



Obrzęk naczynioruchowy Quinckego warg i języka podczas trombolizy w ostrym udarze niedokrwiennym – opis przypadku

Orolingual Quincke's angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke – case report

MAŁGORZATA WISZNIEWSKA, HANNA SZMAGLIŃSKA

Z Oddziału Neurologii Szpitala Specjalistycznego im. St. Staszica w Pile

STRESZCZENIE

Cel. Nieczęstym powikłaniem leczenia trombolitycznego alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym jest obrzęk naczynioruchowy Quinckego warg i języka. U większości pacjentów obrzęk jest lekki i przemijający, rzadko ma przebieg ciężki i może zagrażać życiu. Najczęściej występuje u pacjentów, którzy leczeni byli wcześniej lekami z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi).

Przypadek. Autorzy przedstawiają pacjenta z ostrym udarem niedokrwiennym leczonego alteplazą i ACEi, u którego bezpośrednio po zakończeniu wlewu wystąpił obrzęk naczynioruchowy warg i języka. Obrzęk ustąpił po leczeniu hydrokortyzonem i lekiem przeciwhistaminowym.

Komentarz. Obrzęk Quinckego jest powikłaniem, które wymaga wdrażania leczenia w każdym przypadku, ponieważ nie można w pełni przewidzieć czy ustąpi on samoistnie, czy będzie narastał.

SUMMARY

Background. Orolingual Quincke's angioedema is an infrequent complication that can occur during thrombolysis with alteplase in ischemic stroke patients. In most patients, orolingual angioedema is mild and transitory, and only seldom its course is severe and potentially life-threatening. Alteplase-associated angioedema occurs most often in stroke patients previously treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEi).

Case report. The authors describe a patient with acute ischemic stroke treated with alteplase and ACEi simultaneously, who developed orolingual angioedema immediately following the infusion. His oedema disappeared after treatment with hydrocortisone and an antihistaminic drug.

Commentary. Quincke's oedema is a complication that requires treatment in every case, since its either spontaneous abatement or aggravation can never be predicted.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy Quinckego / udar niedokrwienny / tromboliza

Key words: orolingual angioedema / ischemic stroke / thrombolysis

Leczenie trombolityczne tkankowym rekombinowanym aktywatorem plazminogenu (alteplaza, rt-PA) jest powszechnie uznanym sposobem leczenia udaru niedokrwiennego mózgu (UNM) w ciągu pierwszych 3 godzin od jego wystąpienia [1]. Najpoważniejszym powikłaniem trombolizy jest wtórny krwotok do ogniska zawałowego [1]. Innym zdarzeniem niepożądanym jest obrzęk naczynioruchowy warg i języka [2, 3, 4]. U większości pacjentów obrzęk jest umiarkowany i jest zjawiskiem przejściowym [2]. Alteplaza uznawana jest za czynnik spustowy, który wyzwała obrzęk. Często pacjenci, u których po alteplazie wystąpił obrzęk Quinckego leczeni byli jednocześnie lub w przeszłości lekiem będącym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) [2, 5]. Leki z grupy ACEi same mogą wyzwać różne reakcje alergiczne, jakkolwiek obrzęk naczynioruchowy opisano również u pacjentów leczonych alteplazą i nigdy nie stosujących ACEi. Autorzy przedstawiają pacjenta z UNM leczonego rt-PA, u którego nagle pojawił się obrzęk Quinckego obejmujący wargi i język, który ustąpił po leczeniu hydrokortyzonem i lekiem przeciwhistaminowym.

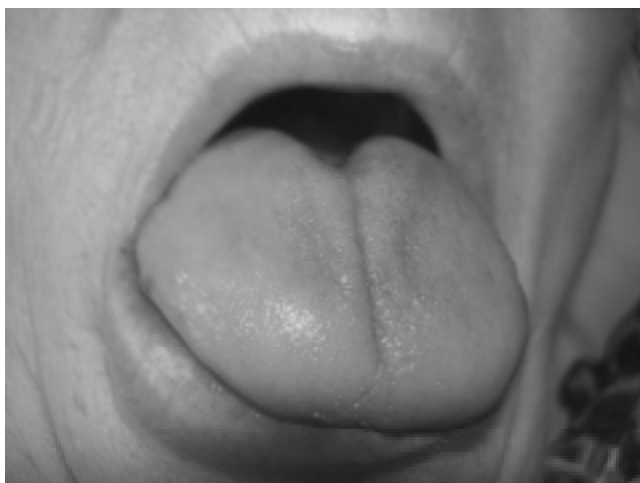
OPIS PRZYPADKU

47-letni mężczyzna, do tej pory zdrowy, został przyjęty do Oddziału Neurologii w Szpitalu Specjalistycznym w Pile 25 stycznia 2006 r. z powodu niedowładu połowicznego prawostronnego z afazją 15 minut po incydencie (zachorowanie wystąpiło w szpitalu podczas odwiedzin). Przed udarem pacjent nie przyjmował żadnych leków i nie miał jakichkolwiek reakcji uczuleniowych w wywiadzie. W Szpitalnym Oddziale Ratunkowym stwierdzono podwyższone ciśnienie krwi (RR 200/127 mmHg) i niedowład połowiczny prawostronny. Do obniżenia ciśnienia krwi zastosowano krótko działający preparat z grupy ACEi – kaptopryl (12,5 mg podjęzykowo), po którym ciśnienie obniżyło się do 160/95 mmHg. W badaniu neurologicznym stwierdzono całkowitą afazję ruchową i częściową czuciową, niedowład kończyny dolnej prawej znacznego stopnia i porażenie kończyny górnej z niewidzeniem połowicznym jednoimiennym prawostronnym oraz z zespołem zaniedbania; w skali NIHSS – 24 pkt.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia trombolitycznego. Badanie tomograficzne głowy (TK) nie wykazało ogniska

zawałowego ani oznak krwawienia. Badania laboratoryjne krwi (ocena hemostazy, morfologia, OB, CRP, CK, transaminazy, poziom glukozy, mocznika i kreatyniny) – w granicach normy. Zapis EKG prawidłowy. Do leczenia nadciśnienia jako prewencję wtórną udaru wdrożono peryndopryl (lek otrzymał godzinę po przyjęciu kaptoprylu) i indapamid. Wlew alteplazy w dawce 0,9 mg/kg wagi ciała rozpoczęto przed upływem trzeciej godziny od początku udaru wg zaleceń EUSI (10% w bolusie, a pozostałą część we wlewie dożylnym w ciągu godziny). W trakcie wlewu rt-PA w trzydziestej minucie ciśnienie krwi wzrosło do 178/100 mmHg i ponownie podano kaptopryl z dobrym skutkiem.

Bezpośrednio po zakończeniu wlewu rt-PA zaobserwowano szybko narastający obrzęk warg i języka z krwawieniem z błon śluzowych (fot. 1). Krwawienie z błon śluzowych było miernie nasilone, jednak nie spowodowało zachłyśnięcia i pacjent nie wymagał odsysania krwi z dróg oddechowych. Rozpoznano obrzęk naczynioruchowy Quinckego i podano dożylnie 500 mg hydrokortyzonu oraz 1 mg klemastyny doustnie. Odstawiono leki z grupy ACEi. Konsultujący laryngolog potwierdził rozpoznanie obrzęku Quinckego warg i języka bez zajęcia krtani i gardła i zalecił ponowne prewencyjne podanie 500 mg hydrokortyzonu iv po kilku godzinach (podano po 3,5 godz. od pierwszej dawki). Pacjent nie wymagał podania leków hemostatycznych ani przetoczenia krwi.



Fotografia 1. Obrzęk Quinckego warg i języka

Kontrolne KT głowy wykonane w godzinę po zakończeniu wlewu z rt-PA nie wykazało zmian, a stan neurologiczny pacjenta nie uległ pogorszeniu. Obrzęk przestał narastać po pierwszej dawce hydrokortyzonu, a po 3 godzinach zaczął się zmniejszać i ustąpił całkowicie następnego dnia.

Po dobie od zakończenia wlewu rt-PA włączono kwas acetylosalicylowy 300 mg/die, atorwastatinę 20 mg/die z powodu hipercholesterolemii. Badanie USG – Doppler tętnic dogłowych, EKG – Holter i echo serca nie wykazały zmian.

Trzecie badanie KT głowy w piętnastej dobie od zachorowania wykazało duże ognisko zawałowe z zakresu unaczynienia lewej tętnicy środkowej mózgu z objawami uszkodzenia bariery krew-mózg. Stan neurologiczny pacjenta uległ poprawie, w skali NIHSS – 11 pkt. Po 28 dniach

leczenia i rehabilitacji pacjent został wypisany do oddziału rehabilitacyjnego jako chodzący z podpórka, wymagający pomocy w czynnościach dnia codziennego, z afazją ruchową (poprawie uległo rozumienie mowy), w skali Rankina 3 pkt.

KOMENTARZ

Obrzęk naczynioruchowy Quinckego jest rzadkim, mogącym zagrażać życiu, zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia alteplazą ostrego udaru niedokrwiennego mózgu; występuje u 1–2% pacjentów [2, 6]. Najczęściej jest on lekki lub średnio nasilony i ustępuje samoistnie [2, 3]. Rzadziej obrzęk naczynioruchowy ma przebieg ciężki i wówczas częściej dotyczy pacjentów leczonych lekami z grupy ACEi [2]. Hill i wsp. [3] opisali pacjenta leczonego rt-PA i ACEi, u którego z powodu obrzęku Quinckego wystąpił zgon. W obrzęku Quinckego związanym z alteplazą dochodzi do zwiększonej produkcji bradykininy, natomiast ACEi zmniejszają jej klirens przyczyniając się do jeszcze większego jej wzrostu w surowicy krwi. Ponadto ACEi zwiększają również poziom różnorodnych neurokin (np. substancji P), które także powodują rozszerzenie naczyń, przesiąkanie osocza, obrzęk śluzówkowy [5, 6, 7, 8]. Engelter i wsp. [2] w ciągu sześciu lat zanotowali obrzęk warg i języka u dwóch spośród 120 pacjentów (1,7%) z ostrym UNM leczonych rt-PA. Obrzęk był symetryczny i wystąpił 30 minut po rozpoczęciu leczenia trombolitycznego. U jednego pacjenta był on średnio nasilony i ustąpił samoistnie w ciągu 3 godzin, u drugiego – narastał bardzo gwałtownie i pacjent wymagał intubacji. W leczeniu zastosowano steroidy i leki przeciwhistaminowe, po których obrzęk zaczął stopniowo ustępować. Jednocześnie u obu pacjentów obserwowano krwawienie ze śluzówek jamy ustnej. Autorzy zwracają uwagę, że KT głowy w obu przypadkach wykazało udar mózgu obejmujący okolice lewej wyspy. Pacjent z cięższym obrzękiem otrzymywał oprócz alteplazy także ACEi.

Różni autorzy podkreślają, że podczas leczenia rt-PA obrzęk naczynioruchowy częściej występuje u pacjentów leczonych kiedykolwiek ACEi w porównaniu z pacjentami nigdy nie przyjmującymi tych leków (5% vs 1%) [2, 3, 5].

Przedstawiony pacjent nigdy wcześniej nie używał leków z grupy ACEi. Wdrożono u niego do leczenia nadciśnienia preparaty ACEi: peryndopryl do leczenia przewlekłego i kaptopryl do obniżania ciśnienia krwi doraźnego. Po wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego leki te odstawił. Jednak kaptopryl podawany podjęzykowo jest uznawanym lekiem pierwszego rzutu do doraźnego obniżania ciśnienia tętniczego ze względu na szybkie działanie oraz łatwą drogę podania. Można rozważyć również, w razie konieczności obniżania ciśnienia tętniczego przed lub w trakcie podawania alteplazy, zastosowanie innych leków, takich jak: furosemid, urapidyl, metoprolol, nitroprusytek sodu.

Ciekawym jest spostrzeżenie, że obrzęk naczynioruchowy po leczeniu alteplazą częściej występuje w udarze mózgu, aniżeli w zawale serca [9]. Prawdopodobnie jest to związane z zaburzeniem czynności autonomicznego układu nerwowego, które wyzwała nieprawidłową reakcję naczynioruchową doprowadzającą do powstania obrzęku naczyniowego [2, 9]. Niektórzy autorzy pewną rolę w pato-

genezie obrzęku naczynioruchowego przypisują korze wyspy [2]. U naszego pacjenta obszar zawałowy mózgu także obejmował wyspę.

Wydaje nam się, że obrzęk Quinckego jest tym powikłaniem, które wymaga wdrażania leczenia w każdym przypadku, ponieważ nie można w pełni przewidzieć czy ustąpi on samoistnie, czy będzie narastał. U przedstawionego pacjenta zastosowano natychmiastowo steroid i lek przeciw-histaminowy. Dla zapobieżenia opóźnionego wystąpienia obrzęku gardła i krtani wskazane jest dożylnie podanie drugiej dawki hydrokortyzonu.

PIŚMIENNICTWO

1. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–37.
2. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, i wsp. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005; 252: 1167–70.
3. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, i wsp. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMJ* 2000; 162: 1281–4.
4. Rudolf J, Grond M, Schmulling S, i wsp. Orolingual angio-neurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology* 2000; 55: 599–600.
5. Hill MD, Lye T, Moss H, i wsp. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003; 60: 1525–7.
6. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vitro experimental approach. *Stroke* 2002; 33: 1712–6.
7. Austen FK. Choroby na podłożu nadwrażliwości typu natychmiastowego. W: Fauci AS, i wsp. *Interna Harrisona*. Tom III. 1998: 3155–67.
8. Campos MM, Calixto JB. Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides*. *Neuropeptides* 2000; 34: 314–22.
9. Canadian Pharmacists Association. W: Gillis CM, Welbanks L, Bergerom D, i wsp. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 34th ed. Ottawa, Canada: Canadian Pharmacists Associations; 1999: 31–4.

Adres: Dr Małgorzata Wiszniewska, Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego im. St. Staszica, ul. Rydygiera 1, 64-920 Pila, e-mail: mpwisz@pi.onet.pl