

# ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ ΠΡΟΣΩΠΟΥ ΑΠΟ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ε.Μ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ<sup>1</sup>, Φ. ΤΖΕΡΜΠΟΣ<sup>2</sup>, Π. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ<sup>3</sup>, Κ. ΤΟΣΙΟΣ<sup>4</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Τ**ο αγγειοοίδημα είναι ένα αιφνίδιο οίδημα του δέρματος ή των βλεννογόνων, εντοπισμένο ή διάχυτο στο πρόσωπο, στα άκρα, στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναπτύσσεται γρήγορα μέσα σε 1-3 ημέρες, παρέχεται πλήρως σε 2-5 ημέρες, αλλά μπορεί να υποτροπιάσει. Έχουν περιγραφεί διάφορες κατηγορίες αγγειοοιδήματος και σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή του διαδραματίζουν τα φάρμακα. Περιγράφονται δύο περιπτώσεις αγγειοοιδήματος της παρειάς και του σύστοιχου άνω χείλους που αποδόθηκαν σε αντιυπερτασικά φάρμακα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και επισημαίνεται η σημασία της σωστής αξιολόγησης της κλινικής εικόνας και του ατομικού αναμνηστικού των ασθενών για την έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αγγειοοίδημα είναι αιφνίδιο, εντοπισμένο και μη-συμμετρικό, παροδικό και αυτοπεριοριζόμενο οίδημα του δέρματος ή των βλεννογόνων<sup>1-4</sup>. Ο όρος «αγγειονευρωτικό οίδημα» με τον οποίο περιγράφηκε αρχικά από τον Quincke το 1882 έχει εγκαταλειφθεί, αφού στην παθογένεια της νόσου δεν εμπλέκονται νευρογενείς παράγοντες<sup>5</sup>, ενώ το όνομα «νόσος του Quincke» χρησιμοποιείται σπάνια<sup>1</sup>. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς κάθε ηλικίας, με συχνότητα στο γενικό πληθυσμό από 1:4.000 έως 1:50.000 άτομα<sup>5</sup>. Εντοπίζεται συχνότερα στην περικογχική περιοχή, τα χείλη, τη γλώσσα, τα άκρα, το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και τον εντερικό σωλήνα<sup>2,4</sup>.

Κλινικά, η διόγκωση έχει ασαφή όρια, είναι ευπύεστη και ανώδυνη, μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα καύσου, και καλύπτεται από δέρμα

ή βλεννογόνο που συνήθως έχει φυσιολογική χροιά<sup>3,5</sup>. Σπάνια το δέρμα είναι ερυθρό και θερμό ή συνυπάρχουν πυρετός και λευκοκυττάρωση<sup>5</sup>. Η διόγκωση αναπτύσσεται σταδιακά σε διάστημα 12-36 ωρών, υποστρέφει πλήρως σε 2-5 ημέρες<sup>6</sup> και μπορεί να υποτροπιάσει ανεξάρτητα από την εκ νέου έκθεση του ασθενούς στο αίτιο που προκάλεσε το αγγειοοίδημα<sup>7</sup>. Στις υποτροπές προσβάλλονται συνήθως οι ίδιες περιοχές με την αρχική<sup>4</sup>, ενώ η συχνότητα και η βαρύτητα των επεισοδίων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, αλλιά και στον ίδιο ασθενή<sup>6,8</sup>. Η συχνότητά των υποτροπών έχει συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το κάπνισμα και η γενική υγεία του ασθενούς<sup>9</sup>.

Παθογενετικά, το αγγειοοίδημα οφείλεται στην απελευθέρωση αγγειοενεργών φλεγμονωδών μεσοθαβητών που αυξάνοντας τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων του υποδερμίου και υποβλεννογονίου ιστού προκαλούν οίδημα<sup>2</sup>. Ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, διακρίνονται δύο κύριοι τύποι αγγειοοιδήματος, το μεσοθαβούμενο από αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και το μεσοθαβούμενο από βραδυκινίνη<sup>3,10</sup>, ενώ αναφέρονται, επίσης, κλινικές ταξινομήσεις με βάση τους αιτιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνισή του (πιν. 1)<sup>2,3</sup>. Ειδικά το αγγειοοίδημα της στομα-

<sup>1</sup> Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Α' κύκλου

<sup>2,4</sup> Επίκουρος Καθηγήτης

<sup>5</sup> Λέκτορας

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΕΩΣ Αγγειοοίδημα προσώπου, αναστολέας υποδοχέων αγγειοτασίνης, αναστολέας μετατραπακού ενζύμου αγγειοτασίνης, ιβεσαρτάνη, ραμνιρίλη

Πίνακας 1. Κλινική ταξινόμηση αγγειοοιδήματος		
Μορφές αγγειοοιδήματος	Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά	Παθογενετικός μηχανισμός
Κληρονομικό	Συνήθως σε άτομα <20 ετών Αυτοσωματικός επικρατής τύπος κληρονομικότητας Προηγούμενο επεισόδιο στην παιδική ηλικία ή/και επεισόδια σε άλλα μέλη της οικογένειας Τύπος 1: ελάττωση C1INH και C4 Τύπος 2: ελάττωση C4, ενώ C1INH σε φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα Τύπος 3: φυσιολογικά επίπεδα C1INH και C4 (συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)	Αύξηση επιπέδων βραδυκινίνης
Επίκτητο	Συνήθως σε άτομα >40 ετών Ελάττωση C1INH, C4 και C1q Τύπος 1: σχετιζόμενο με καλοήθεις ή κακοήθεις ηεμφούπερπηλαστικές νόσους Τύπος 2: αυτοάνοσο, προκαλούμενο από αντισώματα κατά του C1INH	Αύξηση επιπέδων βραδυκινίνης
Οφειλόμενο σε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II)	Συνήθως προσβολή προσώπου, χειρῶν και γλιώσσας 25% επεισοδίων τον 1 <sup>ο</sup> μήνα λήψης του αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης Επεισόδιο πιθανό ακόμα και 7 χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής Πιθανός εκλυτικός παράγοντας οι οδοντιατρικές εργασίες	Αύξηση επιπέδων βραδυκινίνης
Αλλεργικό	Με ή χωρίς κνίδωση (αυρτακάρια) Αιφνίδια έναρξη μετά από έκθεση σε τροφές (καρύδια, αυγά, οστρακοειδή, σόγια, σιτάρι, γάλα), φάρμακα ή άλλα αίτια (latex, τσίμπημα ή δηλητήριο εντόμων)	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και απελευθέρωση ισταμίνης
Μη αλλεργικό/οφειλόμενο σε φυσικούς παράγοντες	Μετά από έκθεση σε μεταβολικές θερμοκρασίας, πίεση, δόνηση, υπεριώδη ακτινοβολία/οφειλόμενο σε ορμονικές μεταβολές, ψυχολογικό στρες, οπιούχα φάρμακα και χρήση ραδιοσημασμένων χρωστικών	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και απελευθέρωση ισταμίνης
Ιδιοπαθές	Συχνότερη μορφή αγγειοοιδήματος αδυναμία αναγνώρισης αιτιολογικού παράγοντα «διάγνωση με αποκλεισμό»	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και απελευθέρωση ισταμίνης (ισταμινεργικό) ή αύξηση επιπέδων βραδυκινίνης (μη ισταμινεργικό)

τοπροσωπικής περιοχής έχει ταξινομηθεί με βάση την εντόπισή του στο τύπου 1, όταν επηρεάζει μόνο το πρόσωπο και τη στοματική κοιλότητα, στο τύπου 2, όταν επεκτείνεται και στο έδαφος του στόματος, στη βάση της γλιώσσας, στη μαλακή υπερώα και στη σταφυλή, και στο τύπου 3, όταν το οίδημα φτάνει έως τις υπεργλιωττιδικές και γλιωττιδικές περιοχές<sup>11</sup>.

Λόγω των πολλών και διαφορετικών αιτιών του αγγειοοιδήματος, ορισμένοι συγγραφείς το θεωρούν ως ομάδα συνδρόμων με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά<sup>5</sup>. Αν και η πρόγνωση είναι καλή μετά από την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη της ανα-

πνευστικής οδού και ασφυξία, λόγω επέκτασης του οιδήματος στο λάρυγγα ή διόγκωσης της βάσης της γλιώσσας, ή απόφραξη του πεπτικού σωλήνα<sup>2</sup>. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που κατέληξαν από ασφυξία εξαιτίας της επέκτασης του αγγειοοιδήματος στο λάρυγγα, ακόμη και μετά από εξαγωγές δοντιών<sup>8</sup>.

Σκοπός της εργασίας είναι η περιγραφή δύο περιπτώσεων αγγειοοιδήματος της παρειάς και του σύστοικου άνω χείλους, οι οποίες αποδόθηκαν σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν στο σύστημα της ρενίνης-αγγειοτασίνης. Στη συζήτηση αναλύονται ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός και η αντιμετώπιση της νόσου.



## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

### Περίπτωση 1

Γυναίκα 62 ετών εμφάνισε πόνο στο δόντι #27 και διόγκωση στη σύστοιχη παρειά. Με την κλινική διάγνωση αποστήματος έγινε από τον θεράποντα οδοντίατρο διάνοιξη του #27 για παροχέτευση, και χορηγήθηκαν αναλγητικά και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (παρακεταμόλη και παράγωγο του νικοτινικού οξέος, αντίστοιχα) και αντιβιοτικά (αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ 500+125mg, και δοξικυκλίνη 100mg). Επειδή ο πόνος παρέμενε, με απαίτηση της ασθενούς έγινε εξαγωγή του #27. Μία εβδομάδα μετά την εξαγωγή ο πόνος, που προφανώς ήταν οδοντικής αιτιολογίας, είχε αποδράμει πλήρως, αλλά παρουσιάστηκε πάλι διόγκωση στην παρειά, για την οποία άλλος οδοντίατρος συνέστησε διαφορετικό σχήμα αντιβιοτικών (αμοξικιλίνη 1g και μετρονιδαζόλη 500mg). Η διόγκωση έδειξε, αρχικά, τάση υποχώρησης, αλλά στη συνέχεια επεκτάθηκε προς το άνω χείλος. Η ασθενής υποβλήθηκε σε πανοραμική και αξονική τομογραφία που δεν απεκάθισαν ενδοστική αλλοίωση.

Στο ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρονταν αρτηριακή υπέρταση ρυθμιζόμενη για περισσότερα από 5 χρόνια με αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης (ΑΥΑ), κατάθλιψη ελεγχόμενη με σιταλοπράμη και αηπραζολάμη, και οστεοπόρωση αντιμετωπιζόμενη με εβδομαδιαία λήψη αλεδρονικού νατρίου για περισσότερα από δέκα χρόνια, με διακοπή πριν από 2 χρόνια. Δεν είχε πρόσφατες αιματολογικές εξετάσεις.

Κλινικά, διαπιστώθηκε διόγκωση στην αριστερή παρειά επεκτεινόμενη στην υποκόγχια χώρα και το άνω χείλος, χωρίς μεταβολή στη χροιά του δέρματος (εικ.1). Στην ψηλάφηση η διόγκωση ήταν ανώδυνη και ευπύεστη. Στην ενδοστοματική εξέταση διαπιστώθηκε ομαλή επούλωση του μετεξακτικού φατνίου στην περιοχή του #27 και οσχεοειδής γλώσσα. Η εξέταση του τραχήλου δεν εντόπισε παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής δεν ανέφερε δυσκολία στην αναπνοή ή κνίδωση.

Συνεκτιμώντας τις πληροφορίες από το ιστορικό και την κλινική εικόνα τέθηκε η κλινική διάγνωση αγγειοοιδήματος. Ζητήθηκε η διακοπή χρήσης όλων των φαρμάκων και χορηγήθηκαν πρεδνιζολόνη (per os 45mg/ημέρα) και δεσλοραταδίνη (per os 5mg/ημέρα). Μετά από 12 ώρες διαπιστώθηκε σημαντική υποχώρηση του οιδήματος που απέδραμε πλήρως δύο ημέρες αργότερα, οπότε και μειώθηκε σταδιακά η ημερήσια δόση της πρεδνιζολόνης.



Εικόνα 1. Διόγκωση στην αριστερή παρειά επεκτεινόμενη στην υποκόγχια χώρα και το άνω χείλος, χωρίς μεταβολή στη χροιά του δέρματος.

Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε αύξηση της ΤΚΕ (59mm, ΦΤ: 0-20mm), χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος (4,3ng/mL, ΦΤ: 4,6-18,7ng/mL) και χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα (242μg/dL, ΦΤ: 250-380 μg/dL). Οι τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ολικών IgA και IgE, αναστολέα της εστεράσης του κλάσματος 1 του συμπληρώματος (C1 esterase inhibitor, C1INH), και C1, C3 και C4 κλάσμάτων του συμπληρώματος ήταν φυσιολογικές.

Ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης του αγγειοοιδήματος θεωρήθηκε η ιρβεσαρτάνη (ΑΥΑ) και ζητήθηκε από το θεράποντα ιατρό να την αντικαταστήσει, χωρίς ωστόσο αυτό να γίνει. Δύο μήνες αργότερα εμφανίστηκε νέα αιφνίδια διόγκωση της αριστερής παρειάς και του σύστοιχου άνω χείλους, χωρίς προφανές αίτιο και με την ίδια κλινική εικόνα. Χορηγήθηκε το ίδιο θεραπευτικό σχήμα με πλήρη εξαφάνιση του οιδήματος σε μία ημέρα και αντικαταστάθηκε η ιρβεσαρτάνη από άλλο αντιυπερτασικό. Έξι μήνες μετά την πρώτη εμφάνιση του αγγειοοιδήματος δεν έχει αναφερθεί νέα υποτροπή.

### Περίπτωση 2

Άνδρας 63 ετών εμφάνισε ερυθρότητα στο δεξιό πλάγιο χείλος της γλώσσας, παράλληλα με «αίσθημα παθμών» και οίδημα στο δεξιό ημμόριο του άνω χείλους και τη δεξιά παρειά, «μέσα σε διάστημα δύο ωρών». Χρησιμοποίησε τοπικά «μαγειρική σόδα και αντισηπτικό διάλυμα», χωρίς αποτέλεσμα. Ο οδοντίατρος δε διέγνωσε κλινικά και ακτινογραφικά οδοντικό πρόβλημα, με μόνη εξαίρεση ήπιο επικρουστικό πόνο στον άνω δεύτερο γομφίο δεξιά. Παρόλο που στον ασθενή



χορηγήθηκε αντιβιοτικό (αμοξυκιλίνη με κλαβουλανικό οξύ 457mg σιρόπι), παράλληλα με πλύσεις με χαμομήλι και κρύα επιθέματα στο αριστερό ημιμόριο του προσώπου, το οίδημα επιδεινώθηκε μέσα στις επόμενες ώρες.

Στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς αναφέρονταν αρτηριακή υπέρταση ρυθμιζόμενη για 4-5 χρόνια με ραμιπρίλη, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), ημερήσια λήψη μαγνησίου λόγω «προβλήματος αρθρώσεων» και περιστασιακή λήψη δεσλοραταδίνης και υδροξυζίνης για αντιμετώπιση άγχους. Για περισσότερα από 30 χρόνια καπνίζει λιγότερο από 15 τσιγάρα την ημέρα, ενώ ο τελευταίος αιματολογικός έλεγχος πριν από 7 μήνες έδειξε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, γ-γλουταμυλτρανσφεράσης και ηπατικών ενζύμων. Αξιοσημείωτο γεγονός στο οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς ήταν η εισαγωγή της συζύγου του στο νοσοκομείο για «εγκεφαλικές μεταστάσεις», το προηγούμενο βράδυ της εμφάνισης του οιδήματος.

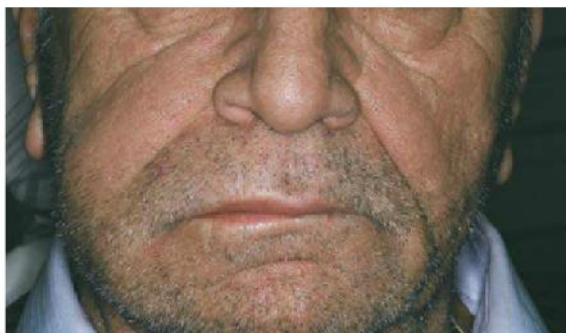
Κατά την εξωστοματική κλινική εξέταση διαπιστώθηκε οίδημα στο δεξιό ημιμόριο του άνω χείλους και στη δεξιά παρειά, επεκτεινόμενο από το κατώτερο σημείο της υποκογχίου περιοχής έως το κάτω χείλος της κάτω γνάθου (εικ.2,3). Το δέρμα είχε φυσιολογική χροιά και ήταν ευέπστο και ανώδυνο στην ψηλάφηση. Ενδοστοματικά δεν σημειώθηκαν παθολογικά ευρήματα, ενώ ο ασθενής δεν ανέφερε κνίδωση.

Με την πιθανή διάγνωση αγγειοοιδήματος οφειλόμενου σε αΜΕΑ, συστάθηκε άμεση διακοπή της ραμιπρίλης και χορηγήθηκαν δεσλοραταδίνη (per os 5mg/ημέρα) και υδροκορτιζόνη (per os 500mg/ημέρα). Σε λιγότερο από 12 ώρες το οίδημα είχε μειωθεί στο 1/3 της αρχικής του έκτασης και η υδροκορτιζόνη αντικαταστάθηκε με πρεδνιζολόνη (per os 40mg/ημέρα).

Ο αιματολογικός έλεγχος του ασθενούς έδειξε φυσιολογικές τιμές CRP, ολικών IgA και IgE, C1INH, C1, C3 και C4 κλάσμάτων του συμπληρώματος. Μετά από επικοινωνία με το θεράποντα καρδιολόγο, η ραμιπρίλη αντικαταστάθηκε με ινδαπαμίδη. Έξι ημέρες μετά την αρχική εμφάνιση, το οίδημα είχε αποδράμει πλήρως και η ημερήσια δόση της πρεδνιζολόνης μειώθηκε σταδιακά. Τέσσερις μήνες μετά την αρχική αντιμετώπιση δεν έχει εκδηλωθεί υποτροπή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 1, το μεσοθαλαβούμενο από αποκοκκίωση μαστοκυττάρων αγγειοοίδημα διακρίνεται στο αλλεργικό και στο μη-αλλεργικό<sup>2,3,5-7,12</sup>. Στην πρώτη περίπτωση, αν και η ασθενής λάμβανε σιταλοπράμη, αθραζολάμη, και αιεδρονικό νάτριο που έχουν ενοχοποιηθεί για αλλεργικό αγγειοοίδημα και κνίδωση<sup>13-15</sup>, οι φυσιολογικές τιμές ηωσινοφίλων και IgE ανοσοσφαιρινών δεν ήταν συμβατές με αυτήν τη διάγνωση. Επιπροσθέτως, στην ίδια ασθενή, με πιθανή κλινική διάγνωση το μη-αλλεργικό αγγειοοίδημα, το οδοντιατρικό άγχος ή οι οδοντιατρικές εργασίες που έγιναν στο πάσχον δόντι της άνω γνάθου θα μπορούσαν να θεωρηθούν αιτιολογικός παράγοντας για το πρώτο επεισόδιο αγγειοοιδήματος<sup>1,12,16</sup>, όχι όμως και για τις υποτροπές. Αντίστοιχα, στη δεύτερη περίπτωση, ως εκλυτικός παράγοντας του αγγειοοιδήματος θα μπορούσε να συνεκτιμηθεί το ψυχολογικό στρες του ασθενούς εξαιτίας της επιβάρυνσης της υγείας της συζύγου του το προηγούμενο βράδυ από την εμφάνιση του οιδήματος.



Εικόνες 2,3. Οίδημα στο δεξιό ημιμόριο του άνω χείλους και στη δεξιά παρειά, επεκτεινόμενο από το κατώτερο σημείο της υποκογχίου περιοχής έως το κάτω χείλος της κάτω γνάθου.



Όσον αφορά στον κληρονομικό και στον επίκτητο τύπο αγγειοιδήματος, οι μη φυσιολογικές τιμές στα επίπεδα του C1INH και του C4 και του C1q κλάσματος του συμπληρώματος<sup>2,3,5,6,8,10,16,17</sup> ανιχνεύονται ορολογικά όχι μόνο στην οξεία φάση του αγγειοιδήματος, αλλά και μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων<sup>2</sup>. Επίσης το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς θα πρέπει να εξετάζεται για νοσήματα όπως η επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, το πολλαπλό μύελωμα, το σύνδρομο Sjögren, ο συστηματικός ερυθηματώδης ρύκος, η οξεία ηπατίτιδα Β ή η χρόνια ηεμφοκυτταρική ρευχαιμία, που μπορεί να συσχετίζονται με επίκτητο αγγειοίδημα τύπου 2<sup>18</sup>. Αξιολογείται δε για το γενικό οδοντίατρο είναι ότι υποτροπές κληρονομικού αγγειοιδήματος έχουν αναφερθεί ακόμα και μετά από συνήθεις οδοντιατρικές εργασίες, όπως εμφράξεις ή εκπόληση δοντιών<sup>16</sup>. Στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται, η απουσία συμβατού ιστορικού και οι φυσιολογικές τιμές των C1INH, C4 και C1q απέκλεισαν την πιθανότητα του κληρονομικού και του επίκτητου τύπου αγγειοιδήματος.

Η πιο συχνή αιτία πρόκλησης αγγειοιδήματος ως επακόλουθο της αυξημένης διαθεσιμότητας βραδυκινίνης και της συνακόλουθης αγγειοδιαστολής και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας<sup>3</sup> είναι τα φάρμακα της ομάδας των αΜΕΑ που χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>3,17</sup>, καθώς το 28-35% των περιπτώσεων αγγειοιδήματος αναπτύσσονται σε ασθενείς σε αγωγή με αΜΕΑ<sup>9</sup>. Το πρόσωπο, τα χείλη και η γλώσσα προσβάλλονται συχνά σε αυτή τη μορφή αγγειοιδήματος<sup>10</sup> που σπάνια, ωστόσο, επεκτείνεται στο ήπαρ<sup>5</sup>. Στην κατηγορία των αΜΕΑ ανήκει η ραμipρίλη που λάμβανε ο δεύτερος από τους ασθενείς που παρουσιάζονται, η οποία θεωρήθηκε ως ο πιθανός αιτιολογικός παράγοντας του αγγειοιδήματος, παρά τη μακρά διάρκεια λήψης του φαρμάκου. Αν και 25% των επεισοδίων αγγειοιδήματος οφειλόμενο σε αΜΕΑ εκδηλώνονται τον 1<sup>ο</sup> μήνα λήψης του φαρμάκου<sup>2,4</sup>, 30% των περιπτώσεων έχουν καθυστερημένη εμφάνιση, ακόμα και 7 χρόνια από την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις την εμφάνιση του οιδήματος πυροδοτεί οδοντιατρική εργασία<sup>1</sup>. Η πρόκληση αγγειοιδήματος από τους αΜΕΑ αποδίδεται στην αναστολή αποδόμησης της βραδυκινίνης<sup>5</sup>. Τα αυξημένα ποσά βραδυκινίνης και ουσίας Ρ που φυσιολογικά μεταβολίζονται από τους αΜΕΑ συνδέονται στους υποδοχείς τους

BK2 και NK1 αντίστοιχα, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, με άμεση συνέπεια την αύξηση του διαμέσου υγρού των αγγείων<sup>17</sup>. Η ραμipρίλη έχει συσχετιστεί συχνά με την εμφάνιση αγγειοιδήματος<sup>19-26</sup>.

Στην πρώτη περίπτωση που περιγράφεται, η ασθενής λάμβανε ιρβεσαρτάνη, που εμποδίζει τη σύνδεση της αγγειοτασίνης II στους AT1 υποδοχείς της<sup>27-29</sup>. Αν και αυτή η κατηγορία αντιυπερτασικών αρχικά θεωρήθηκε ότι δεν επηρεάζει το μετατροπικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και τα επίπεδα της βραδυκινίνης στο πλάσμα<sup>29,30</sup>, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα βραδυκινίνης<sup>27</sup>. Πιθανολογείται πως η εκλεκτική αναστολή των AT1 υποδοχέων από τους ΑΥΑ οδηγεί σε παροδική αύξηση της αγγειοτασίνης II<sup>27,28</sup>, αντιρροπιστική προαγωγή της έκφρασης των Β2 υποδοχέων και υπερδιέγερση των AT2 υποδοχέων, οι οποίοι μέσω αναστολής του ΜΕΑ και της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης προκαλούν αύξηση των επιπέδων της βραδυκινίνης<sup>27</sup>. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί πρόκλησης αγγειοιδήματος από τα ΑΥΑ πιθανολογούν την εμφάνιση IgA και IgG αυτοαντισωμάτων κατά των ΑΥΑ που με διασταυρούμενη αντίδραση αναστέλλουν τον C1INH<sup>31</sup>, σε αντιστοιχία με την παραγωγή IgA και IgG αυτοαντισωμάτων κατά των αΜΕΑ, ή αναφέρονται στην αποκάθιση/επιδείνωση ήδη υπάρχουσας ανεπάρκειας των επιπέδων του C1INH<sup>28</sup>.

Στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί 3 τεκμηριωμένα περιστατικά αγγειοιδήματος σε σχέση με λήψη ιρβεσαρτάνης<sup>32-34</sup>, εκ των οποίων μόνο στο ένα το αγγειοίδημα αποδόθηκε αποκλειστικά στην ιρβεσαρτάνη<sup>32</sup>, καθώς στις άλλες δύο περιπτώσεις ενοχοποιήθηκε ο συνδυασμός αυτού του ΑΥΑ με σιταγληπτίνη (αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4)<sup>34</sup> και με αλτεπλάση (ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ενεργοποιητή του ιστικού πλάσμινογόνου)<sup>33</sup>.

Όπως φαίνεται συνεπώς, πολλά από τα αντιυπερτασικά φάρμακα της ευρύτερης κατηγορίας των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μπορούν να προκαλέσουν αγγειοίδημα. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολογίστηκε πως η σταθμισμένη επίπτωση αγγειοιδήματος σε ασθενείς που λάμβαναν αΜΕΑ ή ΑΥΑ ήταν 0,30% και 0,11%, αντίστοιχα, αλλά πως οι ασθενείς σε αγωγή με αΜΕΑ έχουν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν αγγειοίδημα συγκριτικά με αυτούς σε αγωγή με ΑΥΑ<sup>30</sup>. Ως πιθανή εξήγηση της χαμηλότερης συχνότη-



τας αγγειοοιδήματος οφειλόμενου σε ΑΥΑ σε σχέση με το οφειλόμενο σε αΜΕΑ έχει προταθεί το ότι οι αΜΕΑ επιδρούν ταυτόχρονα στη βραδυκινίνη και την καλιθιδίνη, ενώ οι ΑΥΑ επιδρούν μόνο στη βραδυκινίνη<sup>27</sup>. Δεν αποκλείεται τα ποσοστά αγγειοοιδήματος επαγομένου μέσω των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης να είναι υποεκτιμημένα, επειδή αυτή η επιπλοκή μπορεί να εμφανιστεί από ώρες μέχρι χρόνια μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου ή να διαρκέσει λίγο, οπότε δε γίνεται η αιτιολογική συσχέτιση<sup>29-31</sup>.

Συχνότερη, τέλος, μορφή αγγειοοιδήματος είναι το ιδιοπαθές<sup>2</sup> που αποτελεί «διάγνωση με αποκλεισμό», αφού πρώτα εξεταστούν και απορριφθούν οι άληθοι τύποι αγγειοοιδήματος<sup>2,10</sup>.

Στη διαφορική διάγνωση του αγγειοοιδήματος της στοματοπροσωπικής περιοχής περιλαμβάνονται ποικίλες παθολογικές καταστάσεις (πιν. 2)<sup>4,6,10,35-38</sup>, η διερεύνηση των οποίων βασίζεται στην κλινική εξέταση, τη λήψη αναληθικού ιστορικού και τον αιματολογικό/ορολογικό έλεγχο. Ανάλογα με τα ευρήματα που θα προκύψουν και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία που χορηγείται ενδέχεται να απαιτηθεί περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση από ειδικό αλλεργιολόγο ή ανοσολόγο<sup>5,36</sup>.

Προέχει, ωστόσο, η άμεση αναγνώριση του αγγειοοιδήματος ώστε με τη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής να αποφευχθεί απόφραξη της αναπνευστικής οδού, για την οποία μπορεί να απαιτηθεί και διασωλήνωση ή τραχειοτομία<sup>1-3</sup>. Σε έναν ενήλικα ασθενή που εμφανίζει για πρώτη φορά αγγειοοίδημα, υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι αλλεργικό, σχετιζόμενο με φάρμακα (πιν. 3), ή ιδιοπαθές, συγκριτικά με τις άλλες μορφές. Επομένως ο συνδυασμός αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματικός<sup>2-4,7,9</sup>. Ειδικά αν βρίσκεται σε φαρμακευτική αγωγή, αυτή συνιστάται να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσει το οίδημα και να ολοκληρωθεί η διερεύνηση. Η παραπάνω αντιμετώπιση στα περιστατικά που παρουσιάζονται είχε άμεσα θετικά αποτελέσματα, ενώ με τη διακοπή χρήσης των φαρμάκων δεν υπήρξαν μέχρι σήμερα υποτροπές, αν και στην πρώτη περίπτωση που αναφέρεται θα πρέπει να σημειωθεί πως το αγγειοοίδημα από ΑΥΑ μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες ή να υποτροπιάσει ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου<sup>7</sup>.

#### Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση αγγειοοιδήματος προσώπου

Κυτταρίτιδα (φλέγμονας)
Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής
Αναφυλακτικό σοκ
Εμφύσημα
Κοκκιωματώδεις φλεγμονές (στοματοπροσωπική κοκκιωμάτωση, σύνδρομο Melkersson-Rosenthal, νόσος Crohn, σαρκοείδωση, κλπ)
Αγγειίτιδες
Δερματομυοσίτιδα
Λεμφοίδημα
Δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος
Σύνδρομο Asher
Σύνδρομο της άνω κοίτης φλέβας
Λοιμώξεις (ιογενείς ή παρασιτικές)

#### Πίνακας 3. Φάρμακα που προκαλούν συχνότερα αγγειοοίδημα

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
Πενικιλίνη
Ασπιρίνη
Ναρκωτικά
Οπιούχα
Αντιουρτηπτικά

Οι ασθενείς με διαγνωσμένο αγγειοοίδημα θα πρέπει να κατευθύνονται στο να αναζητούν ιατρική βοήθεια σε κάθε περίπτωση διόγκωσης που μπορεί να οφείλεται σε υποτροπή της νόσου<sup>29</sup>. Σε ασθενείς με αγγειοοίδημα που σχετίζεται με αΜΕΑ δεν θα πρέπει να χορηγούνται ΑΥΑ, λόγω αυξημένου κινδύνου επανεμφάνισης αγγειοοιδήματος<sup>9,31</sup>. Ασθενείς με διαγνωσμένο ιδιοπαθές αγγειοοίδημα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά, ώστε να αξιολογούνται αλλαγές στο ατομικό αναμνηστικό τους που μπορεί να σχετίζονται με την αιτιολογία του αγγειοοιδήματος, π.χ. να εκδηλώσουν σημεία αυτοάνοσης νόσου<sup>2</sup>. Τέλος, άτομα με ιστορικό αγγειοοιδήματος θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικούς οδοντιατρικούς επανελέγχους περιοδικά, ώστε να αποφεύγονται οι περισσότεροι επεμβατικές θεραπείες, όπως οι εξαγωγές, που δημιουργούν κίνδυνο υποτροπής της νόσου<sup>6</sup>.



Συμπερασματικά το αγγειοοίδημα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση αιφνιδίων διογκώσεων της στοματοπροσωπικής περιοχής, καθώς η έγκαιρη αναγνώρισή του προφυλάσσει τον ασθενή από άσκοπες ιατρικές πράξεις και μπορεί να είναι σωτήρια για τη ζωή του. Η σωστή αξιολόγηση των κλινικών σημείων και των πληροφοριών του ιστορικού του ασθενούς είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για τη διάγνωση της νόσου, όσο και την αποκάθιση του αιτιολογικού παράγοντα.

### ABSTRACT

E. M. KALOGIROU, F. TZERBOS, P. CHRISTOPOULOS, K.I.TOSIOS

DEPARTMENT OF ORAL PATHOLOGY AND MEDICINE, DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, DENTAL SCHOOL, UoA

#### OROFACIAL ANGIOEDEMA INDUCED BY ANTIHYPERTENSIVES OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM. REPORT OF TWO CASES

STOMATOLOGIA 2013,70(3): 147-154

Angioedema is an acute, localized or diffuse swelling of skin or mucosa involving the face, the extremities, the upper respiratory or the gastrointestinal tract. It develops rapidly within 1-3 days, resolves in 2-5 days and may be recurrent. There are several distinct subtypes of angioedema and a very common cause is a medication. Two cases of angioedema of the face and upper lip induced by antihypertensives that selectively block the renin-angiotensin system are reported. The importance of the clinical examination and a patient's medical history for the early diagnosis and management of the disease is emphasized.

#### CASE REPORT

**KEY WORDS** Orofacial angioedema, angiotensin receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor, Irbesartan, ramipril

**Correspondence:**  
Eleni-Marina Kalogirou  
20 Savva Rigopoulou Str  
Ailmos 174 56  
E-mail:eleni\_kalogirou@hotmail.com

### BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. NEVILLE BW, DAMM DD, ALLEN CM, BOUQUOT JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders, St. Louis, 2009: 124-126, 356-358.
2. TEMIÑO VM, PEEBLES RS JR. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med*. 2008; 121: 282-286.
3. JAIGANESH T, WIESE M, HOLLINGSWORTH J, HUGHAN C, KAMARA M, WOOD P et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2013; 20: 10-17.
4. DUVANCIĆ T, LUGOVIĆ-MIHIĆ L, BREKALO A, SITUM M, SINKOVIĆ A. Prominent features of allergic angioedema on oral mucosa. *Acta Clin Croat*. 2011; 50: 531-538.
5. FRIGAS E, NZEAKO UC. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23: 217-231.
6. MORCAVALLO PS, LEONIDA A, ROSSI G, MINGARDI M, MARTINI M, MONGUZZI R et al. Hereditary angioedema in oral surgery: overview of the clinical picture and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: 2307-2311.
7. TAKI M, WATANABE H, HASEGAWA T, BAMBA H, SHIMADA T, HISA Y. Angioedema: 6 years experience with fourteen cases. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37: 199-204.
8. BORK K, BARNSTEDT SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extractions in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 1088-1094.
9. SHINO M, TAKAHASHI K, MURATA T, IIDA H, YASUOKA Y, FURUYA N. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am J Otolaryngol*. 2011; 32: 624-626.
10. GRIGORIADOU S, LONGHURST HJ. Clinical immunology review series: an approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2009; 155: 367-377.
11. CHIU AG, NEWKIRK KA, DAVIDSON BJ, BURNINGHAM AR, KROWIAK EJ, DEEB ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110: 834-840.
12. O'RYAN F, POOR DB, HATTORI M. Intraoperative angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: overview and case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 551-556.
13. DADIĆ-HERO E, RUŽIĆ K, GRAHOVAC T, GRAOVAC M, PALJAN TZ, SEPIĆ-GRAHOVAC D. Allergic reactions outcome of sertraline and escitalopram treatments. *Psychiatr Danub*. 2011; 23: 120-122.



14. SELLAS-DUPRÉ G, NIETO-LÓPEZ M, GARCÍA-VICENTE JA, SALVADOR-CHIVA J. Alprazolam-induced tongue angioedema. *Med Clin (Barc)*. 2006, 127: 399.
15. BISWAS PN, WILTON LV, SHAKIR SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int*. 2003, 14: 507-514.
16. VAN SICKELS NJ, HUNSAKER RB, VAN SICKELS JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010, 109: 168-172.
17. ANDREW N, GABB G, DEL FANTE M. ACEI associated angioedema - a case study and review. *Aust Fam Physician*. 2011, 40: 985-988.
18. MARKOVIC SN, INWARDS DJ, FRIGAS EA, PHYLIKY RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000, 132: 144-150.
19. CAMPBELL DJ, KRUM H, ESLER MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation*. 2005, 111: 315-320.
20. IRONS BK, KUMAR A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2003, 37: 1024-1027.
21. NYKAMP D, WINTER EE. Olmesartan medoxomil-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2007, 41: 518-520.
22. MAKANI H, MESSERLI FH, ROMERO J, WEVER-PINZON O, KORNIYENKO A, BERRIOS RS, BANGALORE S. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012, 110: 383-391.
23. ABDI R, DONG VM, LEE CJ, NTOSO KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002, 22: 1173-1175.
24. NIELSEN EW. Hypotensive shock and angioedema from angiotensin II receptor blocker: a class effect inspite of tripled tryptase values. *J Intern Med*. 2005, 258: 385-387.
25. TAN CH, TANG SC, LIN RJ, JENG JS. Neurological picture. Orolingual angio-oedema after alteplase therapy in a stroke patient concurrently using angiotensin II receptor blocker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010, 81: 1079.
26. SKALLI S, WION-BARBOT N, BAUDRANT M, LABLANCHE S, BENHAMOU PY, HALIMI S. Angioedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker: a first case report. *Diabet Med*. 2010, 27: 486-487.
27. ALENCAR RC, COBAS RA, GOMES MB. Allergic reaction related to ramipril use: a case report. *Diabetol Metab Syndr*. 2010, 20: 1-4.
28. BHALLA M, THAMI GP. Delayed diagnosis of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor induced angioedema and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003, 28: 333-334.
29. CHENG WY, SMITH WB, RUSSELL WJ. Acute upper airway obstruction from acquired angioedema. *Emerg Med Australas*. 2007, 19: 65-67.
30. NIELSEN EW, GRAMSTAD S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006, 50: 120-122.
31. PRACY JP, MC GLASHAN JA, WALSH RM, GLEESON MJ. Angioedema secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Laryngol Otol*. 1994, 108: 696-698.
32. KAUR S, THAMI GP, SRINIVASAN V, SINGH R, KANWAR AJ. Severe angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: role of precipitating factors. *J Dermatol*. 2002, 29: 336-338.
33. EPELDO GONZALO F, BOADA MONTAGUT L, VECINA ST. Angioedema caused by ramipril. *Ann Pharmacother*. 1995, 29: 431-432.
34. STALLONE G, INFANTE B, DI PAOLO S, SCHENA A, GRANDALIANO G, GESUALDO L et al. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004, 19: 2906-2908.
35. KAPLAN AP, GREAVES MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005, 53: 373-388.
36. WELDON D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006, 26: 603-613.
37. GRAVE B, MC CULLOUGH M, WIESENFELD D. Orofacial granulomatosis - a 20-year review. *Oral Dis*. 2009, 15: 46-51.
38. FRÜHAUF J, WEINKE R, PILGER U, KERL H, MÜLLEGER RR. Soft tissue cervicofacial emphysema after dental treatment: report of 2 cases with emphasis on the differential diagnosis of angioedema. *Arch Dermatol*. 2005, 141: 1437-1440.

Υπεύθυνη Επικοινωνίας:  
 Ελένη-Μαρίνα Καλογήρου  
 Σάββα Φυγοπούλου 20  
 Αθήνα 174 56  
 E-mail: eleni\_kalogirou@hotmail.com