

# Етиопатогенеза, клиничке манифестације и лечење ангиоедема – наша искуства

Александра Алексић<sup>1</sup>, Мирјана Богић<sup>2,3</sup>, Весна Томић-Спирић<sup>2,3</sup>,  
Александра Перић-Попадић<sup>2,3</sup>, Далибор Врањеш<sup>1</sup>, Борут Босанчић<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника за болести уха, грла и носа, Клинички центар, Бања Лука, Босна и Херцеговина;

<sup>2</sup>Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Клиника за алергологију и клиничку имунологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Универзитет у Бањој Луци, Пољопривредни факултет, Бања Лука, Босна и Херцеговина

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Ангиоедем се одликује супкутаном и/или субмукозним отоком који је најчешће локализован на уснама, капцима, језику, усној дупљи, гркљану и ждрелу. Различити типови ангиоедема, узроковани различитим етиопатогенетским механизмима, могу имати исту или веома сличну клиничку слику, а потребни су различити дијагностички и терапијски поступци. Непосредна животна угроженост услед нагло насталог едема ждрела и гркљана са опструкцијом дисајних путева налаже ендотрахеалну интубацију или ургентну трахеотомију. Стандардна антиалергијска терапија није ефикасна у лечењу свих врста ангиоедема.

**Циљ рада** Циљ ове ретроспективне студије био је да на основу клиничке презентације и тока развоја ангиоедема допринесе бољем разумевању етиопатогенезе овог обољења и да одреди расположиве и најефикасније модалитете лечења.

**Методе рада** Студијом су обухваћени болесници лечени под дијагнозом ангиоедема горњих дисајних и горњих дигестивних путева у периоду 2000–2012. године у Клиници за болести уха, грла и носа Клиничког центра у Бањој Луци.

**Резултати** Испитаници су у просеку имали 62,8 година. Било је 40 мушкараца (52,6%) и 36 жена (47,4%). Код 34 болесника (44,7%) дијагностикован је тип II ангиоедема. Скоро половина болесника (36; 47,4%) узимала је инхибиторе ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ), али није постојала статистички значајна разлика у односу на укупан број испитаника ( $p=0,678$ ).

**Закључак** Боље разумевање етиопатогенетских механизма и усвајање дијагностичких протокола допринесе ефикаснијем лечењу особа оболелих од ангиоедема.

**Кључне речи:** ангиоедем; етиопатогенетски механизми; лечење

## УВОД

Ангиоедем је нејасно ограничен, еластичан оток дубљих слојева супкутаног и субмукозног ткива који може захватити било који део тела, али најчешће предео главе и врата, гениталије, дланове и стопала. Ангиоедем се у 40% случајева испољава удружено с уртикаријом. Иако уртикарија и ангиоедем показују многе сличности у патофизиолошком смислу, за разлику од уртикарије, ангиоедем захвата ретикуларни дермис и субмукозно ткиво [1].

Учесталост ангиоедема се процењује на 10–20% у општој популацији. Симптоми обично нестају за један до три дана, али понекад имају тенденцију да рецидивирају. Може се испољити у акутној и хроничној форми, у зависности од тога да ли траје краће или дуже од шест недеља. Свака појава ангиоедема може трајати од неколико сати до неколико дана. Основу клиничке слике ангиоедема одликује оток супкутаног или субмукозног ткива који није праћен сврабом, већ осећајем жареха или напетости захваћеног подручја, уз најчешће непромењену пребојеност коже и слузница. Услед отока слузнице језика, усне дупље, ждрела и гр-

кљана настају промуклост, отежано дисање и тешкоће са гутањем. У случају херeditарног ангиоедема могу настати и симптоми гастроинтестиналног тракта. Ангиоедем алергијске етиологије може бити праћен и другим симптомима анафилактичке реакције [2].

Ангиоедем настаје као последица патофизиолошких процеса који укључују локално или системско ослобађање бројних вазоактивних медијатора, најчешће хистамина и брадикинина. Оба медијатора узрокују повећану васкуларну пермеабилност и екстравазацију плазме у супкутаном и субмукозном ткиву, што за последицу има развој отока [1]. У литератури се срећу различите поделе ангиоедема. Према патофизиолошким механизмима извршена је подела на ангиоедеме посредоване хистамином или брадикинином, те хистамин и брадикинин непосредоване [3]. Класификација ангиоедема је приказана у табели 1.

Ангиоедеми посредовани хистамином или алергијски ангиоедеми настају у склопу типа I или IgE-посредованог типа преосетљивости у коју су укључене маст-ћелије. Овај тип ангиоедема се развија обично након 30 минута до два сата од излагања алер-

## Correspondence to:

Aleksandra ALEKSIĆ  
Koste Jarića 14b  
78000 Banja Luka  
Bosna i Hercegovina  
alexandraaleksic@gmail.com

**Табела 1.** Клиничка обележја различитих облика ангиоедема (преузето и адаптирано према референци [3])  
**Table 1.** Clinical features of various types of angioedema (downloaded and adapted from the reference [3])

Ангиоедем Angioedema		Обележја ангиоедема Clinical features
Хистамин-посредовани Histamine-mediated	Алергијски ангиоедем Allergic angioedema	Најчешће удружен с уртикаријом и симптомима анафилаксе; јавља се свраб; у вези са излагањем алергену; траје 24–48 сати; добар одговор на антихистаминике или кортикостероиде Accompanied by urticarial and anaphylaxis; may be pruritic; associated with exposure to allergens; attacks last for 24–48 hours; responsive to antihistamines or corticosteroids
Брадикинин-посредовани Bradykinin-mediated	Херeditарни ангиоедем тип I и II Hereditary angioedema type I and II	Понављана појава без уртикарије; појава у детињству, погоршање у пубертету; позитивна породична анамнеза код 75% болесника; нема одговора на антихистаминике или кортикостероиде Recurrent attacks, no urticaria; onset in childhood or young adulthood, worsening at puberty; positive family history; unresponsive to antihistamines or corticosteroids
	Херeditарни ангиоедем тип III Hereditary angioedema type III	Мутације на фактору XII; чешћи код жена, естроген-зависан; понављани оток језика; позитивна породична анамнеза; нема одговора на антихистаминике или кортикостероиде Mutations in factor XII; more common in women; may be estrogen dependent; typical onset after childhood; recurrent tongue swelling is cardinal symptom; unresponsive to antihistamines or corticosteroids
	Стечени ангиоедем Acquired angioedema	Напади слични херeditарном ангиоедему; појава у каснијем животном добу; није позитивна породична анамнеза; нема одговора на антихистаминике или кортикостероиде Attacks similar to hereditary angioedema; onset in middle age or later; no family history; unresponsive to antihistamines or corticosteroids
	Ангиоедем изазван инхибиторима ACE ACE-inhibitor-induced angioedema	Подаци о примени инхибитора ACE; нема уртикарије; лице и језик најчешће захваћени; чешће се јавља код пушача и припадника црне расе History of ACE-inhibitor use; no urticaria; face and tongue most frequent sites; more common in blacks and smokers
Хистамин и брадикинин непосредовани Not mediated by histamine or bradykinin	Идиопатски ангиоедем Idiopathic angioedema	Ангиоедем повремено удружен с уртикаријом; оток перзистира до 48 часова; добар одговор на антихистаминике или кортикостероиде Sometimes accompanied by urticaria; swelling may persist for up to 48 hours; attacks may occur daily; responsive to antihistamines or corticosteroids
	Псеудоалергијски ангиоедем Pseudoallergic angioedema	Уртикарија присутна; могуће да су посредовани цистеинил-леукотријенима; укључују НСАИЛ-индуковани ангиоедем Urticaria present; thought to be mediated by cysteinyl-leukotrienes; includes NSAID-induced angioedema

ACE – ангиотензин-конвертујући ензим; НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови  
 ACE – angiotensin-converting enzyme; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug

гену (храна, лекови, уједи инсекта, латекс). Овај тип ангиоедема се јавља код 40% болесника (најчешће код особа преосетљивих на алергене хране) и најчешћи је вид ангиоедема. Углавном је реч о нагло насталом и краткотрајном ангиоедему који је праћен уртикаријом [4, 5].

Код постојања рекурентних ангиоедема без уртикарије, који не реагују на уобичајену антиедематозну терапију, треба узети у обзир ангиоедеме који су посредовани брадикинином. Кинини су група фармаколошки активних пептида који се ослобађају у ткива или плазму током ензимске реакције каликреина, која се одвија у склопу комплексне протеолитичке каскаде зване „каликреин–кинин каскада“. Везивање брадикинина за брадикинин  $\beta 2$  рецепторе индукује вазодилатацију и повећану ендотелну пропустљивост. Ангиоедеми посредовани брадикинином могу се сврстати у две групе: ангиоедеми услед недостатка инхибитора *C1*-естеразе (*C1-INH*), који могу бити херeditарни (наследни) или стечени, и ангиоедеми који нису условљени недостатком *C1-INH*, који се деле на естроген-зависне и ангиоедеме изазване инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) [6].

Херeditарни ангиоедем (ХАЕ) је редак аутозомално доминантни генетски поремећај који се јавља код једног оболелог на 25.000 људи [6, 7]. Обољење се одли-

кује квантитативном (тип I – 85% случајева) или квалитативном (тип II – 15% случајева) дефицијенцијом *C1-INH*, условљеном мутацијом на гену *C1-INH SERPING1*, лоцираном на хромозому *11q*. ХАЕ с нормалним *C1-INH* (тип III) настаје због мутације на гену за фактор XII и последичне неконтролисане активације каликреин–кинин каскаде. Смањени ниво или функција *C1-INH* која води прекомерном накупљању брадикинина је фундаментални поремећај у ХАЕ тип I и II [6, 7]. Естроген-зависни тип ХАЕ или ХАЕ тип III још нема довољно разјашњену етиопатогенезу, али могуће објашњење јесте да мутације фактора XII утичу на метаболизам брадикинина. ХАЕ тип III се јавља искључиво код жена [8]. За разлику од алергијског ангиоедема, ХАЕ се развија полако и траје дужи од 24 сата. Осим отока коже, развија се оток слузнице гркљана и гастроинтестиналног тракта. Први симптоми код ХАЕ се јављају током или након пубертета, најчешће предиспонирани инфекцијом, трудноћом, повредом или хируршким интервенцијама [6, 9].

Стечени ангиоедем настаје услед смањеног нивоа *C1-INH*, који настаје као последица постојања аутоантитела или повећане потрошње *C1-INH*. Код 10–15% болесника у подлози су лимфопрлиферативна обољења [6]. Ангиоедем изазван инхибиторима *ACE* је посредован брадикинином. *ACE* има улогу у ренин–анги-

отензин–алдостерон систему кроз два протеолитичка механизма: конверзија ангиотензина I у ангиотензин II и деградација брадикинина. Лекови инхибитори ACE блокирају ACE, што доводи до повећања концентрације брадикинина. Верује се да је овај тип ангиоедема посредован брадикинином и супстанцом P, молекулима које нормално метаболишу инхибитори ACE [6, 10].

Као узроци идиопатског типа ангиоедема наводе се стрес, болести штитасте жлезде, недостатак гвожђа, витамина Б и фолне киселине, хронична упална стања (инфекције бактеријом *Helicobacter pylori*, хепатитис, грануломи зуба, хронични синуситиси). Тиреоидна аутоантитела су утврђена у 14–28% случајева хроничне уртикарије и/или ангиоедема, а IgG аутоантитела за високоафинитетне рецепторе IgE (FcεRI) или за IgE су нађена у 30–50% случајева. Аутоантитела (IgG) премештавају FcεRI на маст-ћелијама, доводећи до активације, дегранулације и ослобађања хистамина, цитокина и других проинфламаторних медијатора [1].

Исцрпни анамнестички или хетероанамнестички подаци имају највећи значај у постављању дијагнозе ангиоедема. Постојање могућих преципитирајућих фактора, брзина развоја клиничке слике, локализација ангиоедема, постојање уртикарије, позитивна породична анамнеза, лекови који се користе и одговор на стандардну антидемагтозну терапију јесу кључни елементи из историје болести који указују на тип ангиоедема [1, 6].

Лечење од ангиоедема зависи од стадијума у којем се болесник налази и узрока који га је изазвао. У благим случајевима није индиковано болничко лечење, док су у тежим случајевима неопходни хоспитализација и сталан надзор болесника. У случају брадикинин-посредованог ангиоедема, антихистаминици и адреналин су неделотворни, док кортикостероиди имају ограничену ефикасност. Свежа смрзнута плазма и транксемична киселина могу код неких болесника бити од помоћи у терапији ХАЕ. Концентрација *CI-INH*, инхибитори каликреина и антагонисти рецептора за брадикинин тип II примењују се при акутним нападима ХАЕ [1, 6, 11].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу наша искуства у погледу клиничке слике ангиоедема главе и врата и лечења болесника с ангиоедемом током дванаестогодишњег периода.

## МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном студијом је обухваћено 76 особа које су болнички лечене од 1. јануара 2000. до 31. децембра 2012. године у Клиници за болести уха, грла и носа Клиничког центра у Бањој Луци. Болесници су најчешће упућивани из службе хитне помоћи и амбуланти породичне медицине, где су иницијално лечени

уобичајеном антиалергијском терапијом без знакова регресије едема или због иницијалне опструкције горњих дисајних путева.

Дијагноза ангиоедема је постављена на основу анамнезе, клиничке слике и клиничког ОРЛ прегледа. Током болничког лечења обављени су и консултативни прегледи других специјалиста. Локализација ангиоедема заснована на иницијалном клиничком прегледу је била критеријум за класификацију ангиоедема на тип I (оток коже лица и усне дупље), тип II (оток пода усне дупље и/или орофаринкса) и тип III (оток орофаринкса и ендоларингеалних структура) [12]. У склопу историје болести прикупили смо податке у вези с применом лекова из групе инхибитора ACE, постојањем атопије, преосетљивошћу на лекове и друге спољашње агенсе и заступљеношћу других обољења.

Све статистичке анализе добијених података рађене су у програму *SPSS Statistics 22 (IBM, 2013)* коришћењем Пирсоновог  $\chi^2$ -теста, уз постављени ниво значајности од  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило 76 болесника просечне старости од 62,8 година. У групи испитаника било је 40 мушкараца (52,6%) и 36 жена (47,4%) (Табела 2).

Могући етиопатогенетски фактори у настанку ангиоедема су приказани у табели 3. Као непосредни узрок ангиоедема код десет болесника (13,2%) наведен је ујед инсекта. Код четири болесника (5,3%) установљен је настанак ангиоедема након примене лека: у два случаја након узимања триметоприм-сулфаметоксазола, а у по једном случају након узимања нестероидних антиинфламаторних лекова, односно хомеопатског припрема. Код осам болесника (10,5%) утврђена је атопија, у истој групи је један испитаник с ангиоедемом

**Табела 2.** Расподела 76 испитаника према старости и полу  
**Table 2.** Distribution of 76 patients by age and sex

Старост (године) Age (years)	Пол Sex	N	Укупно Total
20–30	М/М	3	8
	Ж/Ф	5	
31–40	М/М	9	20
	Ж/Ф	11	
41–50	М/М	9	15
	Ж/Ф	6	
51–60	М/М	6	17
	Ж/Ф	11	
61–70	М/М	4	6
	Ж/Ф	2	
71–80	М/М	6	7
	Ж/Ф	1	
81–90	М/М	1	1
	Ж/Ф	0	
91–100	М/М	2	2
	Ж/Ф	0	

М – мушки; Ж – женски; N – број болесника  
M – male; F – female; N – number of patients

**Табела 3.** Класификација ангиоедема код 76 испитаника на основу клиничке слике и етиопатогенетских одлика**Table 3.** Classification of angioedema in 76 patients based on clinical presentation and pathophysiological characteristics

Могући узрок ангиоедема Possible cause of angioedema	N (%)
Ујед инсекта Insect bite	10 (13.2)
Преосетљивост на лек Drug hypersensitivity	4 (5.3)
Лечење инхибиторима ACE ACE-inhibitors treatment	36 (47.4)
Недостатак C1-INH Deficiency of C1-INH	1 (1.3)
Аутоимунска обољења/инфекције Autoimmune diseases/infections	5 (6.6)
Аутоимунски тиреоидитис Autoimmune thyroiditis	4 (5.3)
Хепатитис Б Hepatitis B	1 (1.3)
Непозната етиологија Unknown etiology	20 (26.2)

**Табела 4.** Расподела 76 испитаника према типу ангиоедема**Table 4.** Distribution of 76 patients by type of angioedema

Тип ангиоедема Type of angioedema	N (%)
Тип I (оток коже лица и усне дупље) Type I (involving face and oral cavity)	12 (15.8)
Тип II (оток пода усне дупље и/или орофаринкса) Type II (involving floor of mouth and/or oropharynx)	34 (44.7)
Тип III (оток орофаринкса и ендоларингеалних структура) Type III (involving oropharynx, glottis and supraglottic structures)	30 (39.5)

имао ујед инсекта. Код једног болесника (1,3%) дијагностикован је ХАЕ тип I на основу клиничке слике, позитивне породичне дијатезе и снижене вредности C1-INH. Скоро половина болесника (36; 47,4%) је примала инхибиторе ACE, али није постојала статистички значајна разлика у односу на укупан број испитаника ( $p=0,678$ ). Код највећег броја болесника (34; 44,7%) забележен је тип II ангиоедема. Тип I је био значајно најређи тип ангиоедема ( $p=0,004$ ). Расподела испитаника према типу ангиоедема приказана је у табели 4.

Посматрали смо и учесталост типа или локализације ангиоедема горњих дисајних и горњих дигестивних путева код болесника који су примали инхибиторе ACE и установили да није постојала статистички значајна разлика ( $p=0,174$ ) у односу на различите типове ангиоедема.

Код седам болесника (9,2%) установљена је уртикарија, од чега је код шест она била у вези с уједом инсекта, а код једног болесника с преосетљивошћу на лек. Код 15 болесника (19,7%) забележене су понављане епизоде ангиоедема, међу којима је деветоро (60%) примало инхибиторе ACE и код свих је дијагностикован ангиоедем тип II и III. Посматрајући учесталост рецидива ангиоедема на укупном броју испитаника, нисмо установили статистички значајно чешћу појаву код болесника који су узимали инхибиторе ACE ( $p=0,812$ ), нити статистички значајну разлику у

погледу заступљености одређеног типа ангиоедема ( $p=0,801$ ).

Свим болесницима су преписани лекови из групе антихистаминика и кортикостероида. У испитиваном узорку није било индикација за ендотрахеалну интубацију или хитну трахеотомију, као ни смртог исхода. Болничко лечење је у просеку трајало три дана.

## ДИСКУСИЈА

У постављању дијагнозе и могућег узрока ангиоедема служили смо се подацима из историја болести испитаника, клиничком сликом и током обољења, као и одговором на стандардну антиедематозну терапију. Посебну пажњу смо усмерили на могуће узрочне факторе, алергијску преосетљивост, примењене лекове и појаву и ток обољења. Код већине болесника утврђени су типови II и III ангиоедема, а статистички значајно ређе тип I. Овакав налаз објашњава се чињеницом да најчешћа локализација ангиоедема тип II и III – у пределу горњих дисајних и горњих дигестивних путева – и пропратна претећа хитна симптоматологија најчешће налажу упућивање болесника специјалисти оториноларингологије.

Студија Цингала (*Zingale*) и сарадника [13] је обухватила 929 испитаника с ангиоедемом током 11 година испитивања. У 16% случајева је изолован спољашњи агенс као узрок (лек, храна или ујед инсекта), у 11% узрок су били инхибитори ACE, у 7% аутоимунска обољења и инфекције, у 25% недостатак C1-INH, док у 41% случајева узрочни фактор није препознат. У нашој студији је било 47,4% испитаника код којих се као етиопатогенетски фактор настанка ангиоедема наводи узимање инхибитора ACE. На постављање дијагнозе овог типа ангиоедема указала нам је типична клиничка слика ангиоедема код болесника који су примали инхибиторе ACE уз слаб одговор на конвенционалну антиедематозну терапију. Нисмо установили статистички значајно чешћу појаву ангиоедема условљену применом инхибитора ACE у односу на укупан број испитаника, као ни чешћу појаву рецидива код ових болесника. Сличну ретроспективну студију су извели Холм (*Holm*) и Овесен (*Ovesen*) [14], који су испитали 112 болесника примљених на одељење оториноларингологије током десет година. Установили су повећану стопу ангиоедема током десетогодишњег периода клиничког праћења, чему је значајно допринела повећана примена инхибитора ACE током испитивања.

Ангиоедем изазван применом инхибитора ACE се најчешће локализује на глави и врату (лице, усне, језик, гркљан и ждрело), док ређе захвата висцералне органе. Претећа асфиксија услед захватања горњих дисајних путева се развија у 25–39% случајева. Оток се развија током 4–6 часова и обично код већине болесника долази до повлачења симптома у наредних 48 часова. Тежи орофарингеални и отоци језика трају обично дуже од два дана. Тежина симптома варира од веома благих до веома тешких с претећом асфик-



сијом [15]. Могући предиктивни фактори за настанак овог типа ангиоедема су претходна појава ангиоедема, пушење, старост преко 65 година, женски пол и припадност црној раси [15]. Већином се овај тип ангиоедема развије већ након неколико недеља од почетка узимања инхибитора АСЕ, али код 30% болесника настаје након неколико месеци или година од почетка примене ове терапије. Преваленција ангиоедема посредованог инхибиторима АСЕ је између 0,1% и 2,2%. Просечна старост за настанак овог типа ангиоедема је 60 година [15, 17]. Први случај ангиоедема посредованог инхибиторима АСЕ, као веома ретког нежељеног ефекта лека, описан је 1980. године [16]. Резултати студије Банерџија (*Banerji*) и сарадника [15] показала је да је приближно 30% случајева свих ангиоедема посредовано инхибиторима АСЕ. Ангиоедеми овога типа су често препозната или погрешно тумачена стања јер се, с обзиром на одложени настанак, често не доводе у везу с применом ових лекова [17].

У нашем истраживању је код једног испитаника утврђен хередитарни ангиоедем на основу позитивне породичне анамнезе, понављаних епизода обољења, клиничке слике изолованог ангиоедема ларинкса и снижене вредности *C1-INH*. У случају болесника којима смо искључивали инхибиторе АСЕ тражили смо консултативни преглед интернисте и увођење алтернативне терапије. Нисмо вршили рутинске лабораторијске анализе јер оне немају значаја у процени акутног ангиоедема. У свим случајевима где је то било потребно преложили смо даље алерголошко тестирање *in vivo* и *in vitro* када се за то остваре временски услови. При појави рекурентних ангиоедема налагали смо даље хематолошке, биохемијске и имунолошке лабораторијске анализе. Где год је то било потребно и где год су остварени услови индиковали смо провокационе тестове који би могли послужити у доказивању псеудоалергијских или идиопатских ангиоедема. Код болесника с позитивном породичном анамнезом и рецидивантним изолованим ангиоедемима, праћеним тегама у гастроинтестиналном тракту, тражили смо одређивање *C4* компоненте комплемента, као и *C1-INH* квантитативно и функционално [18].

Свим испитаницима преписана је антиедематозна терапија: епинефрин *i.m.* у дози од 0,01 mg/kg или 0,3 mg (у одређеним случајевима), антихистаминици (дифенхидрамин у дози од 50 mg *i.m.* или *i.v.*; након осам сати орални *H1*-антихистаминици) и кортикостероиди (метилпреднизолон или солумедрол *i.m.* или *i.v.*), затим надокнада течности уколико је било потребно и кисеоник 4–8 l/min.

Иако је ангиоедем обољење које најчешће има благ клинички ток, он може бити узрок респираторног дистреса, нагло настале опструкције дисајних путева и смрти оболелог. Непосредна животна угроженост услед ангиоедема и опструкције горњих дисајних путева на-

лаже интубацију или хитну трахеотомију. Стопа смртности од асфиксије услед ларингеалног едема у склопу ангиоедема је 3–40% [19]. У нашој студији није било индикација за ендотрахеалну интубацију или хитну трахеотомију. Куњо (*Signo*) и сарадници [20] су навели да је од свих оболелих од ангиоедема 10–25% испитаника имало тешку опструкцију горњих дисајних путева. У ретроспективној петогодишњој студији Кјуа (*Chiu*) и сарадника [12], која је обухватила 108 болесника, установљено је да је 68,5% испитаника примало инхибиторе АСЕ, а 13% је било интубирано. Индикација за интубацију у свим случајевима је био масиван едем пода усне дупље и језика. На основу резултата ове студије, аутори су увели алгоритам према којем је иницијална презентација симптома кључна за правовремен и сврсисходан третман ангиоедема, а изражен едем језика и пода усне дупље су индикација за интубацију.

## ЗАКЉУЧАК

Различити типови ангиоедема, узроковани различитим етиопатогенетским механизмима, могу имати исту или веома сличну клиничку слику, што налаже различите дијагностичке и терапијске поступке. Трагање за могућим етиопатогенетским механизмима у настанку ангиоедема не сме одлагати лечење и збрињавање акутне респираторне инсуфицијенције. Анамнеза, клиничка слика и одговор на терапију су једноставан, ефикасан и јефтин дијагностички протокол.

Због повећања броја кардиоваскуларних обољења и све шире примене инхибитора АСЕ, повећан је и број ангиоедема као нежељених ефеката. Ангиоедеми узроковани применом ових лекова сматрају се водећим узроком ангиоедема изазваних лековима и један од најчешћих познатих узрочника ангиоедема уопште. Резултати наше студије су, на основу клиничке слике и тока ангиоедема, указали на веома честу појаву ангиоедема као нежељеног деловања инхибитора АСЕ.

Код свих типова ангиоедема приоритет има одржавање проходности дисајних путева. Ако постоји опструкција дисајних путева, приступа се ендотрахеалној интубацији (кад год је могуће фиброоптичка назотрахеална интубација), а ако се она не може извести због отока језика, гркљана или ждрела, врши се коникотомија или трахеотомија. Након интубације болесник се смешта у јединицу интензивне неге.

Боље разумевање патофизиолошких механизма ангиоедема је усмерило даља истраживања ка изналажењу циљне или специфичне терапије различитих облика ангиоедема, а самим тим и ка смањењу морбидитета и mortalитета од овог обољења. Засада ће познавање етиопатогенетских механизма и усвајање дијагностичких протокола допринети делотворнијем лечењу од ангиоедема.

## ЛИТЕРАТУРА

- Carr TF, Saltoun CA. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33:570-2.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3):373-88.
- Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med.* 2012; 5:39.
- Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2):S138-49.
- Kaplan AP, Ausiello DA. Anaphylaxis. In: Goldman L, editor. *Cecil Medicine.* 23<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.1450-1452.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(5):333-47.
- Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008; 68(18):2561-73.
- Hentges F, Hilger C, Kohnen M, Gilson G. Angioedema and estrogen-dependent angioedema with activation of the contact system. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(1):262-4.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008; 359(10):1027-36.
- Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40:50-61.
- Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010; 363:523-31.
- 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(9):834-40.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni A, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ.* 2006; 175(9):1065-70.
- Holm JP, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-oedema. *Dan Med J.* 2012; 59(6):A4449.
- Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:327-32.
- Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM. The captopril-induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol.* 1980; 116(8):902-5.
- Sojić Rajčić J, Bogić M, Tomić Spirić V, Rašković S. Angioedema caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Srp Arh Celok Lek.* 2000; 128(9-10):328-30.
- Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10(4):239-50.
- Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26(4):669-90.
- Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, Griffini S, Cicardi M. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy.* 2009; 64(2):254-7.

## Pathophysiology, Clinical Manifestation and Management of Angioedema – Our Experience

Aleksandra Aleksić<sup>1</sup>, Mirjana Bogić<sup>2,3</sup>, Vesna Tomić-Spirić<sup>2,3</sup>, Aleksandra Perić-Popadić<sup>2,3</sup>, Dalibor Vranješ<sup>1</sup>, Borut Bosančić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Ear, Throat and Nose, Clinical Center, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina;

<sup>2</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Clinic of Allergy and Clinical Immunology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>University of Banja Luka, Faculty of Agriculture, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

### SUMMARY

**Introduction** Angioedema is characterized by subcutaneous and/or submucosal swelling usually localized to the lips, eyelids, tongue, oral cavity, larynx and pharynx. Various types of angioedema, caused by different pathophysiologic mechanisms, can have the same or very similar clinical picture and require different diagnostic and therapeutic procedures. The immediate threat to life as a result of rapidly developed edema of the pharynx and larynx with airway obstruction requires endotracheal intubation or emergency tracheotomy. Standard therapy, which includes epinephrine, second-generation antihistamines and steroids, is not effective in the treatment of all types of angioedema.

**Objective** On the basis of the clinical presentation and course of angioedema, this retrospective study was aimed at contributing to a better understanding of the etiopathogenesis of the disease and at helping determine the most effective available treatment modalities.

**Methods** This retrospective study included patients treated under the diagnosis of angioedema of the upper aerodigestive tract between 2000 and 2012 in the Department of Otorhinolaryngology, Clinical Center of Banja Luka.

**Results** A total of 76 subjects were included in the study. The average age was 62.8 years. There were 40 (52.6%) male and 36 (47.4%) female patients. The largest number of patients (44.7%) had type II angioedema. Almost half of the patients or 36 patients (47.4%) were on treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi), but there was no statistically significant difference under the total number of patients ( $p=0.678$ ).

**Conclusion** Better understanding of pathophysiologic mechanisms and the adoption of diagnostic protocols contributes to more effective treatment of angioedema.

**Keywords:** angioedema; pathophysiologic mechanisms; treatment