

## Angioedema e *flushing* em doente idoso. Da “alergia” ao carcinóide. A importância do diagnóstico diferencial.

### *Angioedema and flushing in the elderly patient. From “allergy” to carcinoid tumour. Importance of the differential diagnosis.*

Anna Sokolova Ravasqueira<sup>\*</sup>, Gabriela Palma-Carlos<sup>\*\*</sup>, José Rocha<sup>\*\*\*</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>§</sup>, Manuel Pereira-Barbosa<sup>§§</sup>

#### Resumo

O fenómeno de envelhecimento da população tem repercussão no leque de diagnóstico diferencial dos doentes observados em qualquer consulta médica e também na consulta de Alergologia. Nesta consulta, as reacções adversas medicamentosas constituem o principal motivo de referência dos doentes idosos. Os fármacos que actuam no eixo renina-angiotensina-aldosterona assumem um papel cada vez mais importante no doente com patologia cardiovascular, sendo o angioedema um dos seus possíveis efeitos adversos. Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 71 anos de idade, com internamento por angioedema labial recorrente após terapêutica de crises hipertensivas com captopril que resolveu com a evicção deste fármaco. Posteriormente, a doente foi novamente referenciada à consulta de Alergologia por *flushing*, interpretado pelo médico assistente como reacção alérgica de etiologia a esclarecer. A abordagem multidisciplinar permitiu o diagnóstico de tumor neuroendócrino. Os autores discutem a etiologia do angioedema e do *flushing* e as alternativas terapêuticas.

Palavras chave: angioedema, carcinóide, hipertensão, *flushing*.

#### Abstract

*Aging influences the variety of pathologies observed at any internal medicine department and Allergology is not an exception. One of the main reasons of referency of the aging patients to Allergology department are the adverse drugs reactions. Renin-angiotensin-aldosterone blockers are widely used in the treatment of cardiovascular pathology and angioedema is one of the possible side effects. We present the case-report of a 71-year-old woman with recurrent angioedema associated with emergency room treatment of hypertensive crisis with sublingual administration of captopril. Angioedema was controlled after captopril eviction. Later she presented with flushing episodes, that were interpreted by her medical assistant as an allergic reaction and she was sent to Allergology department for further investigation. Neuroendocrine tumor was diagnosed and collaboration with different specialities was needed for the adequate treatment. The authors discuss the aetiology of angioedema and carcinoid and the treatment options.*

*Key words: angioedema, carcinoid, high blood pressure, flushing.*

#### Introdução

As doenças imunoalergológicas são tradicionalmente consideradas como uma patologia de faixa etária jovem, mas na realidade os doentes referenciados à Consulta de Imunoalergologia do nosso hospital têm idade média de 46 anos (dados referentes a 2007). Actualmente, o fenómeno de envelhecimento da população tem repercussão no leque das doenças observadas em qualquer consulta médica e implica um diagnóstico diferencial vasto, nomeadamente em um doente imunoalergológico.

As reacções adversas medicamentosas são um dos motivos mais frequentes de referência dos doentes

<sup>\*</sup>Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia

<sup>\*\*</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

<sup>\*\*\*</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia

<sup>§</sup>Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

<sup>§§</sup>Director do Serviço de Imunoalergologia, Professor Associado da Faculdade de Medicina de Lisboa

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

Recebido para publicação a 20.01.08

Aceite para publicação a 10.03.09

idosos à Consulta de Imunoalergologia.

Os inibidores do enzima de conversão da angiotensina (iECA) assumem um papel cada vez mais importante no controlo da doença cardiovascular. Os seus efeitos benéficos dependem da bradicinina, o mesmo agente que é responsável pelas reacções adversas, nomeadamente tosse crónica e angioedema não alérgico. A frequência de angioedema induzido por iECA na raça caucasiana é de 0,1-0,7% (0,5% para captopril).<sup>1</sup> Este fármaco é frequentemente utilizado nos Serviços de Urgência como terapêutica de crises hipertensivas.<sup>2</sup>

As reacções cutâneas inflamatórias têm vasto diagnóstico diferencial e no contexto de anterior reacção adversa medicamentosa, podem direccionar o clínico para investigação de uma possível reacção alérgica. O presente caso diz respeito a uma doente com vários episódios de angioedema labial induzido por iECA e, posteriormente, com quadro de *flushing* interpretado pelo médico assistente como anafilaxia.

O algoritmo de avaliação dum doente com *flushing* cutâneo implica em primeiro lugar a exclusão de patologias malignas (embora menos frequentes) apesar de estar frequentemente associado a situações benignas, como pós-menopausa, síndrome febril, ingestão de álcool ou de alguns alimentos.<sup>3</sup>

### Caso clínico

Doente do sexo feminino, 71 anos de idade, caucasiana, foi internada no Serviço de Imunoalergologia em Abril de 2006, por angioedema labial recorrente. A doente tinha o diagnóstico de hipertensão arterial desde os 69 anos de idade, medicada com valsartan 160 mg por dia mas não controlada, tendo recorrido ao Serviço de Urgência por epistaxe persistente. À entrada, apresentava PA 180/90 mm Hg, pelo que foi medicada com anti-hipertensor de administração sublingual, e realizou tamponamento no Serviço de Otorrinolaringologia, tendo tido alta de seguida. Ao fim de 5 horas, regressou ao Serviço de Urgência por vômito de sangue digerido e lipotimia, apresentando ao exame objectivo angioedema labial (sem urticária ou outros sintomas) e mucosas descoradas, efectuou entubação nasogástrica, que não revelou presença de sangue no estômago. Na avaliação laboratorial destacava-se anemia normocítica normocrómica (Hb 9,6 g/dl, VGM 96 fl, hematócrito 29,3%), tendo-se decidido o seu internamento para estudo e controlo da evolução clínica. A doente referiu dois episódios

semelhantes nos 4 meses que precederam o internamento: epistaxe intensa e não controlável no domicílio, que motivava a observação, e medicação com anti-hipertensor sublingual, no Centro de Saúde, com aparecimento de angioedema labial sem urticária. O angioedema resolvia em dois dias sem qualquer terapêutica.

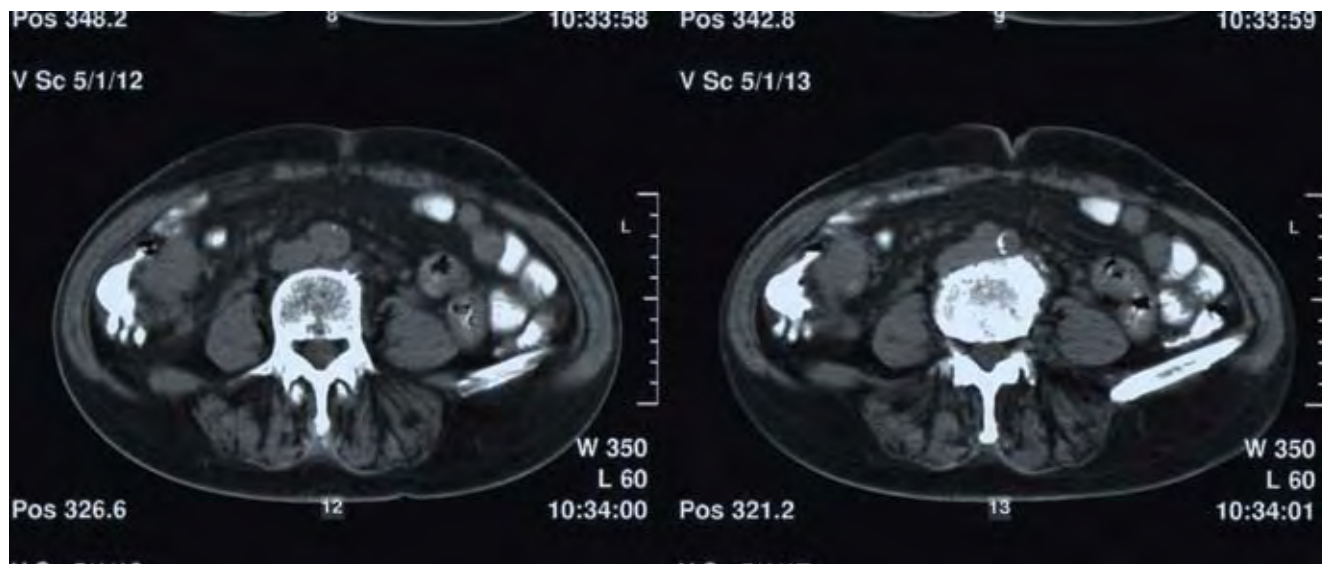
A avaliação laboratorial adicional revelou um valor de IgE total não elevado, função tiroideia e estudo do sistema do complemento sem alterações.

Durante o internamento fez terapêutica com: prednisolona 75 mg/dia EV, ácido aminocapróico 2500 mg de 8/8 h EV, ranitidina 50 mg de 12/12 h EV, hidroxizina 25 mg de 8/8 horas PO. A doente teve alta com o diagnóstico de angioedema por iECA, medicada com valsartan 160 mg/dia em associação com hidroclorotiazida 12,5 mg e indicação escrita para evicção de iECAs.

Na Consulta de Imunoalergologia realizada 2 meses após o internamento, em Junho de 2006, a doente negou novos episódios de angioedema, tinha valores de PA dentro de parâmetros normais sob a terapêutica instituída; hemograma e estudo do metabolismo de ferro não revelaram alterações patológicas. Os testes cutâneos realizados com bateria standard de aeroalergénios e alergénios alimentares foram negativos.

Em Fevereiro de 2007 a doente foi enviada pelo médico de família à nossa consulta por episódios de aparecimento súbito de coloração eritematoviolácea da face e tórax, com sensação de prurido ligeiro e calor, com alguns minutos de duração, com frequência de 1-5/mês e sem factores desencadeantes aparentes. Estes episódios foram interpretados pelo médico assistente como provável reacção alérgica. A doente negava perda ponderal, queixas respiratórias, dor abdominal, perdas hemáticas visíveis e referia cerca de 2 a 3 episódios por mês de fezes líquidas com 2-3 dejectões diárias.

Assim, a investigação diagnóstica foi direccionada no sentido de esclarecimento dos principais problemas clínicos apresentados pela doente: *flushing* e alteração de trânsito intestinal. A avaliação laboratorial realizada revelou elevação do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA): 58,0 mg na urina das 24h (valor normal: 0,7-8,2). Outros parâmetros, nomeadamente hemograma, estudo do metabolismo do ferro, função hepática e renal, triptase, serotonina e ácido vanilmandélico, apresentavam-se dentro dos valores normais.



TC toracoabdominopélvica. Formação nodular heterogénea envolvendo a região ileo-cecal.

FIG. 1

A tomografia computadorizada toracoabdominopélvica revelou “uma formação nodular heterogénea envolvendo a região ileo-cecal infiltrando a última ansa ileal com significativa redução do seu lúmen” (Fig. 1), evidenciando-se adicionalmente envolvimento retroperitoneal e ausência de quaisquer lesões hepáticas. O ecocardiograma excluiu o envolvimento de válvulas do coração direito.

Foram estabelecidos os diagnósticos de tumor carcinóide (íleon) com síndrome carcinóide, HTA e angioedema por iECA.

Atendendo ao risco de oclusão intestinal, decidiu-se efectuar hemicolecotomia direita. Intra-operatoriamente, identificou-se extensa metastização mesentérica (Fig. 2) com confirmação histológica (Fig. 3) e imuno-histoquímica (positividade para marcadores de diferenciação neuroendócrina) de tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (carcinoma).

Actualmente, a doente encontra-se sob terapêutica com octreótido e anti-histamínico H1 com bom controlo do *flushing*, não tendo voltado a apresentar episódios de angioedema após a indicação para evicção de iECAs.

## Discussão

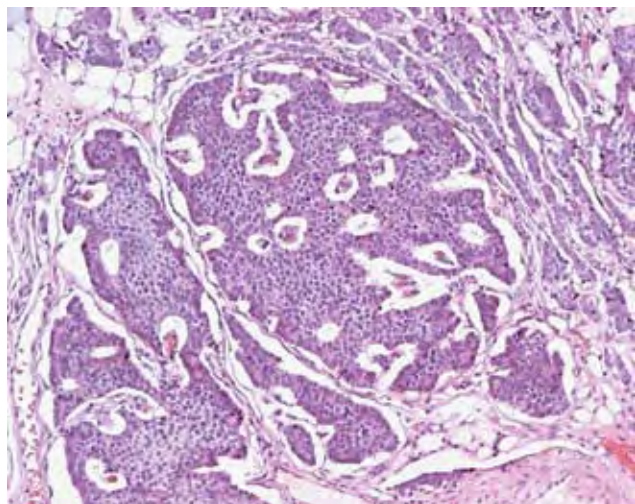
De acordo com os últimos dados, o angioedema induzido por iECAs tem uma incidência de cerca de



Peça operatória evidenciando a massa tumoral e o envolvimento mesentérico.

FIG. 2

0,1-0,7% na raça caucasiana,<sup>1,4</sup> sendo mais elevada na raça negra.<sup>5</sup> Os iECAs e os antagonistas dos receptores de angiotensina tipo II (ARA II) são fármacos de 1º nível de evidência na terapêutica da hipertensão arterial, acidente coronário agudo, insuficiência cardíaca congestiva e nefropatia diabética.<sup>6</sup> O enzima conversor de angiotensina tem duas principais funções proteolíticas: geração de angiotensina II e degradação de bradicinina. A terapêutica com iECAs (mas, tam-



Exame histológico (hematoxilina-eosina): tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (carcinoma). Tumor com padrão insular constituído por células uniformes, poligonais com citoplasma vasto, núcleos redondos, com cromafina finamente e grosseiramente granular, com pleomorfismo nuclear ligeiro.

FIG. 3

bém, com ARA II) aumenta os níveis plasmáticos de bradicinina, um dos mais potentes vasodilatadores.<sup>1</sup> Foi demonstrada a acção da bradicinina nas células pancreáticas beta com aumento de produção de insulina por elevação do cálcio intracelular em resposta à hiperglicemia,<sup>1</sup> o que torna também os iECAs úteis no tratamento da síndrome metabólica.

A estimulação dos receptores tipo 2 de bradicinina (BKR-2), para além de efeito benéfico no doente com patologia cardiovascular, pode desencadear vários efeitos secundários, nomeadamente tosse seca (por libertação de péptidos pró-inflamatórios e histamina localmente, com hiper-reactividade do reflexo de tosse) e angioedema por vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular. Em 10% dos doentes com angioedema por iECAs foi verificada concomitantemente tosse irritativa.<sup>7</sup>

Em relação às características clínicas do angioedema há a referir o envolvimento da face, pescoço, lábios, língua, faringe e raramente laringe. Neste último caso, a realização de intubação naso- ou orotraqueal para controlo do quadro respiratório é particularmente difícil.<sup>7</sup> Foram descritos também casos de angioedema visceral, que se manifestam por dor abdominal, náuseas e diarreia, na ausência de angio-

edema mucocutâneo. O diagnóstico é sugerido pelo quadro de dor abdominal de instalação súbita com espessamento da parede intestinal, quando excluídas outras causas aparentes.<sup>8</sup> O facto de não haver relação óbvia temporal entre o início de toma de iECA e o quadro de angioedema (alguns casos ocorrem anos após o início de medicação com iECAs) sugere a necessidade de esclarecimento do doente, logo na altura de prescrição de iECAs, sobre a possibilidade de ocorrência deste efeito secundário.

Nos casos de aparecimento de efeitos adversos coloca-se a questão da escolha de terapêutica alternativa.

Os ARA II desencadeiam angioedema menos frequentemente do que os iECAs, tendo um dos estudos estimado a frequência de angioedema por valsartan em 0,2% (0,5% para captopril).<sup>9</sup> Considera-se que o risco de angioedema por ARA II é ligeiramente superior nos doentes com antecedentes de angioedema por iECAs. No entanto, de acordo com estudos recentes, devido aos benefícios no controlo de hipertensão arterial e diminuição de albuminúria, os ARA II podem ser prescritos, embora com cautela, neste grupo de doentes.<sup>10</sup>

A etiopatogénese do angioedema por ARA II é controversa. Estes fármacos também podem inibir a degradação da bradicinina. Um dos mecanismos propostos é o aumento do nível de angiotensina II circulante, por interrupção do mecanismo de *feed-back* fisiológico do controlo da sua síntese pela renina. Outra hipótese é o aumento da estimulação dos receptores tipo 2 da angiotensina II no contexto da inibição dos receptores tipo 1 e consequente diminuição da degradação de bradicinina.<sup>10</sup> No caso descrito, a doente não tem angioedema relacionado com o valsartan. A associação de valsartan com hidroclorotiazida permitiu um bom controlo da hipertensão arterial.

A importância atribuída actualmente aos fármacos de actuação no eixo de renina-angiotensina-aldosterona é tão elevada que alguns dos autores indicam a necessidade de utilização de medicamentos de controlo de angioedema nos casos de ocorrência deste efeito secundário. Estão a decorrer estudos de um antagonista específico e selectivo dos receptores BKR-2, o Icatibant. Mas, atendendo à existência de medicação alternativa e ao elevado custo do Icatibant, a sua aplicação nos casos de angioedema induzido por iECAs parece pouco provável.<sup>1</sup>

Na literatura encontramos apenas uma referência

## QUADRO I

Dados importantes de anamnese, exame objectivo e avaliação laboratorial nas causas mais frequentes e/ou de maior gravidade do *Flushing*

| Causa                           | Anamnese   | Exame objectivo  | Avaliação laboratorial   |
|---------------------------------|--|--|--|
| <i>Flushing</i> cutâneo benigno | Relacionado com emoções, exercício, alimentos  | Inespecífico   | —  |
| Rosácea                         | Factores desencadeantes típicos, sintomas oculares   | Pápulas, pústulas, teleangiectasias, <i>flushing</i> limitado à face   | —  |
| Menopausa                       | Mulher de 5ª, 6ª ou 7ª década de vida, episódios curtos frequentes, sudorese profusa                               | Flushing da face, pescoço e tórax  | Elevação de hormona foliculo-estimulante   |
| Carcinóide                      | Hipotensão, taquicardia, cólicas abdominais, diarreia, broncoespasmo   | Flushing vermelho acastanhado ou vermelho claro, pode ser difuso, com envolvimento das palmas das mãos, teleangiectasias da face | Urina de 24 horas para 5-HIAA  |
| Feocromocitoma                  | Hipertensão, sudorese, palpitações, toracalgia, dor abdominal, náusea, vômitos, cefaleia                           | Inespecífico   | Urina de 24 horas para metanefrinas, norepinefrina, epinefrina, dopamina, ácido vanilmandélico |
| Mastocitose                     | Dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, fadiga, mialgia, perda ponderal, sintomas neuropsiquiátricos, hipotensão | Mastocitose cutânea (urticária pigmentosa, teleangiectasia macularis eruptiva perstans, etc.)                                    | Elevação persistente de triptase sérica  |
| Anafilaxia                      | Hipotensão, sintomas respiratórios (dispneia)  | Urticária, angioedema  | Elevação de triptase durante o episódio  |
| Carcinoma medular da tiróide    | Antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular, feocromocitoma, hiperparatiroidismo (MEN)                | <i>Flushing</i> ou descoloração e teleangiectasias da face, nódulo tiroideu  | Doseamento de calcitonina sérica após administração EV de cálcio e pentagastrina               |
| Carcinoma do pâncreas (VIPoma)  | Diarreia aquosa prolongada, dor abdominal, náusea, vômitos, sonolência, astenia                                    | Inespecífico   | Elevação de VIP sérico   |
| Carcinoma de células renais     | Hematúria, dor no flanco   | Massa abdominal  | Hematúria e estudos imagiológicos  |

Adaptado de Izikson et al.

de angioedema como manifestação de síndrome carcinóide, na qual os autores sugerem a associação entre a produção de aminas biogénicas, nomeadamente histamina, com o quadro de angioedema.<sup>11</sup> Contudo, nesta nossa doente, não parece existir relação entre o angioedema e tumor carcinóide por ausência de recorrência de sintomas após a evicção de iECAs.

O diagnóstico diferencial da síndrome de *flushing* (Quadro I e II) é vasto e inclui várias entidades benignas e malignas, pelo que é mandatário excluir prioritariamente as seguintes patologias graves: tumor carcinóide, feocromocitoma, anafilaxia e mastocitose.<sup>3</sup>

De acordo com o algoritmo de avaliação de doente com *flushing*, proposto pela Academia Americana de Dermatologia (Fig. 4), na ausência de dados anamnésicos ou clínicos sugestivos de diagnóstico é importante pedir o doseamento de 5-HIAA, ácido vanilmandélico, norepinefrina, e metabólitos da prostaglandina D2 na urina de 24 horas e serotonina, triptase e histamina no soro. Se não houver alterações destes parâmetros, afastando as hipóteses de tumor carcinóide, feocromocitoma e mastocitose, devem ser excluídas outras causas graves embora menos frequentes, nomeadamente carcinoma de células re-

## QUADRO II

Diagnóstico diferencial de *Flushing*

|   |
|---|
| Causas comuns   |
| <i>Flushing</i> cutâneo benigno   |
| Emocional   |
| Alterações da temperatura   |
| Alimentos ou aditivos alimentares   |
| Rosácea   |
| Menopausa   |
| Febre   |
| Álcool  |
| Causas menos comuns, graves   |
| Carcinóide  |
| Feocromocitoma  |
| Mastocitose   |
| Anafilaxia  |
| Carcinoma medular da tiróide  |
| Carcinoma do pâncreas (VIPoma)  |
| Carcinoma de células renais   |
| Outras causas   |
| Ingestão de peixe (escombróide)   |
| Distúrbios psiquiátricos ou ansiedade   |
| <i>Flushing</i> idiopático  |
| Causas neurológicas   |
| Parkinson   |
| Enxaqueca   |
| Esclerose múltipla  |
| Lesão do nervo trigémeo   |
| Síndrome de Horner  |
| Síndrome de Frey  |
| Crises disautónomas   |
| Hipotensão ortostática  |
| Síndrome Streeten   |
| Medicação   |
| Vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores-beta, anti-inflamatórios não-esteróides, anti-eméticos (metoclopramida), nicotina, opiáceos, quimioterapia, etc.   |
| Causas muito raras  |
| Estenose mitral, dumping, intoxicação por arsénio, síndrome POEMS, leucemia granulocítica basofílica, carcinoma broncogénico, histiocitoma maligno, neuroblastoma maligno, ganglioneuroma maligno, cirurgia periaórtica, síndrome de Leigh, síndrome de Rovsing |
| Adaptado de Izikson et al. <sup>3</sup>   |

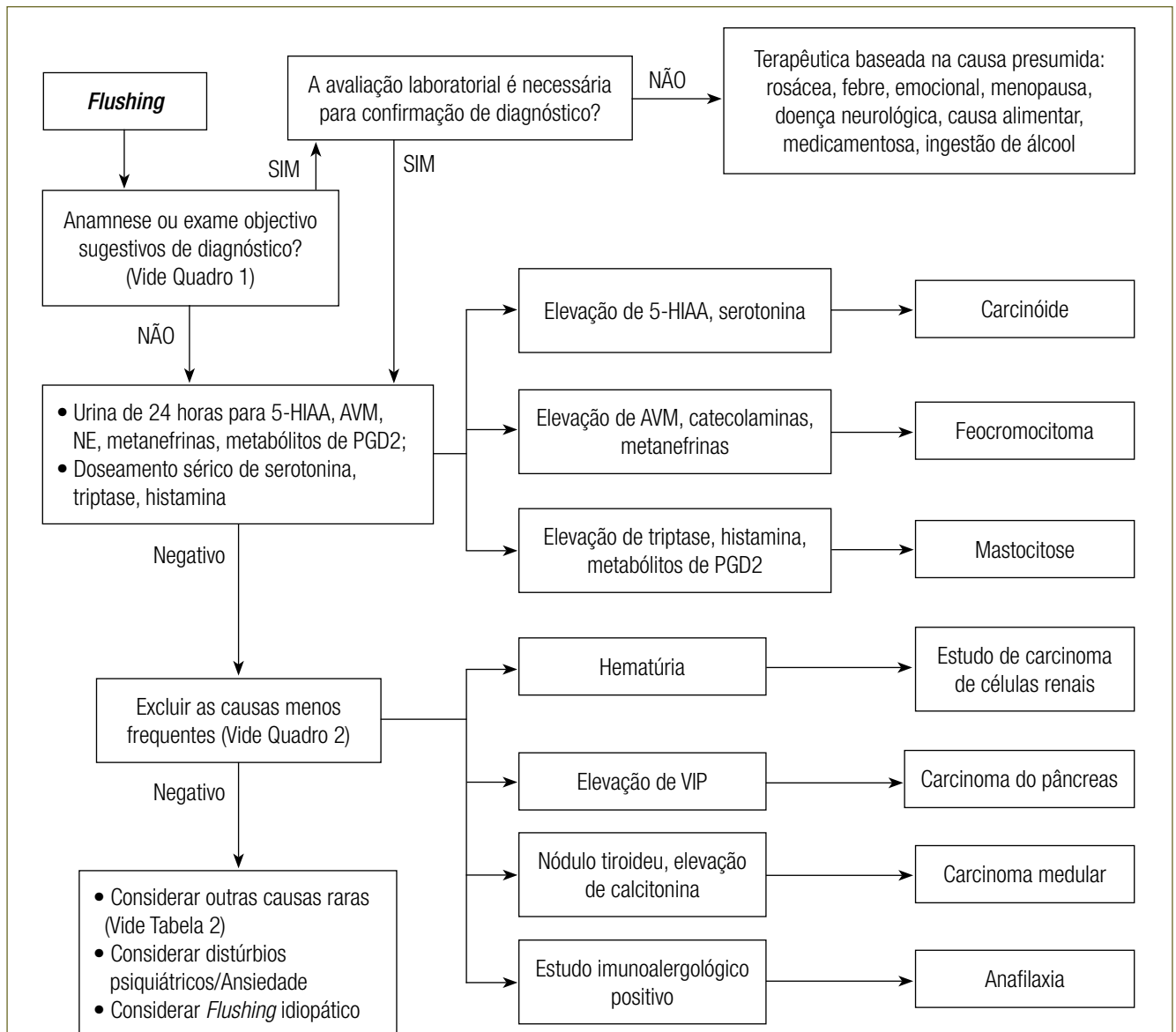
nais, carcinoma hepatocelular, carcinoma medular da tiróide e anafilaxia. Se este estudo for negativo, devem ser consideradas outras causas raras, nomeadamente intoxicação arsénica, leucemia granulocítica basofílica, histiocitoma maligno, neuroblastoma maligno entre outras.<sup>3</sup>

A história clínica, nomeadamente recorrência dos sintomas e alteração do trânsito intestinal, foi nesta doente sugestiva de síndrome carcinóide. De acordo com Classificação da Organização Mundial de Saúde, o termo tumor carcinóide foi actualmente substituído por tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (TNE GEP). Distinguem-se TNE GEP bem diferenciados benignos ou de potencial de malignidade incerto, carcinomas neuro endócrinos bem-diferenciados de baixo grau de malignidade e carcinomas pouco diferenciados (habitualmente de pequenas células) de alto grau de malignidade. A incidência de tumores neuroendócrinos é de 0,5-8,4 casos por 100000 habitantes/ano (embora presente em 1% de autópsias). A sua sintomatologia é pouco específica e vaga, sendo 40-60% dos doentes assintomáticos, pelo que o atraso no diagnóstico dos tumores carcinóides é de 2 até 22 anos.<sup>12</sup>

Os sintomas dos TNE são causados pelo efeito local da massa do tumor, fibrose característica do tecido tumoral ou secreção de substâncias bioactivas. O *flushing* referido pela doente sugeria a metastização hepática, que, contudo, não estava presente. A existência do *flushing* é condicionada pelas substâncias bioactivas produzidas pelas células tumorais, que, na ausência da metastização hepática, são metabolizadas pelos hepatócitos.<sup>3</sup> Outra condição de presença de *flushing* é a localização tumoral que contorna a circulação portal. A ausência dos sintomas respiratórios e os resultados dos exames imagiológicos permitiram excluir o envolvimento bronco-pulmonar. O envolvimento retroperitoneal pode ser o factor explicativo, na medida em que a 5-hidroxitriptamina e outros metabólitos não passam pela circulação portal, não sendo, assim, metabolizados no fígado e podendo causar sintomas sistémicos.

A intervenção cirúrgica foi realizada com objectivo paliativo para prevenção de provável oclusão intestinal devido a fibrose do tecido circundante.

No caso descrito, os antecedentes da doente de angioedema por iECA (situação que não é rara) motivaram a interpretação, pelo médico assistente, do ulterior quadro do *flushing* como uma patologia alér-



Legenda: 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; AVM, ácido vanilmandélico; NE, norepinefrina; PGD2, prostaglandina D2; VIP, peptido intestinal vasoactivo.

Algoritmo de diagnóstico de doente com *flushing*.

FIG. 4

gica, justificando a referenciação da doente à consulta de Alergologia. O diagnóstico de tumor neuroendócrino foi estabelecido pela suspeição clínica, exames laboratoriais e imagiológicos e evidência do tumor com a sua excisão. O exame anátomo-patológico da peça operatória confirmou o diagnóstico de tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (carcinoma), anteriormente designado como carcinóide atípico.

A colaboração com os Serviços de Imagiologia, Anatomia patológica, Cirurgia e Oncologia permitiu neste caso o diagnóstico de uma patologia rara, que necessita de abordagem diagnóstica e terapêutica multidisciplinar.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra Maria João Palhano,

Assistente Graduada Hospitalar e à Dra Irina Alves, Interna do Internato Complementar, Serviço de Anatomia Patológica, pela colaboração neste caso clínico. ■

## Bibliografia

1. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffman TK, Kojda G. Nonallergic Angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62 : 842-856.
2. Cherny D, Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. A systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*, 2002 17(12), 937-945.
3. Izikson L, English C, Zirwas MJ. The flushing patient : Differential diagnosis, workup and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 193-208.
4. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:373-388.
5. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risk of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332: 1177-1181.
6. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006;367:168-176.
7. Shin B, Lockey RF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- Associated Angioedema. *Allergy Clin Immunol Int- J World Allergy Org*;19: 164-166.
8. Schmidt TD, Mcgrath KM. ACE inhibitor angioedema of the intestine. *Am J Med Sci* 2002; 324:106-108.
9. Pfeffer MA, MC Murray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al. Valzartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1900.
10. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 57-63.
11. Trabado A, Miranda JA, Carreno S et al. Angioedema as a single manifestation of carcinoid syndrome in a bronchial carcinoid tumor. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32:235-237.
12. Guitierrez G, Daniels IR, Garcia A, Ramia JM. Peritoneal carcinomatosis from a small bowel carcinoid tumor. *World J Surg Oncol* 2006;4:75-80.