

UDK: 616-005.98(497.113)
COBISS.SR-ID: 138637577

DOI: 10.5937/abc2302007G

SLUČAJ ANGIOEDEMA HEREDITARNOG POREKLA U SEOSKOJ AMBULANTI NADOMAK SUBOTICE

A CASE OF ANGIOEDEMA OF HEREDITARY ORIGIN IN A RURAL CLINIC NEAR SUBOTICA

Nikola Gavrilović¹, Milena Momirović Stojković¹, Mihaela Budimski Soldat¹

¹Dom zdravlja Subotica

Sažetak:

Uvod: Hereditarni angioedem (HAE) se nasleđuje autozomno dominantno. Manifestuje se otocima posredovanim bradikininom, usled nedostatka C1 inhibitora. Zbrinjavanje ovih pacijenata je izazov kod akutno nastalih edema i pojave gušenja, posebno kad transport do bolnice traje 25 minuta. Cilj rada: Prikaz pacijenta sa HAE za koji tek od nedavno postoji specifična terapija. Prikaz slučaja: Pacijentkinja se javlja zbog otežanog disanja, otoka usana i periorbitalnog edema. Pri pregledu vidno uznemirena, logoroična, otok lica i usana, vidljiva sluzokoža bez edema, uvula i farinks mirni. Respiratorni pokreti simetrični, bez upotrebe pomoćne muskulature. Auskultatorno normalan disajni zvuk, srčana akcija tahikardna, tonovi jasno čujni bez šuma, po koži bez urtikarija. Vrednosti vitalnih parametara: TA 120/70mmHg, srčana frekvencija (SF) 100/min., RF 30/min., SpO₂ 98%, kapilarno punjenje (CRT) 2 sekunde. Data je infuzija slanog kristaloidnog rastvora, Metilprednizolon 40mg i.v. Transportuje se uz monitoring. Tokom transporta se pogoršava stanje: TA 105/60mmHg, SF 130/min., RF 40/min., SpO₂ 94%, CRT 2 sekunde. Uključuje se O₂ 15L/min., otvara se još jedna i.v. linija i kapnografijom se dobija ETCO₂ 36 mmHg, dodaje se Metilprednisolona 80 mg. Priprema se set za otežanu intubaciju. Parametri se nisu pogoršavali i pacijent se predaje na urgentni prijem Opšte bolnice Subotica.

Zaključak: Od kako postoji specifična terapija u vidu preparata (humani koncentrat C1 inhibitora ili antagonisti bradikininских receptora) koji se primenjuju u akutnim napadima, a koji su odobreni za samostalnu primenu u kućnim uslovima, tretman ovih pacijenata je olakšan, a posledice koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, svedene na minimum.

Ključne reči: Hereditarni angioedem, hitna medicinska pomoći, urgentna medicina, ambulanta.

KORESPONDENCIJA/CORRESPONDENCE

Nikola Gavrilović

Subotica, Dom zdravlja, Šandora Petefija 7

Tel: +381641568392, E-pošta: gavrilovicnikola@yahoo.com

UVOD

Hereditarni angioedem (HAE) je redak urođeni poremećaj koji karakterišu rekurentne epizode lokalizovanih edema kože i sluzokože digestivnog, urogenitalnog i respiratornog trakta, kao i organa drugih sistema [1]. Najopasniji je kad se razvija u respiratornom traktu, jer opstrukcija disajnih puteva, posebno u gornjim partijama, može da dovede do asfiksije [2].

HAE je poremećaj izazvan urođenim defektom koji vodi ka smanjenoj funkciji C1 inhibitora i koji se odlikuje nekontrolisanom pojavom edema i spolja i unutar tela. Ovaj poremećaj se nasleđuje autozomno dominantno [3].

Postoji nekoliko tipova HAE:

TIP 1 – koji se javlja u 85% slučajeva, a izaziva ga mutacija C1-INH gena, što vodi ka sniženim nivoima funkcionalnog C1 -INH

TIP 2 – koji se javlja u 15% slučajeva, i karakterišu ga normalni ili povišeni nivoi disfunkcionalnog C1-INH disfunkcije (4)

Opisano je nekoliko drugih tipova HAE kod kojih C1-INH nije smanjen (HAE nC1-INH). Promene FKSII i plazminogena (takođe serinske proteaze inhibirane C1-INH) kao kod klasičnog HAE rezultat su disregulacije stvaranja bradikininina. Samo genetske promene u angiopoetinu-1 možda nisu povezane sa stvaranjem bradikininina, već su povezane sa kontrolom efekta bradikininina na vaskularni endotel [5]. U bilo kom od navedenih razloga nastaje defekt u sistemu komplementa koji može biti koban po pacijenta [6].

Neadekvatnost inhibitora C1 dovodi do povećane produkcije i nagomilavanja bradikininina, potentnog medijatora inflamacije, koji relaksacijom glatkih mišića u zidovima krvnih sudova, dovodi do značajne vazodilatacije i ekstravazacije tečnosti kroz povećanje kapilarne permeabilnosti, tj. dovodi do manifestnih edema već pomenutih tkiva i organa.

Nasledni angioedem usled nedostatka C1 inhibitora (C1-INH-HAE) predstavlja značajan teret bolesti za pacijente i njihove porodice. Nepredvidive epizode angioedema, koje mogu dovesti do stanja opasnih po život, imaju značajan uticaj na kvalitet života pacijenta. Osnovni cilj lečenja C1-INH-HAE je da se obezbedi da pacijenti mogu da vode normalan život. Najefikasniji način da se to uradi je da se spreči nastanak napada angioedema [7].

Deklarirajući faktori za nastanak HAE su različiti, a izdvaja se: traumatizam (ORL ili stomatološke

intervencije), infekcija, fizički napor, neki lekovi npr. ACE inhibitori, a pogoršanje se produbljuje usled stresa i emocionalne reakcije kao što je strah. Pacijenti često prijavljuju da doživljavaju „prodrom“ ili auru neposredno pre početka HAE napada. Najčešći prodromski događaj je eritema marginatum, karakterističan, bledo ružičasti osip uzrokovan povređenim ili upaljenim kapilarima koji se širi preko udova ili trupa. Ostali prijavljeni simptomi prodroma uključuju peckanje, nelagodnost, umor, slabost ili nedostatak energije [8]. Rani znaci, simptomi i prodromi se manifestuju subjektivnim i objektivnim znacima, koji prethode napadima i po nekoliko sati [9].

Bez anamnestičkog podatka o postojanju HAE, vrlo često je kliničku sliku teško diferencirati u odnosu na neka druga stanja. U slučaju gastrointestinalne manifestacije, zabeleženi su slučajevi hirurškog opserviranja i lečenja pacijenata zbog sumnje na akutno abdominalno oboljenje, a klasičnu manifestaciju sa respiratornom simptomatologijom i otocima na licu, lako je zameniti za alergijski, histaminom posredovan angioedem. Uobičajena terapija kortikosteroidima, antihistaminskim lekovima, čak i adrenalinom, u slučaju HAE ne dovodi do otklanjanja simptoma, pa u slučaju akutnog napada neregistrovanog pacijenta možemo faktički samo ugroziti, nehotičnim odlaganjem adekvatnog terapijskog postupka [10, 7].

Prva manifestacija oboljenja obično se javlja u detinjstvu, sa edemima koji zahvataju bilo koji deo kože, ali su najčešći na licu i na ekstremitetima. Bolest je ispoljava između 10 i 19 godine, sa pogoršanjem kliničke slike najčešće u uzrastu preko 20 godina [11]. Raniji početak simptoma, pre desete godine, može predvideti teži tok bolesti [12].

Ostali simptomi HAE mogu biti: mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, pa čak i znakovi opstrukcije creva. Po nekim autorima patognomonično je da se pre razvoja edema kod HAE pojavljuje slobodna tečnost u abdomenu, što može biti putokaz u pravilnom izboru lečenja. Napad traje od jednog do pet dana, i može imati spontanu rezoluciju, ukoliko ne zahvata gornje partije respiratornog trakta.

Dijagnoza se dakle postavlja na osnovu lične i porodične anamneze, kliničke slike, kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza - laboratorijskom potvrdom niskih vrednosti C2 i C4 (supstrati C1 inhibitora), normalnih vrednosti C1q (fragment C1) i dokazivanjem slabe funkcije C1 inhibitora. Kako se koagulacija

PRIKAZ SLUČAJA/CASE REPORT

ABC časopis urgentne medicine, vol. XXIII, godina 2023, broj 2

i fibrinoliza aktiviraju tokom napada angioedema, Cugno i grupa autora procenjuju da li merenja u plazmi protrombinskih fragmenta i D-dimera mogu biti korisni za dijagnozu angioedema zbog C1-INH. nedostataka, posebno u slučaju skrivenih lokacija kao što su abdominalni napadi [13]. Brojne studije su posmatrale korelaciju nedostatka C1INH u plazmi sa venskim tromboembolizmom [14]. Međutim i pored sprovedenih istraživanja ne može se sa sigurnošću dati odgovor u kojoj je meri neophodan gubitak C1INH kako bi se pokrenuo prokoagulantni i protrombotički fenotip kod HAE te su neophodna dalja istraživanja, zaključuje u svom radu Peterson [15].

Incidenca HAE u svetu se kreće oko 1:50 000 dok izveštaji o prevalenciji nedostatka HAE C1 inhibitora (C1-INH) variraju, od 1:50.000 do 1:100.000 [16].

Cilj rada: Prikaz pacijenta sa retkom urođenom bolesti koja može dovesti do životno ugrožavajućih edema za koji tek od nedavno postoji specifična terapija.

PRIKAZ SLUČAJA

Žena, starosti 38 godina, javila se na pregled u seosku ambulantu, udaljenu od grada 25km, zbog pojave otoka na licu i otežanog disanja. Tegobe su počele iznenada, bez jasnog uzročnog faktora. Svrab negira. Anamnestički, i uvidom u dostupnu medicinsku dokumentaciju, saznajemo da pacijentkinja boluje od retke urođene bolesti, HEA, koja je dokazana kod svih članova njene porodice. Slične epizode napada otežanog disanja i oticanja lica i usana imala je u prošlosti nekoliko puta, svaki put hospitalizovana. Druge hronične bolesti nema. Vidno uznemirena i uplašena za svoj život, jer je deda preminuo usled gušenja. U fizikalnom nalazu dominira otok lica i usana, koža je normalne koloracije, bez eflorescencije, sluzokoža usne duplje bez vidljive hiperemije i edema, nema otoka uvule, jezika, niti znakova edema larinksa. Pacijentkinja je na inicijalnom pregledu afebrilna, tahikardna do 120/min., tahipnoična 30 respiracija /min., ne koristi pomoćnu respiratornu muskulaturu. Auskultatorno: nad plućima čujno vezikularno disanje bez pratećih šumova, srčana radnja ritmična, tonovi su jasni, takođe bez šumova. Krvni pritisak (KP) normalnih vrednosti 120/80mmHg, SpO₂ je 98%, a CRT (capillary refill time) je 2 sekunde. Iako vrednosti merenih vitalnih parametara ne upućuju na kritično stanje koje zahteva promptnu intervenciju, zbog

anamnestičkog podatka da pacijentkinja boluje od HAE, donosi zabrinutost i dežurnom lekaru, jer specifična terapija za angioedem ove etiologije još uvek nije dostupna. Plasirana je periferna venska linija, ordiniran Metilprednizolon 40mg i kristaloidni rastvor NaCl 0,9% 500ml. Indikovano je i odmah pokrenut transport prema Opštoj bolnici u Subotici, u pratnji lekara. Tokom transporta, a nakon 15-ak minuta od inicijalnog pregleda, klinička slika se pogoršava: pacijentkinja počinje da se žali na otežano gutanje, tahipneja postaje izraženija – 40/min., KP pada na 105/60mmHg, tahikardija je izraženija SF-130/min., SpO₂ takođe pada, na 94%, CRT i dalje 2 sekunde. Ordinirana je kiseonična terapija uz protok 15L/min., otvorena još jedna venska linija. Dato je još 80mg Metilprednizolona. Za slučaj dalje deterioracije pacijenta u smislu edema larinksa i preteće potpune opstrukcije disajnog puta, pripremljen je set za otežanu intubaciju, laringoskop, "budgie" i orotrahealnitubus veličin 6 i 6,5 uz pripremu ampule Midazolama. Na sreću dežurnog lekara, ali i samog pacijenta, vitalni parametri se dalje nisu pogoršavali, te je dalji tretman nastavljen na urgentnom odeljenju Opšte bolnice Subotica.

DISKUSIJA

Tretman pacijenta u akutnom napadu HAE je za lekara koji radi u uslovima udaljenim od stacionarne ustanove, veliki izazov. Donošenje pravovremene odluke o obezbeđivanju disajnog puta, u slučaju prezentovanja pacijenta sa disajnim smetnjama nalik alergijskom napadu, a u nedostatku specifičnog leka, uz misao da svako odlaganje postupka kod ovakvog pacijenta može dovesti do fatalnog ishoda, težak je zadatak. Akutni napadi hereditarnog angioedema mogu imati spontanu rezoluciju, koja se odvija postepeno tokom nekoliko dana. Pa ipak, svaki novi akutni napad nosi rizik od asfiksije, bez obzira na to što možda prethodni nisu uključivali edeme u respiratornom traktu. Edem larinksa, kao najopasniji i potencijalno fatalni simptom, u slučaju HAE nije moguće suzbiti uobičajenom antiedematoznom terapijom. Po nekim autorima što je prikazano u radu grupe autora Leibovich-Nassi, ustanovljeno je da pacijenti koji boluju od HEA mogu imati prodrome koji se razlikuju od samog napada. Prepoznavanjem simptoma vezanih za prodromalni stadijum omogućava pacijentu da uzima terapiju prevenirajući nastupanje napada i ispoljavalje kliničke slike [17].

U prikazanom slučaju, pacijentkinja se inicijalno prezentuje sa značajnom tahipnejom, koja otvara sumnju i bojazan ka zahvatanju gornjih partija disajnog puta. Izabrani kortikosterodni preparat nije mogao biti učinkovit, ali su ostali preduzeti postupci omogućavali adekvatan nadzor i blagovremeno sprečavanje respiratorne opstrukcije. U današnje vreme i u našoj zemlji srećom, postoji adekvatna terapija za HAE, akutna i profilaktična. Mada, treba napomenuti, da uprkos profilaksi, akutni napadi nisu retkosti. Trigeri akutnog napada su, kao što je u uvodu već rečeno, vrlo različiti, nekada se ne mogu ni prepoznati. Aktas u svom radu opisuje atipičnu prezentaciju HAE sa amnezijom, lošom koncentracijom i glavoboljom [10]. Uvek treba imati na umu da je HAE retka bolest koja lako može dovesti do greške u postavljanju dijagnoze na šta ukazuje i autor Zacek opisujući slučaj pojave edema kod trinaestogodišnjakinje kod koje je došlo do pogoršanja stanja te upućivanja na urgentni tretman u hospitalne uslove [18].

U okviru profilaktičke terapije koriste se atenuisani androgeni i sveža smrznuta plazma, a za lečenje akutnih epizoda, dostupni su plazmatski ili rekombinantni inhibitori C1, koji se dobro podnose i efikasno prekidaju napad, zatim inhibitori bradikininskih B2 receptora, i inhibitori kalikreina. U našoj zemlji pacijentima je sada dostupan i katibant – antagonist bradikininskih receptora, koji je naročito pogodan za upotrebu jer se daje supkutano i registrovani pacijenti ga mogu lično imati, po pravilu dve doze. Pojedinačnadoza je 30mg. Što se tiče profilaktičke terapije, ona se deli na kratkotrajnu, koja podrazumeva upotrebu rekombinantnog C1 inhibitora neposredno pre mogućeg trigera napada (pre hirurških ili stomatoloških intervencija) i dugoročnu, koja ima za cilj smanjenje učestalosti i težine napada. U upotrebi su takođe rekombinantni inhibitor C1, zatim atenuisani androgeni i traneksamična kiselina.

Danas u Republici Srbiji, prema informacijama sa zvaničnog sajta o HAE, živi 80 osoba sa ovom dijagnozom, jedna porodica, čiji je član pacijentkinja prikazana u ovom slučaju, živi nadomak Subotice i verovatno još toliko osoba kod kojih još nije detektovana bolest. Iako se prva epizoda HAE najčešće javlja u ranom detinjstvu, nije retkost da se prva manifestacija bolesti desi i u pozno životno doba. Zato, ovaj prikaz slučaja, osim što podseća na redak urođeni poremećaj, naglašava i potrebu za pravovremenim osposobljavanjem mladih kadrova u ovladavanju veštinama za

obezbeđivanje disajnog puta. Pogotovo onih kadrova koji rade u zdravstvenim stanicama udaljenim od ustanova sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite. Opet sa druge strane Bork ukazuje na potrebu genetskog istraživanja te je u svom sistemskom preglednom radu objavio specifične genetske mutacije kod pacijenata sa HAE kod kojih je C1 inhibitor u referentnim vrednostima [19].

Kako vidimo, moguće su takve dramatične situacije u kojima adekvatan lek postoji, ali se nalazi u datom momentu nekoliko udaha predaleko.

ZAKLJUČAK

Od kako postoji specifična terapija u vidu preparata (humani koncentrat C1 inhibitora ili antagonist bradikininskih receptora) koji se primenjuju u akutnim napadima, a koji su odobreni za samostalnu primenu u kućnim uslovima, tretman ovih pacijenata je olakšan, a posledice koje mogu dovesti do smrtnog ishoda, svedene na minimum.

1. Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic Risk of C1 Esterase Inhibitors: A Systematic Review on Current Evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(7):779-786.2
2. Stetoskop.info. [database on the Internet]. Nasledi angioedem. c2019- [cited 2023 Nov 8].
3. Longhurst JH, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations, and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(7):391.
4. Busse JP, Christiansen CS, Riedl AM, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:132-50.
5. Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S14-S17.
6. Fijen ML, Riedl AM, Bordone L, et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022;386:1026-1033.
7. Farkas H, Balla Z. A review of berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(2):145-53.
8. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
9. Leibovich-Nassi I, Reshef A. The enigma of prodromes in hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):15-28.
10. Aktas ON, Chang J, Pappalardo AA. An unusual presentation of hereditary angioedema type II with amnesia, poor concentration, and headache. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):487-8.
11. Cao Y, Liu S, Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:257.
12. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, Schwartz LB, Cicardi M, Prusty S, Feuersenger H, Pragst I, Manning ME. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(3):136-41.

PRIKAZ SLUČAJA/CASE REPORT*ABC časopis urgentne medicine, vol. XXIII, godina 2023, broj 2*

13. 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.

14. Grover SP, Sundler Björkman L, Egesten A, Moll S, Mackman N. Hereditary angioedema is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2022;20(11):2703-6.

15. Petersen RS, Fijen LM, Cohn DM. "Hereditary angioedema is associated with an increased risk of venous thromboembolism": comment from Petersen et al. *J Thromb Haemost*. 2023;21(1):179.

16. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S08-S13.

17. Leibovich-Nassi I, Golander H, Reshef A. Prodromes predict attacks of hereditary angioedema: Results of a prospective study. *Allergy*. 2023;78(2):577-9.

18. Zacek L. Hereditary angioedema: A rare but serious and commonly misdiagnosed disease. *Nursing*. 2022;52(12):44-50.

19. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):289.

A CASE OF ANGIOEDEMA OF HEREDITARY ORIGIN IN A RURAL CLINIC NEAR SUBOTICA**Summary:**

Introduction: Hereditary angioedema (HAE) is inherited in an autosomal dominant manner. It manifests with bradykinin-mediated swelling due to a deficiency of C1 inhibitor. Managing these patients is challenging during acute edema and the onset of asphyxiation. Transportation to the hospital takes 25 minutes. **Objective:** To present a patient with HAE for whom specific therapy has only recently become available. **Case Presentation:** A female patient presented with difficulty breathing, swelling of the lips, and periorbital edema. **Status:** visibly distressed, talkative, facial and lip swelling, visible mucosa without edema, uvula and pharynx calm. Respiratory movements symmetric, without the use of accessory muscles. Auscultation revealed normal breath sounds, tachycardic heart action, clear tones without murmurs, and no urticaria. Blood pressure 120/70 mmHg, heart rate 100/min., respiratory rate 30/min., SpO₂ 98%, capillary refill time (CRT) 2 sec. **Treatment:** infusion, Methylprednisolone 40 mg IV. She was transported with monitoring. During transport, the condition worsened: blood pressure 105/60 mmHg, heart rate 130/min., respiratory rate 40/min., SpO₂ 94%, CRT 2 sec. Oxygen at 15 L/min. was initiated, an additional IV line was opened, and capnography showed ETCO₂ of 36 mmHg. Methylprednisolone was increased to 80 mg. Preparation for difficult intubation was initiated. Parameters did not worsen, and the patient was transferred to the emergency department of the General Hospital Subotica. **Conclusion:** Since specific therapies, such as human C1 inhibitor concentrate or bradykinin receptor antagonists, have been approved for self-administration at home during acute attacks, the treatment of these patients has been facilitated, minimizing the potential fatal outcomes and morbidity.

Keywords: Angioedemas, Hereditary, Emergency Medical Services, Emergency Medicine, Rural Health Center.