

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego

Hereditary angioedema – patient preparation for surgery

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

Kierownik Kliniki: dr n. med. Andrzej Truszczyński

Adres do korespondencji: Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MON WIM w Warszawie,

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema*, HAE) jest rzadko występującym schorzeniem, opisanym po raz pierwszy przez Quinckego w 1882 roku. Podstawowy czynnik wyzwalający mechanizm patogenetyczny choroby stanowi niedobór lub nieprawidłowa funkcja inhibitora dopełniacza C1 esterazy (C1 INH). Wyróżniamy trzy typy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Typ I, najczęstszy, jest związany z niedoborem C1 INH, typ II – z jego nieprawidłową funkcją. Choroba charakteryzuje się występowaniem obrzęków błony śluzowej, w tym w obrębie twarzy i krtani. Obrzęk błony śluzowej dróg oddechowych może stanowić zagrożenie życia. Obrzęk w HAE wywołują niektóre leki, szczególnie z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, stres, uraz oraz infekcje. Zabieg operacyjny może predysponować do wystąpienia obrzęku krtani w przebiegu HAE. Przygotowanie do znieczulenia wymaga ciągłego pomiaru ciśnienia w mankiecie uszczelniającym rurkę intubacyjną, zaleca się podwojenie dawek preparatów pochodnych androgenów, dopuszczalne jest również przetaczanie świeżo mrożonego osocza. Ostatnio zaleca się rutynową profilaktykę koncentratem C1 INH. Od niedawna postępowanie w ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego jest oparte na leczeniu przyczynowym obejmującym substytucję C1 INH. W niniejszym opracowaniu przedstawiamy przypadek 46-letniej pacjentki pozostającej pod opieką alergologiczną z powodu HAE, poddanej zabiegowi ginekologicznemu z profilaktycznym okołoperacyjnym podaniem koncentratu C1 INH uzyskiwanego z ludzkiego osocza (preparat Cinryze). Znieczulenie podpajęczynówkowe, zabieg i okres okołoperacyjny przebiegły bez powikłań.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy, anestezja, alergologia, inhibitory C1, premedykacja

Summary

Hereditary angioedema (HAE) is a rare condition, first described by Quincke in 1882. Diminished levels of the C1 inhibitor protein of dysfunctional forms of the same protein are basis of this disease pathophysiology. We mark out three types of HAE. Type I, most common, is related with C1 INH insufficiency, type II – with its abnormal function. Mucous oedemas are characteristic for these diseases, including face and larynx oedema. Oedema involving larynx can be life-threatening condition. HAE swelling can be caused by some drugs, especially from angiotensin convertase inhibitors group, stress, trauma, infections. Surgical procedures can predispose to HAE related larynx swelling. Surgery preparation can involve continuous intubation tube cuff pressure control, doubling androgen based drugs doses as well as transfusion of fresh frozen plasma. Acute HAE swelling management is recently based on cause treatment covering substitution C1 INH. We describe 46 years old patient ongoing gynaecologic surgery with prophylactic C1 INH concentrate application (Cinryze). No complications were observed during surgery, subarachnoid anaesthesia or post-surgery period.

Key word: hereditary angioedema, anaesthesia, allergology, C1 inhibitors, premedication

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema*, HAE) jest rzadko występującym schorzeniem⁽¹⁾, opisanym po raz pierwszy przez Quinckego w 1882 roku. Jest to choroba skóry i błon śluzowych, charakteryzująca się występowaniem ograniczonych obrzęków⁽²⁾. Występuje z częstością 1:10 000-1:50 000, dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący⁽³⁾. Podłożem HAE jest niedobór lub nieprawidłowa funkcja inhibitora dopełniacza C1 esterazy (C1 INH), co prowadzi do patologicznej aktywacji układu dopełniacza, układu kalikreiny i aktywacji fibrynolizy. Występujący w tym schorzeniu obrzęk błony śluzowej dróg oddechowych bywa tak znaczący, że stanowi zagrożenie życia⁽²⁾.

Wyróżniono trzy typy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Typ I, najczęstszy (85%), jest następstwem zmniejszonej produkcji C1 INH. W typie II stwierdza się prawidłowe poziomy nieprawidłowo działającego inhibitora dopełniacza C1 esterazy. W typie III (najrzadszym), opisywanym jedynie u kobiet, nie mamy do czynienia ani z niedoborem C1 INH, ani z zaburzeniem jego funkcji – obrzęk jest zależny od stężenia estrogenów we krwi. Odrębną grupę stanowią nabyte zaburzenia C1 INH w przebiegu chorób nowotworowych, autoimmunologicznych, spowodowane obecnością specyficznych przeciwciał przeciwko C1 INH⁽²⁾.

Obrzęk w HAE może być wywołany przez niektóre leki, szczególnie z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, stres, uraz oraz infekcje. Zabiegi dentystryczne są przyczyną do 50% wszystkich incydentów HAE prowadzących do obrzęku krtani i asfiksji, występujących 4-30 godzin po leczeniu⁽²⁾. Również zabieg operacyjny, który jest połączeniem czynnika stresu i urazu tkankowego, może predysponować do wystąpienia obrzęku krtani w przebiegu HAE.

Dotychczas stosowana profilaktyka opiera się na przewlekłym podawaniu pochodnych androgenów (Danazol, Stanazol w dawce 50-200 mg p.o./dobę). Tylko niewielka grupa chorych, około 15%, u których objawy występują rzadko, może pozostawać bez leczenia profilaktycznego. Część pacjentów wymaga leczenia profilaktycznego okresowo, tylko nieliczni muszą być przewlekle leczeni pochodnymi androgenów. W profilaktyce HAE stosowano również kwas ϵ -aminokapronowy – EACA w dawce 2-8 g/dobę przez 2-3 miesiące, w okresach nasilenia objawów, utrudniających codzienne funkcjonowanie. U części chorych podawano przez 1-2 miesiące kwas traneksamowy (w dawce 0,25-2,0 g/dobę przez 1-2 miesiące)⁽⁴⁾.

Postępowanie w ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego od niedawna oparte jest na leczeniu przyczynowym. Obejmuje substytucję C1 INH, blokowanie kalikreiny i stosowanie antagonistów receptora bradykininy. W tym celu podaje się koncentrat C1 INH uzyskiwany z ludzkiego osocza (Berinert, Cinryze), rekombinowany ludzki koncentrat C1 INH (Rhu-cin), odwracalny inhibitor kalikreiny (Kalbitor), kom-

petencyjnego antagonistę receptora bradykininy B2 (Firazyr)⁽⁵⁾.

Opisano w Polsce dwa przypadki, w których stosowano 500 U koncentratu C1 INH (Berinert P firmy Behring) w okresie zwiększonego ryzyka, jakim jest poród. Koncentrat czynnika C1 INH w dawkach 500-1000 U i.v. był stosowany w obrzęku krtani u chorych z HAE, zwykle objawy ustępowały w ciągu 1-2 godzin⁽⁴⁾.

Pacjenci, którzy nie reagują na klasyczne leczenie, wymagają regularnego stosowania dożylnych wlewów koncentratów C1 INH (Cinryze). Opisano spontaniczny ciężki obrzęk krtani, nieodpowiadający na agresywne leczenie, u 41-letniej kobiety, u której pominięto pojedynczą zalecaną dawkę C1 INH. Chora w następstwie obrzęku krtani w przebiegu HAE wymagała intubacji i 7 dni leczenia na oddziale intensywnej terapii, a następnie wielotygodniowej rehabilitacji⁽⁶⁾.

Przygotowanie do znieczulenia ogólnego chorego z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wymaga ciągłego pomiaru ciśnienia w mankiecie uszczelniającym rurkę intubacyjną. Pozwala to na szybkie wykrycie narastania ciśnienia, a w efekcie – zagrożenia obrzękiem krtani. Zaleca się podwojenie dawek pochodnych androgenów na 2 tygodnie przed zabiegiem. Dopuszczalne jest również przetaczanie świeżo mrożonego osocza na dobę zarówno przed operacją, jak i śródoperacyjnie. Od niedawna zaleca się rutynową profilaktykę koncentratem C1 INH⁽²⁾.

OPIS PRZYPADKU

Czterdziestosześcioletnią kobietę przyjęto do szpitala na zabieg przezpochwowego wycięcia macicy mięśniakowatej. Chora pozostawała pod stałą opieką poradni alergologicznej z powodu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I. Chorobę rozpoznano w 15. roku życia – rozpoczęła się obrzękami rąk. Wywiad rodzinny w kierunku HAE był dodatni – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stwierdzono również u ojca i syna kobiety. U pacjentki w przeszłości obserwowano wielokrotnie obrzęk twarzy. Stężenie C1 INH wynosiło 0,12 g/l (N: 0,2-0,39), stężenie C4 – 0,12 g/l (N: 0,1-0,4 g/l). Aktywność C1 INH wynosiła 39% (N: 70-130%). Zwiększono dawkę Stanazolu do 1000 mg dziennie na tydzień przed zabiegiem, zgodnie z zaleceniem alergologa. W celu uniknięcia manewrów w okolicy krtani i zmniejszenia ryzyka obrzęku tej okolicy zdecydowano się na znieczulenie przewodowe. Aby zmniejszyć czynnik stresowy, pacjentka otrzymała w premedykacji 7,5 mg midazolamu. Jako celowaną profilaktykę HAE godzinę przed operacją podano 500 U koncentratu C1 INH (Berinert) dożylnie. Pacjentkę znieczulono podpajęczynówkowo przy użyciu bupiwakainy hiperbarycznej z dodatkiem morfiny i poddano płytkiej sedacji. Po zabiegu chora otrzymała dożylnie 500 U koncentratu C1 INH. Zabieg, znieczulenie oraz okres pooperacyjny przebiegły bez powikłań.

WNIOSKI

Znajomość rzadkiej choroby i nowych wytycznych postępowania pozwala zminimalizować ryzyko okołoperacyjne. Dzięki postępowi w farmakoterapii, umożliwiającemu celowaną profilaktykę poprzez dożylną podanie koncentratu C1 INH, lekarz alergolog mogła odpowiednio przygotować pacjentkę do zabiegu. W efekcie znieczulenie odbyło się bez powikłań, mimo znacznie obciążającej choroby, zwiększającej ryzyko okołoperacyjne.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M.: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merkur. Lekarski* 2008; 25: 90-93.
2. Szema A.M., Paz G., Merriam L. i wsp.: Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 338-342.
3. Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Jacobsen T., Tillotson G.: Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390-394.
4. Nowicka E., Najberg E., Gregorek H.: Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis 39 pacjentów. *Alerg. Astma Immun.* 2007; 12: 200-209.
5. Riedl M.A.: Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 11-16.
6. Lumry W.R.: Hereditary angioedema: a case of near fatal laryngeal swelling in a 41-year-old woman. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32 suppl. 1: S13-S15.



Sekcja Dermatologiczna PTA wraz z Kliniką Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed zapraszają lekarzy zainteresowanych problematyką dermatoz alergicznych, a zwłaszcza: **alergologów, dermatologów, pediatrów i lekarzy rodzinnych** do udziału w

9. Akademii Dermatologii i Alergologii

która odbędzie się w dniach 7-10.02.2013 r. w Słupsku i w Ustce.

Tematy przewodnie 9. ADA:

- Diagnostyka i terapia chorób alergicznych
- Dermatozy alergiczne w pediatrii, okulistyce, ginekologii i geriatrii
- Atopowe zapalenie skóry
- Wyprysk kontaktowy
- Pokrzywki
- Obrzęk naczynioruchowy
- Astma
- Co nowego w dermatologii klinicznej?
- Pierwotne chłoniaki skóry
- Trądzik
- Zakażenia skóry i ich rola w chorobach alergicznych
- Skuteczne leczenie grzybic przewlekłych
- Łuszczyca jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia?
- Choroby paznokci
- Zdrowe starzenie
- Sucha skóra
- Zmiany barwnikowe
- Jakość życia
- Ciekawe przypadki kliniczne

Patronat: Rektor GUMed, Rektor UM w Łodzi, Rektor UM we Wrocławiu, Prezydent PTA, Krajowi Konsultanci ds. Alergologii i Dermatologii, Prezydent Słupska, Burmistrz Ustki, Starosta Słupski

Organizatorzy: Sekcja Dermatologiczna Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego i Naukowego: prof. Roman Nowicki, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: 58 349 25 90 (bezp.), 58 349 25 86 (faks i sekretariat), e-mail: rnowicki@gumed.gda.pl

Biuro Konferencji: OWK JANTAR, ul. Wczasowa 14, 76-270 Ustka, tel. kom.: 505 760 129, tel.: 59 814 40 93, faks 59 814 42 87, e-mail: jantar@ta.pl

Informacje: www.ekonferencje.pl/9ADA