Angioedema Due to use of ACE-Inhibitor

ACE-İnhibitör Kullanımına Bağlı Anjiyoödem

ACE- İnhibitörü ve Anjiyoödem / Angioedema and ACE-Inhibitor

Hülya Eyigör, Ömer Tarık Selçuk, Emin Eren, Mustafa Deniz Yılmaz, Üstün Osma
KBB Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

Özet

Anjiyoödem; herediter ya da non-herediter olabilen, cilt, ciltaltı ve mukozaları içeren yüz, dil, dudak, larenks ve gastrointestinal vücut bölgelerinin ani, ciddi, genellikle biçimsiz şekilde, geçici şişmesi olarak tanımlanır. Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü ilaçlar esansiyel hipertansiyon ve kronik kalp rahatsızlıklarında yaygın olarak kullanılan, etkili ve güvenli ilaçlardır. ACE inhibitör kullanımına bağlı anyioödem oldukça nadir olup, literatürde %0,1-0,7 oranında bildirilmiştir. ACE inhibitörlerinin tetiklediği anjiyoödemin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu durumun artmış bradikinin aktivitesiyle ilişkili olarak vazodilatasyon, vasküler permabilitede artışa ve intertisyel ödeme bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada 65 yaşında erkek hastada lisinopril kullanımına bağlı gelişen anjiyoödem olgusu sunularak ACE inhibitörü ilaçların oldukça nadir görülebilen yan etkisi literatür bilgileriyle gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Anjiyoödem; ACE inhibitörü; Lisinopril

Abstract

Angioedema; which may be hereditary or non-hereditary, is defined as a sudden, severe, often in awkward, temporary swelling of skin, subcutaneous and mucous membranes of the face, tongue, lip, larynx, and gastrointestinal areas. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor drugs are widely used in essential hypertension and congestive heart diseases and effective and safe drugs. Angioedema is quite rare due to the use of ACE inhibitors, the rate changes from 0.1 to 0.7% reported in the literature. The pathophysiology of angioedema induced by ACE inhibitors are not completely understood, this situation has been tought to be associated with an increased activity of bradykinin related vasodilatation, increased vascular permeability and interstitial edema. In this study, a case of 65-year-old male patient presented angioedema induced by lisinopril was presented and a very rare side effect of ACE inhibitor drugs was reviewed with the relevant literature.

Keywords

Angioedema; ACE inhibitor; Lisinopril

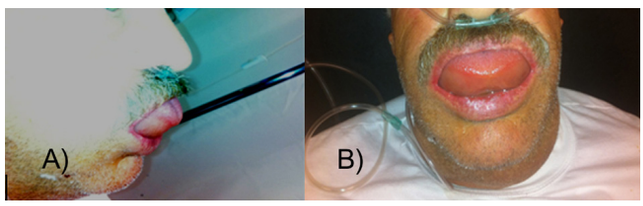
DOI: 10.4328/JCAM.971 Received: 31.03.2012 Accepted: 20.04.2012 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 271-273
Corresponding Author: Hülya Eyigör, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, 07100 Antalya, Türkiye.
GSM: +905334267064 E-Mail: hulinar@yahoo.com

Giriş

Anjiyoödem, anjiyonörotik ödem ya da Quink's hastalığı olarak da bilinen, herediter ya da non-herediter olabilen, cilt, ciltaltı ve mukozaları içeren yüz, dil, el, ayak, supraglottik, subglottik ve gastrointestinal vücut bölgelerinin ani, ciddi, genellikle biçimsiz şekilde, geçici şişmesi olarak tanımlanmaktadır. Anjiyoödem ilk kez Milton J.L tarafından 1876'da tanımlanırken, 1882'de Qincke hastalığın ismini anjiyonörotik ödem olarak adlandırmıştır [1]. Herediter anjiyoödem nadir otozomal dominant geçişli, tekrarlayan anjiyoödem atakları ile karakterize C1 esteraz inhibitör enzim eksikliği sonucu oluşan bir hastalıktır. Nonherediter anjiyoödemin nedeni edinilmiş C1 esteraz inhibitör eksikliği(C1 esteraz inhibitörüne karşı otoantikor gelişmesi, B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer malignitelerde oluşan monoklonal immünglobulinlere karşı anti- idiotip antikor oluşumu) olabilir. Besin alerjisi, çeşitli inhaler ya da çeşitli immün kompleks hastalıkları sonucu oluşabileceği gibi çoğu zamanda idiyopatik olabilir [2]. Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü ilaçlar hipertansiyon, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği gibi birçok rahatsızlıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Geçen birkaç yıl içerisinde ACE inhibitör kullanımının inanılmaz derecede arttığı, dünya genelinde 40 milyon insanın ACE inhibitör kullandığı hesaplanılırsa yüksek bir anjiyoödem prevalansına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla çalışmada ACE inhibitör kullanımına bağlı gelişen anjiyoödem olgusu sunularak literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında erkek hasta yaklaşık 2 saattir var olan dudaklarda ve dilde giderek artan şişme şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünde hipertansiyon(HT) ve hepatit B taşıyıcısı olması dışında anlamlı bir özellik yoktu. Daha öncesine ait ilaç ya da besin alerjisi, sigara ve alkol kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın HT için son 2 yıldır Lisinopril (İnhibace®) 5 mg günde bir kez kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede cilt rengi ikterik görünümde, otoskopi ve rinoskopisi olağandı. Dil, ileri derecede hipertrofik ve ödemli, ağızdan dışarı protrude olmuş durumdaydı. Boyun muayenesinde bilateral submandibuler bölgede diffüz, simetrik, palpasyonla hassas olmayan yaklaşık 5x6 cm şişlik saptandı (Resim 1A,B). İnterkostal ve suprasternal çekilmeler yoktu. Ateş:36,7 °C, nabız:120 atım/dk ritmik, TA:130/80 mmHg, solunum sayısı:18 olarak tesbit edildi. Hastanın oksijen saturasyonu %97 olup, tüm kan testleri normal sınırlar içinde saptandı.



Resim 1. Dil, dudak ve submandibuler bölgede lokalize anjiyoödem (A, B)

Anjiyoödem tanısıyla hastaya 1mg adrenalin subkutan, 20 mg Difenhidramin HCl intravenöz, 300 mg metilprednizolon intravenöz (acil servise başvurmadan başka bir merkezde 200 mg metilprednizolon yapıldığı öğrenildi) ve proton pompa inhibitörü uygulandı. Hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilerek, alerji immünoloji kliniğine konsülte edildi. Tedaviye yanıt veren hasta 2 günlük takipten sonra sonra antihipertansif ilacı propranolol grubuyla değiştirilerek taburcu edildi. Hastanın birinci hafta ve 3. ay muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Tartışma

Anjiyoödemin dört temel nedeni olduğu kabul edilmiş ve buna göre; 1- Yiyeceklere, ilaçlara ve çevresel etkilere bağlı IgE bağımlı tip 1 hipersensivite, 2- Konjenital veya edinilmiş C1-esteraz inhibitör eksikliği, 3- ACE inhibitörlerine bağlı, 4- İdiyopatik olarak gruplandırılmıştır [3]. ACE inhibitör tedavisi alan hastaların %0.1-0.7'sinde anjiyoödem gelişebileceği bildirilmiştir [4]. ACE inhibitörleri esansiyel HT ve kronik kalp rahatsızlıklarında yaygın olarak kullanılan etkili ve güvenli bir ilaçtır. En önemli yan etkisi kronik öksürük ve nadir görülen anjiyoödemdir. Alerjik anjiyoödem ile ACE inhibitörü ilaç kullanımına bağlı gelişen anjiyoödem patofizyolojisi birbirinden farklıdır. Alerjik anjiyoödem histamin mediatörleri ile ilişkili iken ACE inhibitörlerine bağlı gelişen anjiyoödemin daha çok bradikinin düzeylerinin artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna göre ACE inhibitörlerin tetiklediği anjiyoödemin patofizyolojisinin immunolojik olarak gerçekleşmediği düşünülmektedir, çünkü ACE inhibitöre karşı saptanabilmiş antikor yoktur [5]. Angiotensin Converting enziminin inhibe olması ile anjiyotensin dönüşümü engellenir ve güçlü bir vasoaktif peptit olan bradikinin yıkılımı azalır. Bradikinin düzeyinin lokal artışının vazodilatasyona, vasküler permabilitede artışa ve intertisyel ödeme neden olduğu bildirilmiştir [5]. Bu yüzden ACE inhibitörü ilaçların bradikinin erişilebilirliğini artırarak anjiyoödemi tetiklediği öne sürülmekte ve bununla ilgili bazı deneysel kanıtlar bulunmaktadır. İlacın kullanım süresi ve anjiyoödem gelişmesi arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. İlacın ilk kullanımında anjiyoödem insidansı yüksek olmakla birlikte, ACE inhibitörü alımından günler, aylar ya da yıllar sonrada anjiyoödem gelişebilmektedir. Çoğu anjiyoödem atakları tedavinin ilk haftasında oluşmaktadır. Ancak tedavi başlangıcından 2 yıl sonra oluşan anjiyoödem olguları da bildirilmiştir. Bizim hastamız da 2 yıldır ilaç kullanıyordu.

ACE inhibitöre bağlı anjiyoödem genellikle dudaklar, dil, yüz, el ve ayaklarda görülür. Literatürde en büyük vaka serisi Grant N. ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olup (n=228), en sık yerleşim yeri oral kavite olarak bildirilmiştir [4]. Ortalama görülme yaşı 41 olarak bulunmuştur. ACE inhibitör ile ilişkili anjiyoödem, siyahlarda 3 kat, ilaç döküntüsü öyküsü olan hastalarda 4 kat, 65 yaşından büyük hastalarda 1.5 kat, mevsimsel alerjisi olan hastalarda hemen hemen 2 kat daha fazla görülür ve tedavinin ilk haftasında 14 kat daha yüksek oluşma riskine sahiptir [6]. Hastanın bayan olması, daha önceden geçirilen anjiyoödem ve entübasyon öyküsünün olması , non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanması hastalık için predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. ACE inhibitörü ile ilişkili anjiyoödem böbrek hastalığı olan kişilerde ilaçların birikimine bağlı olarak bu hasta grubunda öne çıkabilmektedir. Bizim hastamızda öykü ve tetkik sonuçları değerlendirildiğinde predispozan olabilecek bir faktör saptanmadı. ACE inhibitöre bağlı anjiyoödem hayatı tehdit eden bir durum olup spesifik bir tedavi yöntemi tanımlanmamıştır [4]. Bu hastaların yönetiminde ilk olarak güvenli havayolu temini önemlidir. Yoğun bakım ünitelerindeki ciddi vakalarda endotrakeal entübasyon ve trakeotomi açılmasına ihtiyaç duyulabilmektedir. Çoğu zaman hastalarda meydana gelen oral ödem nedeniyle

oral entübasyon yapmak imkansız olabilir, bu durumda flexible endoskopik nasotrakeal entübasyon ya da trakeotomi açılmalıdır. Hastamızda medikal tedaviye yanıt alındığı için entübayon yada trakeotomiye ihtiyaç duyulmamıştır. İshoo E. ve arkadaşları hastanın başvuru bulgularının anatomik lokalizasyonuna göre, ilerleyen dönemde ne kadar hava yolu desteğinin ihtiyaç duyacaklarını öngören bir evreleme sistemi önermişlerdir [7] (Tablo 1). Steroid, epinefrin, H1-H2 blokerler sıklıkla ilk müdahalede kullanılan ilaçlardır. Icatibant, tip 2 bradikinin reseptör antogonisti olup son yıllarda ACE inhibitörlerine bağlı ve herediter anjioödemde kullanılmaya başlanmıştır [8].

Tablo 1. ACE inhibitör kullanımına bağlı gelişen anjiyoödemin sınıflandırılması

Tip	Klinik Tanım	Takip Protokolü
Tip 1	Yüzde eritem, döküntü, dudaklarda ve yüzde ödem	Ayaktan takip
Tip 2	Yumuşak damakta ödem	Ayaktan takip
Tip 3	Dilde ödem	Yoğun bakımda takip, %7 oranında solunum yolu müdahalesi gerekebilir.
Tip 4	Larengeal ödem	Yoğun bakımda ve çok yakından takip. %24 oranında trakeotomiye ihtiyaç duyulabilir.

Sonuç

Yüz, dil, dudak ve larenksde ödemle seyreden ve gecikildiğinde mortalite ile sonuçlanabilen ciddi bir rahatsızlık olan anjiyoödemin etyolojisinde nadir de olsa hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörü ilaçlar akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. N Engl J Med 1996;334(25):1666-7.
2. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. Can J Anesth 2006;53(10):994-1003.
3. Zirkle M, Bhattacharyya N. Predictors of airway intervention in angioedema of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123(3):240-5.
4. Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2007;137(6):931-5.
5. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Fountoulakis EJ, Liolios AD, Skoulas JG. Tongue angioedema after long-term use of ACE inhibitors. AM J Otolaryngol 1998;19(6):394-6.
6. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. J Allergy Clin Immunol 2002;109(2):195-209.
7. İshoo E, Shah UK, Grillone GA, Stram JR, Fuleihan NS. Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121(3):263-8.
8. Gallitelli M, Alzetta M. Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Emerg Med 2011;17.