

Angioedem – Izazovi primarnog zbrinjavanja i dijagnostičko-terapijska obrada

Angioedema – Challenges of primary care and diagnostic-therapeutic treatment

Vukelić Ivan

Prijediplomski sveučilišni studij Sestrinstvo, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Viktora Cara Emina 5, 51 000 Rijeka, Hrvatska – student / Undergraduate university study of Nursing, Faculty of Health Studies of University of Rijeka, Viktora Cara Emina 5, 51 000 Rijeka, Croatia – student.

Sažetak

Angioedem (AE) iznenadno je i lokalizirano oticanje potkožnog i/ili submukoznog tkiva koje može predstavljati stanje opasno po život ako zahvati gornje dišne putove i vrat.

U ovom radu prikazuje se slučaj muškarca u dobi od 69 godina s izrazitim edemom jezika i ždrijela, nepoznate etiologije. Unatoč inicijalnoj farmakološkoj terapiji (adrenalin, kortikosteroidi, antihistaminici), nije došlo do regresije simptoma te se indicirala hitna traheotomija radi zbrinjavanja dišnog puta. Zbog sumnje na hereditarni angioedem (HAE) primijenjen je, u dva navrata, i rekombinantni ljudski inhibitor C1 esteraze te je nakon uspješnog primarnog zbrinjavanja pacijent premješten na OIL radi daljnjeg praćenja. Ponavljajuće epizode AE-a i odsutnost jasnog alergijskog okidača indicirali su 13-dnevnu hospitalizaciju zbog potrebe daljnje imunološke i internističke obrade.

Glavne riječi: angioedem, hereditarni angioedem, hospitalizacija, traheotomija

Abstract

Angioedema (AE) is a sudden and localized swelling of the subcutaneous and/or submucosal tissue, which can become a life-threatening condition if it affects the upper airways and neck.

This paper presents the case of a 69-year-old male patient with pronounced swelling of the tongue and pharynx of unknown etiology. Despite initial pharmacological treatment (adrenaline, corticosteroids, antihistamines), no regression of symptoms occurred, and an emergency tracheotomy was indicated to secure the airway. Due to suspected hereditary angioedema (HAE), recombinant human C1 esterase inhibitor was administered on two occasions. After successful primary airway management, the patient was transferred to the ICU for continued monitoring. Recurrent AE episodes and the absence of a clear allergic trigger led to a 13-day hospitalization for further immunological and internal medicine evaluation.

Keywords: angioedema, hereditary angioedema, hospitalization, tracheotomy

Received / Primljeno April 14th 2025 / 14. travnja 2025.;

Accepted / Prihvaćeno May 5th 2025 / 5. svibnja 2025.;

Autor za korespondenciju/Corresponding author: Vukelić Ivan, Put Uroša Radeta 15, 51 211 Matulji, Hrvatska; Tel: +385 91 789 5647; e-mail: ivan.vukelic32@gmail.com

Uvod

Angioedem (AE) predstavlja iznenadno i lokalizirano oticanje potkožnog i/ili submukoznog tkiva koje može zahvatiti bilo koji dio tijela, a najčešće zahvaća lice, vrat, jezik, usne, gastrointestinalni trakt ili ekstremitete [1]. Uzrok nastanka takvog edema proizlazi iz otpuštanja medijatora upale koji povećavaju mikrovaskularnu propusnost u koži i potkožju, omogućujući tako ekstravazaciju tekućine i posljedično nastajanje edema [2]. AE u području lica i vrata, koji nastaje unutar nekoliko minuta ili sati, predstavlja po život opasno stanje zbog ugrožene prohodnosti dišnih putova te potencijalnog nastupa respiratornog aresta. Od svih alergijskih poremećaja, AE je nakon astme najčešći uzrok hospitalizacije [3].

S obzirom na mehanizam nastanka, razlikujemo tri skupine AE-a: AE posredovan bradikininom, AE posredovan mastocitima (histaminom) i AE nepoznatog mehanizma nastanka, odnosno idiopatski AE.

AE posredovan histaminom najčešće zahvaća oči i usne, a vrlo se često klinički prezentira s urtikarijom ili bez nje nakon kontakta s alergenom (hrana, ubodi insekata, lijekovi i

drugo). Edem nastaje nakon nekoliko minuta, a bez farmakološke intervencije može trajati nekoliko sati. Takvo stanje može biti vrlo opasno, stoga zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Terapija izbora uključuje adrenalin kao prvu liniju zbrinjavanja anafilakse, zatim antihistaminike, kortikosteroide te bronhodilatatore [4]. Dijagnoza se postavlja na temelju alergoloških i imunoloških testova, a daljnja terapija podrazumijeva izbjegavanje „trigera“, odnosno alergena koji bi mogao biti potencijalni okidač za takvu reakciju te, ako je potrebno, uvođenje antihistaminika i kortikosteroida u kroničnu terapiju.

Bradikininom posredovan AE dijeli se u dvije veće skupine: jednu u kojoj je razina C1-inhibitora očuvana i drugu u kojoj postoji njegov nedostatak ili disfunkcija. U prvu skupinu, u kojoj je razina C1-inhibitora normalna, ubrajaju se nasljedni angioedem s normalnim razinama C1-inhibitora (HAE-nC1-INH) i stečeni angioedem induciran inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-i-AE). Drugoj skupini bradikininom posredovanih AE-a, gdje postoji nedostatak ili disfunkcija C1-inhibitora, pripadaju nasljedni angioedem zbog nedostatka (HAE-1) i nasljedni angioedem zbog dis-

funkcije C1-inhibitora (HAE-2) te stečeni angioedem zbog nedostatka C1-inhibitora (HAE-nC1-INH) [5]. Ovakav AE može nastati unutar nekoliko sati ili dana, a vrlo često zahvaća ekstremitete, lice, gornje dišne putove, genitourinarni i gastrointestinalni trakt te se vrlo rijetko pojavljuje uz urtikariju. Najčešće nastaje kao posljedica određene traume, stresa, infekcije ili uzimanja lijekova (ACE-i), a postavljanje dijagnoze iziskuje detaljnu imunološku i internističku obradu. AE-i posredovani bradikininom rijetki su angioedemi, a procijenjena incidencija za hereditarni angioedem (HAE) jest oko 1:50 000 ljudi [6]. Važno je razumjeti da uzrok nastanka ovakvog AE-a proizlazi iz prekomjerne proizvodnje snažnog vazodilatacijskog peptida, bradikinina te da histamin i drugi medijatori upale nisu izravno uključeni u njegov nastanak, stoga pacijent neće reagirati na tipičnu terapiju (adrenalin, antihistaminik, kortikosteroidi) koja se primjenjuje kod anafilakse. Ovakva vrsta nasljednih AE-a često se otkriva u adolescenciji i mladosti i to najčešće kad su prisutne atake u trajanju od nekoliko dana nakon izloženosti traumi ili infekciji. Svjetska alergološka organizacija (WAO, engl. *World Allergy Organization*) zajedno sa stručnim društvima zemalja članica, u kojoj je sudjelovalo i Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju, objavila je 2012. godine smjernice za dijagnostiku i liječenje HAE-a. U smjernicama daje 20 ključnih preporuka temeljenih na dokazima, kliničkim okolnostima, vrijednosnim sudovima, ekspertnom iskustvu i preferenciji. Naglasak se stavlja na važnost rane dijagnostike, samoprimjenu terapije u akutnom napadu, dostupnost lijekova te edukaciju i kvalitetu života osoba oboljelih od HAE-a [7].

Iako su AE-i posredovani histaminom najčešća pojava u hitnim službama i u većini slučajeva budu pravilno zbrinuti s pozitivnim ishodom liječenja, ostale vrste AE-a posredovanih bradikininom teško je prepoznati i na vrijeme liječiti. S obzirom na navedeno, cilj je ovog rada prikazati slučaj bolesnika s netipičnim AE-om, izazove primarnog zbrinjavanja i multidisciplinarnog pristupa te ključne aspekte dijagnostičke obrade.

Prikaz slučaja / Case report

Muškarac u dobi od 69 godina dolazi vozilom hitne pomoći na hitni trakt zbog edema jezika i lica koji traju posljednja dva sata. Po dolasku navodi otežano disanje i osjećaj „knede u grlu“. Negira konzumaciju hrane ili lijekova koji bi mogli biti okidač za navedeno stanje. Napominje da je imao slične tegobe u jednom navratu zbog oticanja ciste grkljana. Daljnje uzimanje anamneze otežano je zbog izrazitog edema.

Prehospitalna ordinirana terapija: 2 x adrenalin 0,5 mg i. m., 2 x SoluMedrol (natrijev metilprednizolonsukcinat) 125 mg i. v., Dexamethason (deksametazon fosfat) 4 mg i. v., Reglan (metoklopramidklorid) 10 mg i. v. te Synopen (kloropiraminoklorid) 20 mg + 500 ml 0,9 % NaCl i. v.

Iz kliničkog statusa pri prijemu: osrednjeg općeg stanja, tahidispnoičan, afebrilan, orijentiran u svim segmentima, na AVPU skali A. Srčana akcija je ritmična, tonovi jasni, bez čujnih šumova, frekvencije pulsa 105/min. Hipertenzivan, RR 200/115 mmHg, stridoroznog disanja, SpO2 97 %.

Vrat kratak, ponirajuća traheja, palpira se samo krikoid u jugulumu, odmah ispod krikoida su sternoklavikularni zglobovi. Izrazit edem jezika, ne može se pregledati dublje (*Maillampati score*: 4. stupanj). Koža i vidljive sluznice uredne boje i prokrvljenosti, bez patoloških eflorescencija. Abdomen mekan, bezbolan na palpaciju, čujne peristaltike, jetra i slezena se ne palpiraju. Lumbalna sukusija obostrano negativna. Ekstremiteti simetrični, bez edema.

Po dolasku pacijent je primarno zbrinut. Otvorena su dva široka intravenska puta i postavljene kanile veličine 17G, primijenilo se 2 L kisika putem nazalnog katetera te je nastavljen monitoring u svrhu praćenja svih vitalnih parametara. Ordinirana je terapija: adrenalin 0.5 mg i. m., SoluCor-tef (natrijev hidrokortizonsukcinat) 100 mg i. v. te Plasma-Lyte 1000 ml i. v. U daljnjoj obradi uzeti su uzorci venske krvi za laboratorijsku dijagnostiku te acidobazni status (ABS) arterijske krvi.

Vrijednosti laboratorijsko-biokemijskih pretraga (GUK 7.3, Na 136, K 3.8, CRP 53.7, L 11.0). ABS (pH 7.43, pCO2 4.6, pO2 11.0, sO2 96.3, laktat 2.8).

Unatoč ordiniranoj terapiji, nije došlo do regresije simptoma te je zbog ugroženosti dišnog puta i kliničkog stanja pozvana otorinolaringološka služba (ORL) radi pregleda i moguće kirurške intervencije. Nalaz ORL kirurga: Pacijent pri svijesti s nazalnim kateterom, uz suplementaciju kisikom, SpO2 96 %, diše stridorozno; *orofaringoskopski*: izrazit edem jezika i uvule, obilno sline; *fibernazalolaringoskopski*: jaki edem ždrijela od orofarinksa do hipofarinksa koji stiže rimu glottidis koja je jedva prohodna, procjenjuje se razmak između glasnica na oko 3 mm, glasnice su pokretne i bez edema, prisutan edem oba aritenoida. Indicirana je hitna traheotomija, uz mogućnost izvođenja konikotomije zbog složenih anatomskih odnosa.

Pozvana je i anesteziološka služba te je učinjena hitna intervencija zbrinjavanja dišnog puta. Po davanju lokalnog anestetika učinjen je rez od donjeg ruba tireoidne hrskavice do juguluma. Razmaknu se koža i potkožje, razmakne se i podveže štitna žlijezda, podigne se krikoid, no nije se uspjelo pristupiti traheji. Zbog nepovoljnih anatomskih odnosa, učinjena je hitna konikotomija te je postavljen endotrahealni tubus veličine 5.0 s cuffom. Zaustavljeno je krvarenje te su strukture ušivene po slojevima. Nakon zahvata pacijent je eupnoičan, periferne saturacije 100 % uz primjenu kisika 4 L.

Zbog ponavljajućeg AE-a jezika i ždrijela nepoznate etiologije te unatoč primijenjenoj farmakološkoj terapiji nakon koje simptomi nisu regredirali, posumnjalo se na HAE te se pacijentu ordinirao Rocunest (konestat alfa, rekombinantni ljudski inhibitor C1 esteraze) 2100 IU i. v. Pacijent se nakon primarnog zbrinjavanja dogovorno prima na odjel intenzivnog liječenja radi daljnjeg nadzora i promatranja.

13-dnevna hospitalizacija i dijagnostičko-terapijska obrada

Po hospitalizaciji na OIL dolazi do postepenog splašnjavanja edema, nakon čega se iz razgovora s pacijentom i uviđom u povijest bolesti doznaje da pacijent boluje od arterijske hipertenzije i hiperlipoproteinemije zbog kojih u

kroničnoj terapiji uzima Atoris 60 mg p. o., Co Perineva 4 mg/1,25 mg p. o. i Nebilet 5 mg p. o. Već je ranije u dva navrata imao slične tegobe, no negira imunološku obradu.

Tijekom prvog dana hospitalizacije pacijent je pri svijesti, hemodinamski stabilan, eupnoičan, diše spontano suficijentno uz aplikaciju kisika 4 L/min putem tubusa postavljenog konikotomijom održavajući urednu saturaciju, 96-98 %. Zbog nedostatnog kliničkog odgovora ordinirana je još jedna doza Ruconest 2100 IU i. v. + 250 ml 0,9 % NaCl i. v. U daljnjem tijeku liječenja pacijenta je pregledao otorinolaringolog zbog krvarenja oko tubusa. Rana je revidirana te je zaustavljeno krvarenje. Napravljen je RTG grudnih organa (manja količina pleuralnog izljeva lijevo, bez znakova za pneumothorax), izvađena je krv za biokemijsku i hematološku analizu (E 3.86, Hgb 127, Hct 0.374, L 14.0, GUK 8.7, UREJA 10.01, eGFR CKD 80, K 3.6, ALB 39.0, CRP 36.9, PCT 0.328) te je uvedena antibiotska terapija Cefazolin (cefazolinatrij) 3 x 1 g i. v., Ibuprofen 3 x 400 mg i. v., Acipian (pantoprazol, IPP) 2 x 40 mg i. v., Clexane (enoksaparinatrij) 6000 IU (60 mg) s. c. i Solumedrol 2 x 80 mg i. v. Drugog dana pacijent je poboljšano stanja, pokretan, aktivno odrađuje fizikalnu terapiju. Konzilijarno ga je pregledala ORL služba koja je učinila dekanilman. Pacijent je uredno podnio postupak te je zbog regresije tegoba premješten na Kliniku za ORL radi daljnjeg praćenja.

Pacijent je proveo 5 dana na Odjelu za kirurgiju glave i vrata u svrhu praćenja kliničkog stanja i stomalne rane. Za vrijeme hospitalizacije pacijent je dobrog općeg stanja, pri svijesti, orijentiran u vremenu i prostoru, pokretan i urednih vitalnih parametara. Nakon dekanilmana diše uredno, periferne saturacije 96-98 %. Stoma se spontano zatvorila. ORL status (*otoskopski*: zvukovodi prohodni, bubnjići sivi; *fibernazolaringoskopski*: septum uglavnom medioponiran, sluznica ružičasta, kavumi bez sekreta, bez edema ždrijela, glasnice uredno pomične, bijele; *orofaringoskopski*: usne i jezik bez edema, sluznica ureda; *vrat*: rana na vratu po konikotomiji, šavovi in situ, stanje po ekstubaciji, bez znakova upale). Pacijenta je konzilijarno pregledao imunolog. Indicirane su krvne pretrage (C3, C4, C1 inhibitor esterase, tripaza, IgE) te detaljnija obrada AE-a. Preporučuje se ukidanje kronične terapije Co Perineve zbog sumnje na AE prouzrokovan ACE inhibitorima. Nakon stabilizacije stanja i zadovoljavajućeg lokalnog statusa, pacijent je premješten na Zavod za kliničku imunologiju radi daljnje dijagnostike i liječenja AE-a.

Za vrijeme sedmodnevne hospitalizacije na odjelu imunologije pacijent se detaljnije obrađuje zbog AE-a. Doznaje se negativna obiteljska anamneza na reumatološke i imunološke bolesti, bez poznatih alergijskih reakcija. Pacijent navodi da je prije pola godine imao sličan napadaj, nakon kojeg je bio zadržan na promatranju na ORL-u. Tada mu je nakon CT-a (edem u području supraglotičnog larynxa, bez formirane apscerne kolekcije u regijama vrata) učinjen operativni zahvat marsupijelizacije radi verificirane cistične tvorbe u području valemule. U daljnjem tijeku obrade uzeći su uzorci krvi za proširene hematološke (E 3.76, Hgb 122, Hct 0.362, Lkc 22.1, NEUaps 19.11, LIMFOaps 0.99, MONOaps 1.25, NEUTRO% 86.6, LIMFO% 4.5) i biokemijske pretrage (UREJA 10.2, TIBC 41, FER 402, TRIG 2.7, ALB 34.0), pretrage tumorskih biljega (CA19-9 15.7, CEA 3.7, AFP 2.4, CYFRA 3.2, NSE 10.1, PSA 1.18), štitnjače (FT3 3.8, FT4 16.3, TSH 0.010)

i vitamina (25-OH vitD 48.0). Nalaz elektroforeze ukazuje na mogućnost pika u gama-globulinskoj frakciji (ALFA2 12.7 %, ALB 31.1, ALFA1 1.9, GAMA 6.2) zbog čega je dodatno učinjena imunofiksacija kojom su uočene su promjene koje ukazuju na prisutnost slabo izražene monoklonske frakcije IgM kapa tipa s pomakom u područje beta-globulina, te slobodni laki lanci i njihov omjer (SLL Kapa tipa 19.3, SSL Lambda tipa 13.5, Omjer K/L 1.43). Uzeti su i uzorci urina (specifična težina 1.032, ketoni trag, sluz 400) i stolice na okultno krvarenje (hemok 1 negativan, hemok 2 negativan, hemok 3 negativan). Učinjen je i ultrazvuk (UZV) abdomena, zajedno s RTG-om pluća i tumorskim markerima kao screening za paraneoplastički sindrom koji se ispostavio urednim. Pacijenta je tijekom hospitalizacije konzilijarno pregledao od endokrinolog zajedno s nalazima štitnjače. Preporučuje se kontrola za 6 mjeseci s ponovljenim nalazima i UZV-om štitnjače. Pretposljednji dan hospitalizacije pacijenta je ponovno pregledala ORL služba. Učinjena je toaleta rane te je uzet bris za mikrobiološku analizu zbog prisustva sekreta u području stome. Uvedena je i peroralna antibiotska terapija tijekom 7 dana (Cefaleksin 2 x 2 caps 500 mg) te je dogovorena kontrola i prevoj rane za 6 dana. Pacijentu se postepeno smanjila doza SoluMedrola do ukidanja pri čemu nije došlo do pogoršanja disanja. Za vrijeme hospitalizacije krvni se tlak zadovoljavajuće regulirao amlo-dipinom i nebivololom, a postojeća terapija se ukinula.

Nakon detaljne multidisciplinarnе obrade i rezultata laboratorijskih nalaza na HAE (C3 1.30, C4 0.30, C1 - inhibitor 0.429, tripaza 3.8, IgE 104.0) isključuje se sumnja da se radi o HEA-u, već o AE-u uzrokovanog ACE inhibitorom i AE-u dodatno potenciranog infekcijom. Pacijent je nakon 13 dana hospitalizacije otpušten kući, dobrog općeg stanja, respiratorno suficijentan i kardiopulmonalno kompenziran uz preporuke redovite kontrole krvnog tlaka, promjene antihipertenzivne terapije, kontrole endokrinologa, otorinolaringologa te imunologa prema dobivenim terminima.

Zaključak

Interes autora za pisanje ovog prikaza slučaja proizlazi iz složenosti postupaka primarnog zbrinjavanja AE-a u hitnom traktu i izazovima postavljanja konačne dijagnoze.

13-dnevna hospitalizacija i detaljna imunološka obrada isključile su sumnju da se kod pacijenta radi o AE-u koji je izazvan nedostatkom C1 inhibitora, no unatoč laboratorijskim nalazima koji su u referentnim granicama, ostavlja se prostor i vrijeme za ponavljanje određenih pretraga. S dosadašnjim rezultatima i analizama, uzimajući u obzir postojanje gnojnih cista i terapiju ACE inhibitorom, zaključuje se da je riječ o AE-u potaknutim lijekom (Co Perineva) i dodatno potenciranim infekcijom. Zbog mogućeg navedenog uzroka, pacijentu se ukida dosadašnja kronična terapija te se uvodi zamjena.

Ovaj prikaz slučaja ističe važnost odlučnog terapijskog pristupa i brze, ali detaljne, dijagnostičke obrade u zbrinjavanju AE-a bez poznate etiologije. Multidisciplinarni pristup i pravovremeno prepoznavanje pacijenta koji je životno ugrožen ključni su za preživljavanje, sprečavanje komplikacija i očuvanje kvalitete života pacijenata s opstruktivnim edemom dišnih putova.

Author declares no conflict of interest.

Nema sukoba interesa.

Literatura / References

- [1] Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019 Jan; 59: 8–13. doi:10.1016/j.ejim.2018.09.004. PMID: 30220453.
- [2] Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. str 1293–1297.
- [3] Gülbahar O. Angioedema without wheals: a clinical update. *Balkan Med J.* 2021 Mar; 38 (2): 73–81. doi:10.5152/balkanmedj.2021.20060. PMID: 33593719; PMCID: PMC8909242
- [4] Resuscitation Council UK. Emergency treatment of anaphylaxis [internet]. London: Resuscitation Council UK; [pristupljeno 5. 4. 2025.]. Dostupno na: <https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment>
- [5] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; 77 (7): 1961–90. doi:10.1111/all.15214
- [6] Stipić Marković A, Rožmanić V, Anić B, Aberle N, Račić G, Novak S, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. *Liječ Vjesn.* 2014; 136: 117–129.
- [7] Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul; 77 (7): 1961–1990. doi:10.1111/all.15214.