Mastociti su proupalne stanice

citoplazme ispunjene granulama bogatim vazoaktivnim medijatorima (histamin, leukotrijeni, prostaglandini i drugi). Medijatori dopijevaju u okolno tkivo degranulacijom mastocita ili otpuštanjem bez degranulacije. Mastociti su središnja izvršna stanica u alergijskoj reakciji prvog oblika (histaminski angioedemi), ali i u pseudoalergijskim bolestima provociranim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID). U potonjim bolestima mastociti su, i bez provokacije, stalno aktivirani, pojačano je eksprimiran enzim sintaza leukotrijena C4 (LTC4S), otpuštaju lipidne medijatore a da se ne degranuliraju (angioedemi su posredovanim mješavinom medijatora). Treći način na koji se otpuštaju mastocitni medijatori je direktna, fizikalna degranulacije stanice (tzv. nespecifična histaminoliberacija).

## DIJAGNOSTIKA ANGIOEDEMA

Određivanjem komponenti komplementa mogu se razlikovati podtipovi bradikininskih angioedema (tablica 3). U bolesnika koji imaju dokazan HAE ponavljanje koncentracije C1 inhibitora nije potrebno. Ne postoji test kojim bi se moglo otkriti pacijente koji će razviti AIIA. Potvrđivanje dijagnoze temelji se na anamnezi, potvrđenoj ingestiji ACEi, isključenjem drugih uzroka i regresijom simptoma nakon ukidanja lijeka. Ponekad se koristi ljestvica vjerojatnosti Naranjo. U nekim su studijama tijekom epizode AIIA, nađene 7,3 puta veće vrijednosti CRP-a, 1,5 put veće vrijednosti fibrinogena i 12 puta više bradikinina u plazmi od normale (25,26,27).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ANGIOEDEMA

Prema literaturnim podacima u oko 38% slučajeva nije se mogao naći uzrok angioedema, 23% su nasljedni edemi, u 11% uzrok su ACEi, 7% su povezani s drugim bolestima (infekcija, autoimune bolesti), 2% su posljedica stečene deficijencije C1 inhibitora, a 3% su ostali tipovi angioedema. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti sljedeće bolesti: kožne edeme razne druge etiologije, alergijski kontaktni dermatitis (vidljive promjene na koži, obično prisutna bol i pečenje), celulitis (povišena temperatura izraziti eritem), limfedem (najčešće povezan s rozaceom, promjene kože), edem kapaka, autoimune bolesti, hipotireozu, hipertireozu, sindrom vene kave i tumore.

## LIJEČENJE ANGIOEDEMA

Liječenje angioedema se primjenjuje akutno ali i profilaktički s ciljem sprječavanja pojave ili smanjenja frekvencije AE. U akutnim atakama primarni je cilj izbjeći intubaciju ili traheotomiju, ili ih primijeniti na vrijeme.

### *Liječenje akutnih ataka*

Alergijske reakcije, a osobito anafilaksija, brzog su nastanka i potencijalno opasne. Kod angioedema i kompromitiranog disanja te cirkulatornog kolapsa adrenalin se mora primijeniti bez odgađanja bez obzira na to što nema etiološke dijagnoze. Anafilaktička reakcija liječi se prema Smjernicama za liječenje anafilaktičnog šoka djece i odraslih Radne skupine Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju (28). Terapija prvog izbora je adrenalin a uz to kortikosteroidi i antihistaminici. Najbrži je početak djelovanja antihistaminka prve generacije npr. difenhidramin 25-50 mg svakih 6 sati, ali se može primijeniti i druga generacija blokatora H1 receptora koji nemaju sedirajuće djelovanje. Metilprednizolon u dozi od 40 mg adekvatna je inicijalna terapija.

*Hereditarni angioedem.* U akutnim atakama HEA postoji nekoliko terapijskih izbora: 1) rekombinantni ili pročišćeni C1 inhibitor plazme, 2) blokator bradikininskih receptora (ikatibant) i 3) inhibitor kalikreina u plazmi (ekalantid) (29).

### *1. Nadoknada manjka C1 inhibitora*

Nadoknada manjka C1 inhibitora provodi se primjenom rekombinantnog proteina ili proteina iz pročišćene plazme što je komercijalno dostupno. Standardne doze komercijalnih preparata su:

- Berinert (odobren od FDA u listopadu 2009. za edem lica i gastrointestinalnog trakta) - 1,300 j. (20 j/kg), intravenski, samo 1X (maksimalna doza)
- Cinryze - 1,500 j. (20 j/kg) intravenski, samo 1X (maksimalna doza)
- Rekombinantni C1 inhibitor - 1,500 j. (20 j/kg) intravenski, samo 1X (maksimalna doza)

### *2. Blokator bradikininskih receptora tipa 2*

Ikatibant (Firazyf), blokator bradikininskih receptora, je mali sintetski peptid od 10 aminokiselina, registriran u EU. Zbog svoje sličnosti sa strukturom bradikinina specifično se i selektivno natječe za receptore tipa 2. Supkutano primijenjena, samo jedna doza od 30 mg u 3 mL, brzo prekida razvoj kutanih,

laringealnih i intestinalnih edema te sprječava nove pojave, isključujući vezanje bradikina. Ikatibant je indiciran je u HAE tipa I i II. U slučaju laringealnih edema prvo olakšanje simptoma javlja se već nakon 36 minuta. Srednja se vrijednost vremena trajanja edemske atake skraćuje i kod liječenja ikatibantom iznosi 10 sati u usporedbi s traneksamičnom kiselinom (analog epsilon aminokaprinske kiseline) gdje edemi traju 51 sat. Primjenom ikatibanta najčešće nema potrebe za dodatnim lijekovima što se uobičajeno primjenjuju u atakama HEA: analgeticima, antiemetičima, antihistaminicima, atenuiranim androgenima, koncentratima C1 inhibitora, kortikosteroidima, inhibitorima protonske pumpe, traneksamičnom kiselinom. Jedna doza lijeka najčešće je dovoljna za tretman atake.

### 3. Inhibitor kalikreina u plazmi

Nedavno je FDA odobrila inhibitor plazmatskog kalikreina ekalantid (ecallantide-Kalbitor) samo za liječenje akutnih ataka HEA. Ecallantide primijenjen supkutano djeluje brzo smanjujući trajanje epizode angioedema kada je primijenjen 2-4, pa čak i do 6 sati nakon pojave simptoma. Učinak je bio značajno bolji od skupine placebo u kojoj je bilo potrebno i do 24 sata da se postigne kompletna ili gotovo kompletna kožna remisija. Skraćivanje epizoda grčevitih bolova u abdomenu koji mogu perzistirati i do tri dana, reduciranje drugih simptomatskih lijekova kao npr. analgetika te skraćivanje boravka u bolnici, napredak je u tretiranju bolesnika. Najozbiljnija nuspojava ekalantida je anafilaksija pa se lijek može primjenjivati samo u zdravstvenim ustanovama osposobljenima za njeno liječenje.

Adrenalin koji se često daje kod edema bilo koje etiologije može nekada imati prolaznu korist u bolesnika s akutnom atakom HAE, dok su antihistaminici i sistemski kortikosteroidi neučinkoviti.

Svježe smrznuta plazma, koju se u prošlosti više primjenjivalo, paradoksalno, može generirati nove količine bradikina pa dovesti i do egzacerbacije. Zbog toga se prednost daje primjeni C1 inhibitora, blokatorima bradikininskih receptora i inhibitorima kalikreina

### Profilaksa hereditarnog angioedema

Za kvalitetu života bolesnika važno je smanjenje frekvencije ili potpuni izostanak edema. Također bitnu ulogu ima i smanjenje izostanaka s posla kao i broj dana kada npr. oticanja ruku otežavaju funkciju, a oticanja stopala nošenje obuće. Profilaksa angioedema znači manje narkotika i antiemetika

u hitnoj službi zbog abdominalnih kolika te bolje podnošenja kontracepcijskih pilula.

Nekoliko je profilaktičkih lijekova i to: 1) atenuirani androgeni, 2) antifibrinolitici (epsilon aminokaprinska i traneksamična kiselina) i 3) C1 inhibitori.

### 1. Atenuirani androgeni

Dugotrajna primjena atenuiranih androgena (danazol – modificirani testosteron, 50-400 mg peroralno, oksandrolon i stanozolol - sintetski steroidi dobiveni iz dihidrotosterona i testosterona) može smanjiti broj ataka na prihvatljivu mjeru, ali ima neprihvatljive neželjene reakcije i/ili neadekvatnu učinkovitost. Bolesnici izbjegavaju uzimanje androgena koji u nekih dovode do promjene raspoloženja, povećanja tjelesne težine, facijalnog hirzutizma i menstrualnih abnormalnosti (dismenoreja), kao i abnormalnosti jetrenih testova i serumskog kolesterola. Androgene treba izbjegavati u djece i trudnica koje trebaju dugotrajnu profilaksu.

### 2. Antifibrinolitici

Ako primjena dvaju različitih androgena u malim dozama nije podnošljiva za postizanje dugotrajnog profilaktičkog učinka može se pokušati antifibrinolitikima (traneksamična kiselina i epsilon aminokaprinska kiselina). Danas se ti lijekovi sve manje koriste, jer povećavaju rizik tromboze, grčeva mišića, mialgija i dovode do porasta mišićnih enzima. Antifibrinolitici ne utječu značajnije na broj ataka. Doza za odrasle je 1-1,5 g 3-4 puta dnevno.

### 3. Nadoknada manjka C1 inhibitora

Nadoknada C1 inhibitora korisna je i u dugotrajnoj profilaksi kao i u akutnoj ataki, kako je već opisano. Svježe smrznuta plazma je u dugotrajnoj profilaksi nekorisna.

### Angioedem uzrokovan ACEi i blokatorima receptora angiotenzina

Kod pojave edema u bolesnika na terapiji ACEi, lijek treba izostaviti. Nakon toga se simptomi povuku u roku 24-48 sati. Treba imati na umu da rizik recidiva može zaostati još nekoliko mjeseci. Primjena ATII blokatora sigurna je alternativa u većine bolesnika koji su imali edem uz ACE inhibitore. U vrlo malog broja osoba edem se može javiti i na blokatore ATII s iznimkom telmisartana pri primjeni kojeg još nije zabilježen ni jedan slučaj. Učinkovitost primjene antihistaminika i glukokortikoida u toj skupini AE nije dokazana. Opisana su dva slučaja uspješne primjene svježe smrznute plazme. U jednoj maloj

studiji Bas i sur. su liječili ikatibantom akutne edeme izazvane ACEi (30). Simptomi su regresirali u roku od 4 sata dok je prema retrospektivnim podacima kod bolesnika liječenih metilprednizolonom i klemastinom za regresiju simptoma trebalo 33 sata. Zaključak je autora da u ovom obliku AE terapija ikatibantom može biti učinkovita.

#### *Idiopatski angioedem (bez urtikarije).*

Iako alergijska etiologija u tom obliku angioedema nije dokazana empirijski se u inicijalnoj terapiji preporuča primjena cetirizina i desloratadina 2 puta/dan. Primijećeno je da oko 86% bolesnika reagira na tu terapiju, dok se ostali ne poboljšavaju niti nakon dodavanja kortikosteroida (31).

#### L I T E R A T U R A

1. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725-37.
2. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000;356:608-609. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02596-4.
3. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 793-6.
4. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anesthesiol* 2006; 53: 994-1003. doi: 10.1007/BF03022528
5. Golden WE, Cleves MA, Heard JK, Brasher R, McKinney P, Johnston JC. Frequency and recognition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioneurotic edema. *Clin Perform Qual Health Care* 1993; 1: 205-7.
6. Williams-Johnson JA, Hemmings S, Williams EW, Channer G, McDonald AH. Six years experience of angioedema at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2007; 56: 278-81.
7. Adebayo PB, Alebiolu OC. ACE-I induced angioedema: a case report and review of literature. *Cases J* 2009; 2: 7181doi:10.4076/1757-1626-2-7181.
8. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 171-88. doi: 10.2165/00002018-199818030-00003.
9. McLean PG, Ahluwalia A, Perretti M. "Association between kinin B(1) receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules. *J Exp Med* 2000; 192: 367-80. doi: 10.1084/jem.192.3.367. PMID 10934225.
10. Duchene J, Lecomte F, Ahmed S i sur. "A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5". *J Immunol* 2007; 179: 4849-56. PMID 17878384.
11. Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. *Am J Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H2182-8. PMID 11299220 .
12. Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J, Kovanen PT, Kokkonen JO. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma. *Am Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1069-74. PMID 10749699
13. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42. doi: 10.1001/archinte.165.14.1637.
14. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725-37.
15. Roberts DS, Mahoney EJ, Hutchinson CT, Aliphas A, Grundfast KM. Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 2008; 118: 2115-20.
16. Finely CJ, Silverman MA, Nunez AE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: still unrecognized. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 550-2.
17. Slater EE, Merri DDI, Guess HA i sur. Clinical profile of angioedema associated with ACE inhibitors. *JAMA* 1988; 260: 967-70.
18. 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 Sci* 2001; 46: 1239-43.
19. Cupido C, Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril. *S Afr Med J* 2007; 97: 244-5.
20. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-3.
21. Cohen EG, Soliman AMS. Changing trends in angioedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 8: 701-6.
22. Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: Case report, incidence, pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 827-32.
23. Tojo A, Onozato ML, Fujita T. Repeated subileus due to angioedema during renin-angiotensin system



blockade. Am J Med Sci 2006; 332: 36-8.

24. Dupasquier E. A rare clinical form of angioneurotic edema caused by enalapril: acute abdomen. Arch Mal Coeur Vaiss 1994; 87: 1371-4.

25. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 233-8.

26. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK. ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region. A matter of time? HNO 2004; 52: 886-90.

27. Nusseberger J, Cugno M, Amstutz C i sur. Plasma bradykinin in angioedema. Lancet 1998; 351: 1693-7.

28. Radna skupina Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju. Liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka – Hrvatske smjernice. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa, Zagreb, 2009,180-7.

29. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL i sur. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy

Clin Immunol 2009;124: 801-8. PMID: 19767078

30. Bas M, Greve J, Stelter K i sur. Therapeutic efficacy of Icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: A case series. Ann Emerg Med 2010; 56: 278-82.

31. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A i sur. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. CMAJ 2006; 175 doi:10.1503/cmaj.060535.

32. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 2006; 26: 725-37.

33. 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. Epub 2008 Apr 14.

34. Abbosh J, Anderson JA, Levine AB, Kupin WL. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema more prevalent in transplant patients. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 473-6.

## S U M M A R Y

### INCREASING INCIDENCE OF ANGIOEDEMA WITHOUT URTICARIA - CLINICAL FEATURES

A. STIPIĆ MARKOVIĆ and M. JANŽEKOVIĆ<sup>1</sup>

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology, University Department of Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb and <sup>1</sup>Topusko Health Resort, Topusko, Croatia*

The causes of angioedema (AE), a self-limited, localized swelling of subcutaneous tissue or mucosa unaccompanied by urticaria, are diverse. The commonly applied label of "allergic" is frequently wrong and standard anti-allergic therapy can be ineffective. Types of AE could be categorized according to mediators which mediate vascular leakage: bradykinin AE (hereditary, acquired, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)-related), histamine AE (allergic etiology), and various mediators mediated AE (pseudoallergic reaction to non-steroidal anti-inflammatory drugs). Idiopathic AE is a poorly understood syndrome. The growing relevance of AE without urticaria has been highlighted; angioedema is the most common cause of hospital admission among all acute allergic diseases. The diagnosis of AE is based on the presence of family history (hereditary), absence of family history with the onset during or after the fourth decade of life (acquired C1Inh deficiency), and treatment with ACEi (ACEi-related angioedema). About 0.1%-0.7% of patients taking ACEi develop angioedema as a well-documented but still frequently unrecognized side effect of drugs. Laboratory diagnosis is enabled by measuring serum levels of C1Inh antigen or C1Inh function. Type 1 (hereditary angioedema (HAE) was diagnosed when both antigenic and functional levels of C1Inh were below 50% of normal, and type 2 when functional levels of C1Inh were low, along with antigenic levels normal or higher. ACEi-related AE is diagnosed when AE recurs during therapy and disappears upon withdrawal. Symptoms may appear several years after therapy introduction. Severe acute attacks should be treated with C1Inh concentrate and icatibant, a selective and specific antagonist of bradykinin B2 receptors. Prophylaxis with attenuated androgens (danazol, stanazolol, oxandrolone) is effective in preventing symptom development.

**Key words:** angioedema, bradykinin, C1Inh deficiency