

# MEGLEPŐ KÓRESETEK AZ ACE-GÁTLÓK ÁLCÁJÁBAN

*Dr. Farkas Henriette*

*Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ,*

*Belgyógyászati és Haematológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

**A** következőkben az angioödémás tüneteket mutató, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló gyógyszert szedő betegekről lesz szó, elsősorban differenciál-diagnosztikai szempontból. Néhány kóreset kapcsán bemutatom, milyen kihívásokkal kell szembenéznie a gyakorló orvosnak az angioödéma diagnosztizálása és kezelése során.

## HIPERTÓNIA GOMBÓCÉRZÉSSEL

A 37 éves hipertóniás férfit nyelési nehezítettég, gombócérzés miatt vették fel belgyógyászati osztályra. Anamnézisében allergiás betegség nem volt, családi anamnézise angioödéma tekintetében negatív volt. Két éve derült fény hipertóniájára, amely miatt enalapril szedett. A kórházi tartózkodása alatt gégeészeti vizsgálat is történt, melynek során garat- és gégeödéma igazolódott. A fül-orr-gégesz antihisztamin és szteroid adását javasolta és további megfigyelést. Az alkalmazott terápiát követően a beteg jelezte, hogy nem javulnak a tünetei, de megnyugtatták, hogy a gyógyszerek hatásának kialakulásához idő kell. A beteg türelmesen várt a kórteremben, majd hirtelen légzési nehezítettség lépett fel, kirohant a folyosóra, ahol összeesett, a légzése és a keringése leállt. Az intubálás és az újraélesztés sikertelen volt.

A szekció során kiterjedt gégeödémát észlelt a patológus (1. ábra), amely légúti obstrukciót és fulladást okozott.

A feltételezett diagnózis az eset alapján ACE-inhibitor okozta szerzett angioödéma (acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI-AAE).

Az esetnek számos tanulsága van. Egyrészt az, hogy az angioödéma megjelenése nem függ össze a gyógyszeresedés időtartamával. A beteg két éve szedte az ACE-inhibítort. Másrészt, az angioödéma nem reagál a szokásosan alkalmazott antihisztamin-szteroid, illetve szükség esetén a tonogén kezelésre, és a gégeödéma nagyon gyorsan progrediálhat. Éppen ezért a gégeödémás beteget gégeészeti vagy intenzív osztályon kell megfigyelni, ahol a szabad légút biztosításának sebészi feltételei rendelkezésre állnak. Sajnos további vizsgálatok elvégzésére már nem volt lehetőség, így nem tudjuk, hogy állt-e valamilyen más betegség is a tünetek hátterében.



1. ábra: Kiterjedt gégeödéma, amely légúti obstrukciót, fulladást okozott

## HIPERTÓNIA HASI GÖRCSÖKKEL

A 62 éves hipertóniás nőt hasi panaszok, 2-4 hetente ismétlődő görcsös hasi fájdalom, hányás, székelési inger miatt vizsgálták gasztroenterológiai ambulancián. Anamnézisében allergiás betegség nem volt, a családi anamnézis angioödéma tekintetében negatív volt. Két éve ismert a hipertóniája, amely miatt enalapril szedett. Kivizsgálása során organikus és funkcionális gasztroenterológiai eltérést, betegséget nem találtak, bár néhány alkalommal a CT szabad hasúri folyadékot mutatott. Felmerült pszichés kórkép lehetősége is. Ezt követően néhány alkalommal felkar- és lábfejdéma jelentkezett, amely néhány nap alatt spontán visszavonult. Emiatt irányították az angioödéma központba. Az ACE-inhibitor leállítását követően komplementvizsgálatot végeztünk, amely szerzett C1-inhibitor hiányt igazolt. A C4, a C1-inhibitor antigenikus és funkcionális szintje, valamint a C1q koncentráció csökkent volt, C1-inhibitor elleni antitestet nem tudtunk kimutatni. Valószínűleg az ACE-gátló provokálta a szerzett C1-inhibitor hiány tüneteit. Alapbetegség kutatást kezdtünk és non-Hodgkin lymphomára derült fény.

## HIPERTÓNIA KÉZ- ÉS LÁBFEJÖDÉMÁVAL

59 éves férfi visszatérő, szteroidra és antihisztaminra nem reagáló, általában 4-5 nap alatt visszavonuló kéz- és lábfej-, illetve arcödéma miatt kereste fel háziorvosát. Anamnézisében allergiás betegség nem volt, családi anamnézise angioödéma tekintetében negatív volt. Négy éve diagnosztizálták hipertóniáját, amely miatt perindopril szedett. Felmerült az ACE-inhibitor okozta angioödéma lehetősége a háziorvosban, ezért a perindopril amlodipinre cserélte. Hét hónapig a beteg tünetmentes volt, majd a kézfejen, a nyelvén és a nyakán jelentős ödéma lépett fel, ami miatt mentő szállította kórházba.

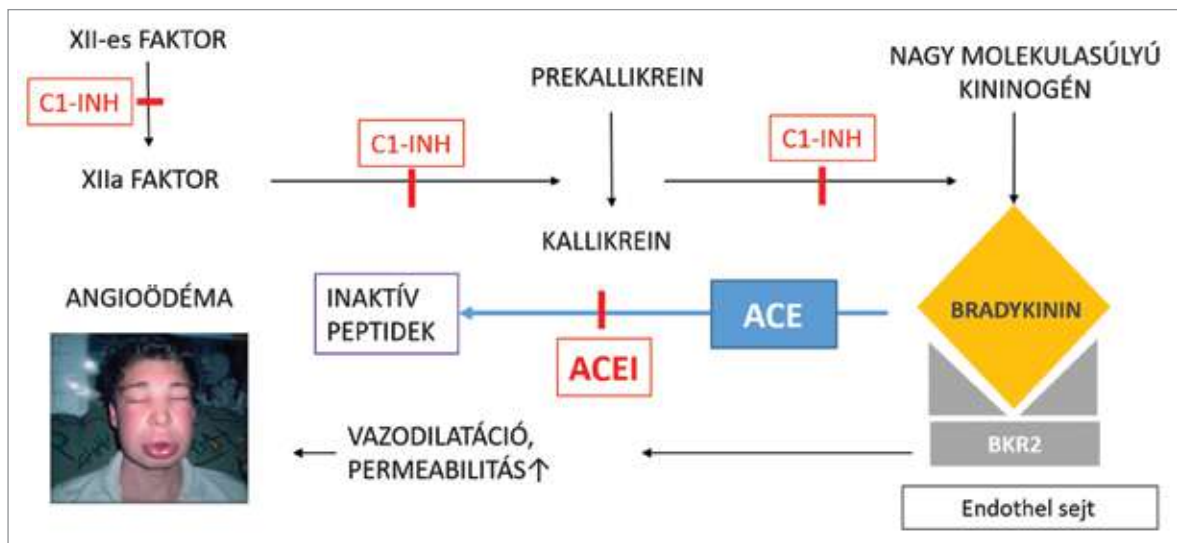
Az alkalmazott tonogén-szteroid-antihisztamin kezelés ellenére az angioödémás tünetek progrediáltak és súlyos gégeödéma ala-

kult ki. A fulladásveszély miatt urgens conicotomiát végeztek a kórteremben, majd a beteg stabilizálását követően tracheotomiára került sor. A dekanülálást követő harmadik napon ismét gégeödéma lépett fel, amely az alkalmazott kezelésre ismételten nem reagált, emiatt a légcsőkanült visszahelyezték és a beteget az angioödéma központba irányították. Komplementvizsgálatot végeztünk, amely szerzett C1-inhibitor hiányt igazolt. A C4, a C1-inhibitor antigenikus és funkcionális szintje, valamint a C1q koncentráció csökkent volt, és IgA és IgM típusú C1-inhibitor elleni antitesteket is ki tudtunk mutatni. Feltételeztük, hogy az ACE-inhibitor provokálta a szerzett C1-inhibitor hiány angioödémás tüneteit. Alapbetegség kutatást kezdtünk és myeloma multiplexre derült fény.

## HIPERTÓNIA ARCÖDÉMÁVAL

48 éves nő, anamnézisében 29 éves korában fagyulladást követően kialakuló arcödéma szerepel, amely spontán visszavonult három nap alatt. Ezt követően 19 évig angioödéma tekintetében a beteg tünetmentes volt, de hipertóniája miatt perindopril kezelést kezdtek. 37 hónapos perindopril kezelés után ajaködéma lépett fel, amely szteroid és antihisztamin adását követően csak nagyon lassan, mintegy négy nap alatt regrediált. Ekkor a diagnózis ACE-inhibitor okozta angioödéma volt. A perindopril elhagyták és a beteget az angioödéma központunkba irányították. A komplement és genetikai vizsgálat öröklődő C1-inhibitor hiányt igazolt, a C4, a C1-inhibitor antigenikus és funkcionális szintje csökkent volt, a C1q koncentráció normál értéket mutatott. C1-inhibitor elleni antitestet nem tudtunk kimutatni. A diagnózis hereditár C1-inhibitor hiány volt. Családszűréssel további 12 családtagnál igazoltuk a betegséget. Ebben az esetben is az ACE-inhibitor provokálta a hereditár C1-inhibitor hiány angioödémás tüneteit.

A családtagok részletes kikérdezése során kiderült, hogy közülük öten életük során már tapasztaltak angioödémás epizódot, amelyet



**2. ábra:** Az ACE-gátlók okozta angioödéma kórmechanizmusa (ACE: angiotenzin-konvertáló enzim; ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor; C1-INH: C1-inhibitor; BKR2: bradykinin 2-es receptor)

minden esetben allergiás eredetűnek tartottak, bár a kiváltó allergénre sohasem derült fény.

#### AZ ACE-GÁTLÓK OKOZTA ANGIOÖDÉMA KÓRMECHANIZMUSA

Az ACE-gátlók okozta angioödéma a bradykinin mediálta angioödémák csoportjába tartozik. A bradykinin, amely vazóaktív peptid, a kontakt kinin-kallikrein rendszerben termelődik. A folyamat az endothelsejtek felszínén lévő XII-es alvadási faktor aktiválódásával kezdődik, melynek hatására prekallikreinekből kallikrein képződik, majd a kallikrein a nagy molekulású kininogénből bradykinint hasít ki (2. ábra). A bradykinin az endothelsejtek felszínén jelen lévő bradykinin 2-es receptorhoz kötődik és ennek vazodilatáció és fokozott érfal-permeabilitás lesz a következménye, azaz az intravaszkuláris térből plazma áramlik az extracelluláris térbe, és létrehozza az ödémát. A bradykinin lebontását inaktív peptidekké négy enzim végzi, melyek közül a legjelentősebb az angiotenzin-konvertáló enzim. Az ACE gátlásának az lesz a következménye, hogy nő a vér bradykinin szintje és ez angioödéma kialakulásához vezethet. A rendszer aktiválódását a C1-inhibitor akadályozza meg.

#### AZ ACE-GÁTLÓK OKOZTA ANGIOÖDÉMA EPIDEMIOLÓGIÁJA

Az ACE-gátlók széles körben alkalmazott anti-hipertenzív szerek, ez az ötödik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoport a világon. Körülbelül 40 millióan szedik és emelkedő a tendencia. Az ACE-gátlók kiváltotta angioödéma az esetek körülbelül 1%-ában lép fel. Egy tanulmány szerint a sürgősségi osztályokon angioödémával jelentkezők 30%-ánál ACE-gátló kiváltotta angioödéma áll a tünetek hátterében. Gyakrabban fordul elő ilyen angioödéma nőknél, 65 év felett és afro-amerikaiakban, dohányosokban, szezonális allergiában szenvedőkben illetve egyéb gyógyszert, például aspirint vagy sztatint szedők körében.

#### AZ ACE-GÁTLÓK OKOZTA ANGIOÖDÉMA DIAGNOSZTIKÁJA

Az angioödéma leggyakrabban az arcon, a nyakon, a nyelven és a felső légúti nyálkahártyán jelentkezik. A gégeödéma az esetek 10%-ában a légúti elzáródás miatt fulladáshoz vezethet, illetve sürgős műtéti beavatkozást, sebészi szabad légút biztosítást tesz szükségessé. Az angioödéma felléphet to-

vább a végtagokon, a külső genitáliákon, illetve a törzs területén is.

A gasztrointesztinális traktus nyálkahártyája is érintett lehet. Ennek jellegzetes tünete a görcsös hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés. Az ödémás hasi roham során bélfalödéma és szabad hasúri folyadék mutatható ki képalkotó eljárásokkal (hasi ultrahang, CT vagy MRI). Amennyiben a beteg hasi tünetekkel jelentkezik és az angioödémás epizódja az ACE-inhibitor szedés következtében alakul ki, akkor a diagnózis akár évekig is késhet, mert a mindennapi gyakorlatban a klinikusok nem gondolnak arra, hogy az ACE-gátlók által kiváltott ödéma hasi tünetek formájában is megjelenhet. Így a hasi tüneteket – ahogyan ezt második bemutatott kóresetben is láthattuk – az orvosok nem hozzák összefüggésbe a gyógyszereszedéssel.

Az ACE-gátlók által kiváltott angioödéma bármely életkorban jelentkezhet, de általában felnőttkorban látjuk, mert az antihipertenzív kezelés elsősorban felnőttkorra tehető. A gyermekek ritkán szednek vérnyomáscsökkentőt. Az angioödémás tünetek általában 3-4 nap alatt spontán is visszavonulhatnak. Az ACE-inhibitor szedés kezdete és az angioödéma kialakulása között több év is eltelhet. A terápia felfüggesztését követően enyhébb angioödémás tünetek még néhány hónapig jelentkezhetnek, ennek pontos oka nem ismert.

Az ACE-inhibitor okozta angioödémát nem kíséri csalánkiütés, a családi anamnézis angioödéma vonatkozásában negatív, de ritkán pozitív is lehet, ahogyan ezt a negyedik beteg esetében láthattuk. Az angioödéma nem reagál a konvencionális terápiára. Jelenleg nincs olyan laboratóriumi teszt, amely specifikus lenne az ACE-inhibitor okozta angioödémára, így a diagnózis kizáráson alapul, tehát az egyéb bradykinin-mediálta angioödémákat komplement-, illetve genetikai vizsgálattal ki kell zárni, mivel ezek esetében az ACE-gátlók kiváltó tényezőként szerepelhetnek.

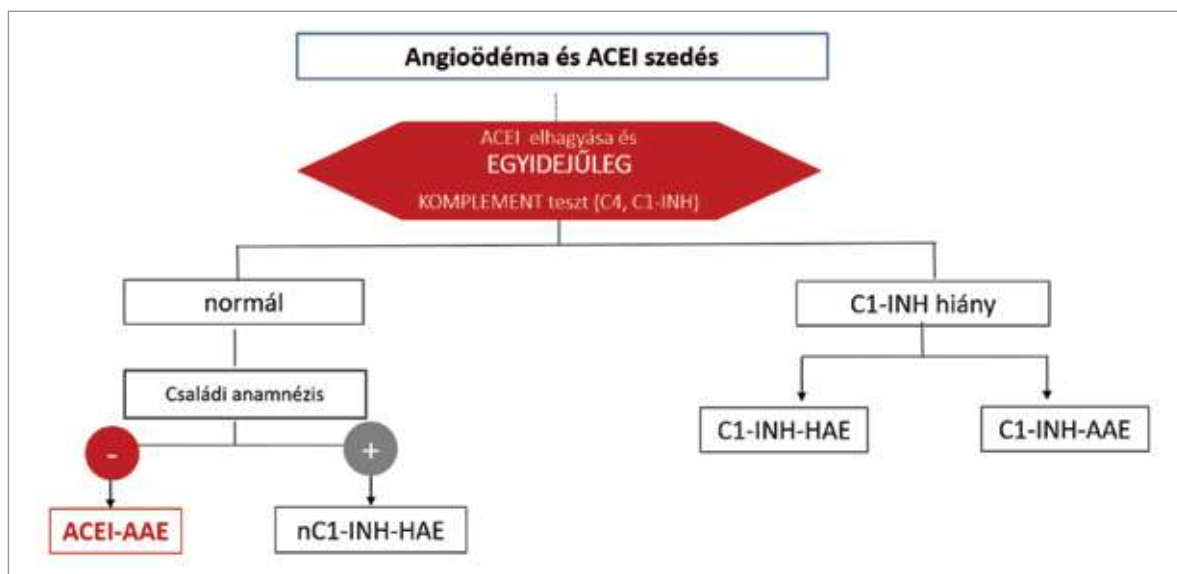
A legutóbb megjelent nemzetközi urticaria guideline<sup>1</sup> azt javasolja, hogy ha az ACE-

gátlót szedő betegnél angioödéma jelentkezik, akkor hagyjuk el a gyógyszert és hat hónapig obszerváljuk a beteget. Amennyiben hat hónap elteltével sem jelentkezik angioödéma, akkor kimondhatjuk, hogy az ACE-gátló okozta angioödéma diagnózisát. Az ajánlás csak abban az esetben javasolja a komplementvizsgálatok elvégzését, ha hat hónap után újból jelentkezik angioödéma.

#### AZ ACE-GÁTLÓK OKOZTA ANGIOÖDÉMA HAZAI DIAGNOSZTIKÁJA

A hazai klinikai gyakorlat különbözik a nemzetközi ajánlástól. Mi minden ACE-inhibitor szedő és angioödémát tapasztaló betegnél – a gyógyszer elhagyásával egyidejűleg – elvégezzük a komplementvizsgálatot. *Balla Zsuzsanna* PhD-hallgatónk 149, ACE-inhibitor szedő és angioödémás tüneteket mutató beteg komplementvizsgálatának eredményeit értékelte<sup>2</sup>. Felmérésünkben a 149-ből öt betegnél igazolódott C1-inhibitor deficiencia, közülük három volt szerzett és kettő hereditér típusú. A hereditér angioödémás betegek családszűrése kapcsán további betegeknél igazoltuk a C1-inhibitor hiányt.

Eredményeink alapján javasoltuk a nemzetközi ajánlás módosítását a következőképpen (3. ábra): angioödémás tünetek jelentkezése esetén, amennyiben a beteg ACE-inhibitor szed, a gyógyszer leállításával egyidejűleg el kell végezni a komplementvizsgálatokat, minimálisan a C4, illetve a C1-inhibitor funkcionális és antigenikus szintjének mérését. Amennyiben a komplement paraméterek értékei a normál tartományban vannak és a családi anamnézis angioödéma tekintetében negatív, úgy kimondható az ACE-inhibitor okozta angioödéma diagnózisa. Amennyiben a családi anamnézis pozitív, akkor a hereditér angioödéma normál C1-inhibitorral járó formájának a lehetősége merül fel és genetikai vizsgálat elvégzése szükséges az egyes altípusok diagnosztizálásához. Amennyiben a komplementvizsgálat igazolja a C1-inhibitor hiányt, akkor hereditér



**3. ábra:** Magyar javaslat a nemzetközi guideline módosítására (ACE: angiotenzin-konvertáló enzim; ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor; ACEI-AAE: acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors; C1-INH: C1-inhibitor; nC1-INH-HAE: normál C1-inhibitorral járó hereditær angioödéma)

formában családszűrést, szerzett C1-inhibitor hiányban alapbetegség kutatást kell végezni. Eredményeink igazolták, hogy az általunk alkalmazott diagnosztikus algoritmussal megelőzhető, hogy a C1-inhibitor hiányos betegek tévesen az ACE-inhibitor indukálta angioödéma csoportba sorolódjanak.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Ismeretlen eredetű angioödéma, illetve hasi panaszok esetén gondolni kell az ACE-inhibitorok lehetséges etiológiai szerepére. A tünetek megjelenési időpontja nem függ össze a gyógyszereszedés időtartamával. Az ACE-inhibitorok okozta szerzett angioödéma nem reagál a konvencionális terápiára. Az ACE-inhibitorok okozta angioödéma esetében a gyógyszer elhagyását követően komplementvizsgálat elvégzése szükséges, amellyel fény derülhet a szerzett és a hereditær C1-inhibitor hiányra. A hereditær angioödémás, illetve a szerzett C1-inhibitor hiányos betegekben az ACE-inhibitorok angioödémás rohamot provokálhatnak, ezért adásuk ezekben a kórképekben nem javasolt. A szerzett C1-inhibitor hiány, illetve a hereditær angioödéma korai

diagnosztizálása nagyon fontos, hiszen ez lehetővé teszi célzott terápiák bevezetését (láttuk, hogy a konvencionális terápiára ezen típusú angioödémák nem reagálnak), így például a bradykinin-termelődés gátlására irányuló gyógyszerek vagy a már felszabadult bradykinin receptoron történő hatásának gátlására irányuló gyógyszerek alkalmazását. Szerzett C1-inhibitor hiány esetében a betegség kialakulásához vezető alapbetegség – az ismertetett esetekben myeloma multiplex, illetve non-Hodgkin lymphoma – kutatása és kezelése is lehetővé válik.

Tehát nem minden az, aminek látszik.

Jelenleg 13 különböző etiológiájú angioödémát különböztünk el, amelyek külső megjelenése azonos. ■

### IRODALOMJEGYZÉK

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy: European J Allergy Clin Immunol* 2018; 73: 1393-414.
- Balla Zs, Zsilinszky Zs, Pólai Zs, et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 947-955.