

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 28.03.2012 • Poprawiono/Corrected: 05.06.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 10.06.2012

© Akademia Medycyny

Obrzęk naczynioruchowy jako problem kliniczny w anestezjologii i intensywnej terapii

Angioedema as a clinical problem in anaesthesia and intensive care

Jan Adamski¹, Andrzej Kański², Wojciech Weigl³,
Wojciech Wierzejski³

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Centralny Jyväskylä, Finlandia

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Praski, Warszawa



Streszczenie

Obrzęk naczynioruchowy jest ostrym schorzeniem o charakterze miejscowym, dotyczącym skóry, błony śluzowej oraz tkanki podskórnej. Jeżeli zlokalizowany jest w obrębie błony śluzowej krtani stanowi potencjalne zagrożenie życia. Niealergiczny obrzęk naczynioruchowy jest często mylony z reakcją anafilaktyczną, wymaga jednak wdrożenia innego postępowania terapeutycznego, które polega na stosowaniu koncentratu inhibitora C-1, blokerów receptorów bradykininy, leków antyfibrynolitycznych lub świeżo mrożonego osocza. W przypadku planowych zabiegów operacyjnych, w celu uniknięcia wystąpienia ostrego ataku choroby u pacjentów z wywiadem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, należy zastosować postępowanie profilaktyczne. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 188-193.*

Słowa kluczowe: anestezja, intensywna terapia, obrzęk naczynioruchowy

Abstract

Angioedema is an intense and usually disfiguring temporary swelling of a localized body area involving the skin, mucosa and subcutaneous tissues. Clinical scenario when mucosa of pharynx and larynx is involved can potentially be a life threatening condition. Nonallergic angioedema is often misdiagnosed as an anaphylactic reaction. Acute episode of nonallergic angioedema requires different management than in anaphylaxis. It includes the use of purified C-1 inhibitor, bradykinin receptor blocker, antifibrinolytic drugs and fresh frozen plasma. Patients with history of hereditary angioedema who undergo surgical procedures, require the prophylactic measures to prevent an acute episode, which may be triggered by surgery itself. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 188-193.*

Keywords: anaesthesia, intensive care, angioedema

Obrzęk naczynioruchowy może powstawać zarówno w mechanizmie reakcji alergicznej jak i niezależnie od niej. W pierwszym przypadku przy współdziałaniu przeciwciał klasy IGE dochodzi do uwalniania z komórek tucznych dużych ilości histaminy.

Prowadzi to do powstania dynamicznie rozwijającego się obrazu klinicznego reakcji anafilaktycznej, którą charakteryzuje rozszerzenie łożyska naczyniowo ze spadkiem ciśnienia tętniczego, obkurczenie drzewa oskrzelowego, a także zmiany skórne o charakterze

pokrzywki z towarzyszącym świądem [1-3]. Opisanym zjawiskom towarzyszyć może zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych w obrębie błony śluzowej, tkanki podskórnej i skóry, co prowadzi w konsekwencji do powstania dobrze odgraniczonych zmian obrzękowych. Do rozwoju obrazu klinicznego, który nosi nazwę alergicznego obrzęku naczynioruchowego (IGE – zależnego) dochodzi w ciągu 30 minut do 2 godzin od ekspozycji na alergen. Towarzyszy on ok 40% wszystkich przypadków anafilaksji [3] i zazwyczaj wywołany jest przez wirusy, jad owadów oraz alergeny pokarmowe [4].

Jednostką, której obraz kliniczny nie jest związany reakcją anafilaktyczną, a często jest z nią mylony, jest niealergiczny obrzęk naczynioruchowy (IGE – niezależny). Jego leczenie z zastosowaniem postępowania właściwego dla anafilaksji jest zazwyczaj nieskuteczne. Wydaje się, że niealergiczny obrzęk naczynioruchowy dość często występuje w polskich szpitalach, choć jego postać nie zawsze jest identyfikowana.

Niealergiczny obrzęk naczynioruchowy przyjmuje postać nabytą (AAE ang. *acquired angioedema* - opisany przez Quinkiego w 1882 roku) lub dziedziczną (HAE ang. *hereditary angioedema* – opisany przez Oslera w 1988 roku). AAE wywołany jest przez niektóre leki, swoiste przeciwciała (choroby tkanki łącznej, procesy nowotworowe) oraz czynniki fizyczne (zimno, wibracja, promienie ultrafioletowe). Istnieje także postać idiopatyczna obrzęku naczynioruchowego [5] (tabela 1).

W przypadkach dziedzicznego autosomalnie obrzęku naczynioruchowego (HAE), obraz kliniczny spowodowany jest zaburzeniem produkcji (typ 1 – 85% przypadków) lub funkcji (typ 2 – 15% przypadków) inhibitora C-1 układu dopełniacza, który przeciwdziała spontanicznej aktywacji dopełniacza [6-11]. Najbardziej występujący typ 3 HAE charakteryzuje prawidłowy poziom C-1 inhibitora układu dopełniacza, przy jednoczesnej wzmożonej aktywności kininogenazy oraz czynnika XII układu krzepnięcia [12-14]. Zarówno aktywacja kininogenazy, jak i brak lub zaburzenie funkcji inhibitora C-1 regulującego kaskadę dopełniacza w konsekwencji zwiększa produkcję kalikreiny. Ponadto powstający fragment C-2 dopełniacza jest odpowiedzialny za produkcję kininopodobnych mediatorów o właściwościach wazoaktywnych [5,7,8]. Czynnikiem wywołującym obrzęk naczynioruchowego jest wzmożona produkcja kalikreiny, czynnika uwalniającego bradykininę. Bradykinina jest hormonem

polipeptydowym o silnych właściwościach rozszerzających naczynia krwionośne oraz zwiększających przepuszczalność naczyń włosowatych.

Natomiast nabyty obrzęk naczynioruchowy IGE - niezależny (AAE), występuje w chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty) lub chorobach związanych z proliferacją limfocytów B (chłoniaki) (zdjęcie 1) i jest wynikiem aktywacji części składowej dopełniacza C-1 lub zużycia czy też dezaktywacji jego inhibitora przez swoiste przeciwciała. Należy podkreślić, że nabyty obrzęk naczynioruchowy IGE - niezależny również może być wywołany przez wiele leków (niesterydowe leki przeciwzapalne, statyny, inhibitory pompy protonowej, leki antydepresyjne nowej generacji oraz inhibitory konwertazy angiotensyny) [5,9].



Zdjęcie 1. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu chłoniaka – do rozwinięcia pełnego obrazu klinicznego doszło w ciągu 24 godzin od wystąpienia pierwszych objawów

Photo 1. Angioedema associated with lymphoma - the full clinical picture was developed within 24 hours after initial symptoms

Na w pełni rozwinięty obraz kliniczny ostrej formy niealergicznego obrzęku naczynioruchowego składa się obrzęk skóry dłoni, ramion, stóp, narządów płciowych oraz błon śluzowych górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. W przypadku HAE jego wystąpienie może być sprowokowane

urazem, stresem, infekcją, ciążą, środkami antykonceptyjnymi i zwykle jest poprzedzane objawami prodromalnymi w postaci mrowienia w okolicach, które później ulegają obrzękowi. W połowie przypadków występuje zagrażający życiu obrzęk błony śluzowej jamy ustnej, gardła i krtani. Objawy narastają powoli, osiągając maksymalne natężenie w ciągu 24 godzin i ustępują w kolejnych 48-72 godz. Zmiany skórne mają charakter zmienny, „wędrujący”. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący błonę śluzową przewodu pokarmowego wywołuje silny ból brzucha, nudności i wymioty. Często w takich przypadkach obserwuje się obraz „ostrego brzucha” z osłabieniem perystaltyki lub jej zatrzymaniem oraz rozdęciem jelit. Zdarza się, że prowadzi to do wykonania niewskazanej w takich przypadkach laparotomii. Przesunięcie płynu z naczyń do przestrzeni międzykomórkowej wywołuje obniżenie ciśnienia tętniczego [5,10,11]. HAE typ - 3 charakteryzuje stosunkowo łagodny przebieg, któremu towarzyszyć mogą obrzęk języka oraz zmiany skórne o charakterze rumienia. Wystąpienie objawów klinicznych w tym typie obrzęku wiąże się na ogół z przyjmowaniem preparatów estrogenowych [12-14].

Na szczególną uwagę zasługuje postać nabytego obrzęku naczynioruchowego (AAE) wywołanego przez inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*). Wraz z konwertazą angiotensyny hamowane są także inne enzymy z grupy kinaz, spowalniające metabolizm bradykininy, co prowadzi do jej kumulacji. Obraz kliniczny charakteryzuje pojawiający się nagle, zagrażający życiu obrzęk twarzy, języka oraz krtani. Obrzęk górnych dróg oddechowych dotyczy od 25% do 39% wszystkich przypadków i jest oporny na leczenie. Obrzęk dotyczy również skóry dłoni, stóp, genitaliów, rzadziej błony śluzowej przewodu pokarmowego. W 20% przypadków nagle pojawia się stridor, dysfagia i dysfonia. Obturacja dróg oddechowych prowadzi do gwałtownie rozwijającej się niewydolności oddechowej [8,14,15]. Częstość powstawania obrazu klinicznego AAE w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory ACEI wzrosła w ostatniej dekadzie z 0,1% do 1%. Objawy mogą pojawić się już po upływie tygodnia od rozpoczęcia terapii preparatami z tej grupy lub później w trakcie jej trwania nawet po upływie kilku lat. Obrzęk naczynioruchowy indukowany przez inhibitory ACE może wystąpić w odległym czasie po zaprzestaniu podawania leków z tej grupy. Stosowanie

antagonistów receptorów angiotensyny II redukuje ryzyko wystąpienia obrzęku, choć nie wyklucza go zupełnie [15,16].

Leczenie ostrych objawów obrzęku naczynioruchowego

Objawy obrzęku naczynioruchowego mogą przypominać obraz reakcji anafilaktycznej. Nic więc dziwnego, że w tych przypadkach stosowane są sterydy, środki przeciwhistaminowe oraz adrenalina. Leki te wykazują skuteczność w leczeniu obrzęku IgE – zależnego, któremu towarzyszy pokrzywka i świąd. W pozostałych przypadkach ich skuteczność jest wątpliwa, a podanie adrenaliny tylko przejściowo zmniejsza obrzęk w drogach oddechowych.

Pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym indukowanym przez inhibitory ACE należy leczyć w Oddziale Intensywnej Terapii, ponieważ 13-22% z nich może wymagać wykonania w trybie nagłym intubacji tchawicy bądź tracheostomii celem udrożnienia dróg oddechowych (rozległość obrzęku w jamie ustnej i gardle można ocenić przy pomocy fiberoskopu wprowadzonego przez nos). Izolowany obrzęk w obrębie twarzy oraz jamy ustnej, któremu nie towarzyszy obrzęk w obrębie gardła, podniebienia oraz okolicy głośni wydaje się być lepiej tolerowany i najczęściej nie wymaga intubacji [5,17,18].

W przypadkach pełnoobjawowego, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) oraz obrzęku naczynioruchowego indukowanego przez inhibitory ACE stosuje się koncentrat inhibitora C-1 pozyskiwany z ludzkiego osocza. Podawany jest w dawkach od 500 do 2000 jednostek (Cetor - Sanquin, Holandia; Cinryze - ViroPharma, USA; Berinert - Behring, Niemcy). Po podaniu leku obrzęk ustępuje w ciągu 30-60 minut [7,10,19-21].

Ostatnio do użytku klinicznego wprowadzono na obszarze Unii Europejskiej nowy lek o nazwie ikatybant (Firazyr - Jerini AG, Niemcy) – *bloker receptorów bradykininy*. Ikatybant jest stosowany we wszystkich postaciach obrzęku naczynioruchowego: wrodzonej (HAE), nabytej (AAE), a także indukowanej przez inhibitory ACE. Preparat podawany jest podskórnie w dawce 30mg, którą w razie potrzeby można dwukrotnie powtórzyć w odstępach sześciogodzinnych [7,10,22].

Obecnie trwa proces rejestracji w USA i w Unii Europejskiej *rekombinowanego inhibitora C1* (Rhucin

- Santorius, USA), który jest przeznaczony do leczenia ostrych objawów w przebiegu HAE [7,10,23].

W przypadku braku dostępności wymienionych powyżej preparatów, można rozważyć podanie pobudzających syntezę inhibitora C-1 układu dopełniacza atenuowanych androgenów (danazol lub stanazolol: Danazol - Jelfa, Polska; Winstrol Depot - Desma, Hiszpania). Efekt kliniczny pojawia się po upływie 24-48 godzin od rozpoczęcia terapii. Podwojenie zwykle stosowanej dawki w sytuacji wystąpienia ostrych objawów HAE (np. Danazol do 1 g/24 godz.) oraz zastosowanie zmniejszających zużycie inhibitorów C1 leków antyfibrynolitycznych takich jak kwas traneksamowy (Exacyl - Polfa, Polska - 4 x 1 g/dobę przez 48 godz.) przyczynić się może do zmniejszenia objawów obrzęku naczynioruchowego w jego początkowej fazie [7,8].

Kolejną opcją postępowania terapeutycznego jest podanie zawierającego kinazę świeżo mrożonego osocza. Kinaza prowadzi do rozkładu nagromadzonej bradykininy. Działanie takie wykazuje mniejszą skuteczność, a w niektórych przypadkach prowadzi może nawet do zaostrzenia objawów klinicznych. Zjawisko

to tłumaczone jest faktem dostarczania wraz ze świeżo mrożonym osoczem także protein koniecznych do syntezy bradykinin [6-8,10,24].

Profilaktyka wystąpienia ataku HAE przed planowanym zabiegiem chirurgicznym

Wykonywanie niewielkich zabiegów chirurgicznych nie wymaga szczególnej profilaktyki wystąpienia objawów HAE u pacjentów z pozytywnym wywiadem, należy jednak zabezpieczyć możliwość bezzwłocznego podania inhibitora C1 (np. Ceter). W sytuacji braku dostępności wyżej wymienionego leku zaleca się profilaktyczne stosowanie atenuowanych androgenów lub leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy). Wykonanie płukania jamy ustnej 5% roztworem kwasu traneksamowego zmniejsza krwawienie podczas zabiegów dentystrycznych oraz zmniejsza syntezę bradykininy w bogatej w plazminogen ślinie.

Zabiegi o średnim stopniu inwazyjności wymagają profilaktycznego stosowania inhibitora C1, zaś w przypadku braku jego dostępności, stosowania danazolu

Tabela 1. Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego

Table 1. Classification of angioedema

TYP	Czynnik wywołujący	Cechy charakterystyczne
ALERGICZNY (IgE - zależny)	Pokarmy, jad owadów, infekcje wirusowe	W 40% przypadków towarzyszy reakcji anafilaktycznej, objawy ze strony skóry obejmują pokrzywkę i świąd – do rozwoju obrazu klinicznego dochodzi gwałtownie
NIEALERGICZNY (IgE - niezależny):		
• Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE ang. <i>hereditary angioedema</i>)	TYP-1 – niedobór inhibitora C-1	Objawy nasilają się powoli, zmiany skórne mają charakter wędrujący, nie towarzyszy im pokrzywka i świąd.
	TYP-2 – dysfunkcja inhibitora C-1	Występuje u kobiet w wieku pomenopauzalnym (terapia estrogenowa). Zmianom skórnym towarzyszyć może rumień, częsty jest obrzęk języka.
	TYP-3 – brak zaburzeń inhibitora C-1	
• Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE ang. <i>acquired angioedema</i>)	1. Choroby układowe: • chłoniaki kolagenozy (autoprzeciwciała przeciw inhibitorowi C-1)	Objawy nasilają się powoli, zmiany skórne mają charakter wędrujący, nie towarzyszy im pokrzywka i świąd.
	2. Czynniki fizyczne: • zimno, promienie ultrafioletowe, wibracja	jw.
	3. Leki: • niesterydowe leki przeciwzapalne, • statyny, inhibitory pompy protonowej • inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	jw. jw.
		Najczęściej zmiany dotyczą twarzy i ust, w tym również krtani - do rozwoju obrazu klinicznego dochodzi gwałtownie.

(nawet u dzieci oraz w ostatnim trymestrze ciąży). Stosowanie tych leków w ciągu pierwszych dwóch trymestrów ciąży nie jest wskazane. Zalecana dawka to 2,5 do 10 mg/kg/24godz., maksymalnie 600mg przez 5 dni przed zabiegiem i od 2 do 5 dni po zabiegu.

Gdy planowane są rozległe zabiegi (szczególnie związanych z koniecznością wykonania intubacji), wskazane jest podanie inhibitora C1 na około godzinę przed rozpoczęciem zabiegu (10-20 j/kg). W razie potrzeby analogiczna dawka powinna być podana w czasie jego trwania. Postępowaniem drugiego rzutu jest podanie wysokich dawek atenuowanych androgenów (Danazol – 200 mg doustnie, trzy razy dziennie przez okres 5 do 10 dni) lub świeżo mrożonego osocza (2 jednostki podane 1-12 godzin przed rozpoczęciem zabiegu) [8-10].

Obrzęk naczynioruchowy, niezależnie od etiologii,

stanowić może zagrożenie dla życia, dlatego szczególnie ważna jest jego właściwa identyfikacja oraz wdrożenie adekwatnej terapii. W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego u pacjenta z HAE, postępowanie profilaktyczne pozwala na uniknięcie ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w okresie okołoperacyjnym.

Adres do korespondencji:

Jan Adamski

Os. Michałów-Grabina, ul. Klonowa 5; 05-126 Nieporęt

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ janski01@hotmail.com

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(suppl 1):S6.
2. Kruszewski J. Anafilaksja, symptomatologia, leczenie wstrząsu anafilaktycznego. *Przew Lek* 2007;10:44-50.
3. Brown JB, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
4. Katalaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny* 2005;2:13-7.
5. Zuraw B L. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
6. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach A, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, Valle SO. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics* 2011;66:1627-36.
7. Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol Merkuriusz Lek* 2008;25:94-6.
8. Sakar P, Nicholson G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anaesth* 2006;53:994-1003.
9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
10. Busse PJ. Angioedema: differential diagnosis and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2011;32 Suppl 1:3-11.
11. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
12. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driesche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angio-oedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-104.
13. Serrano C, Guilarte M, Tella R, Dalmau G, Barta J, Gaig P, et al. Oestrogen – dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy* 2008;63:735-41.
14. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 2012;109:774-5.
15. Weber MA, Messlerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: estimating the risk. *Hypertension* 2008;51:1465-7.
16. Christiansen SC, Zuraw BL. Hereditary angioedema: management of laryngeal attacks. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:379-82.
17. Floccard B, Crozon J, Rimmele T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, et al. Management of bradykinin-mediated angioedema. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:578-88.
18. Floccard B, Hautin E, Allaouchiche B. Bradykinin-mediated angioedema. In: Vincent J-L (ed.). *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2012. Springer; 2012. p. 504-15.
19. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;59:594-9.
20. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtułowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8.

21. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010;30:823-9.
22. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattman P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor - 2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
23. Levy JH, Freiberger DJ, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg* 2010;110:1271-80.
24. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383-8.