

HEREDITARNI ANGIOEDEM - SPECIFIČNOST TERAPIJE - PRIKAZ SLUČAJA

IVA DOJČIĆ, MARELA ŠAIN TUKA, MATEJA ČIZMIĆ*

Hereditarni angioedem (HAE) rijetka je, ali potencijalno za život opasna bolest uzrokovana manjkom ili smanjenom funkcijom inhibitora C1 esteraze. Bolest karakteriziraju ponavljajuće epizode angioedema koji se mogu javljati na udovima, genitalijama, trbuhu, licu i grlu. Oboljelih od HAE u RH ima oko 100 (ali vjerojatno ima više nedijagnosticiranih). Prvi opis bolesti potječe iz 1888. godine (William Osler), a 1963. godine etiologija je objašnjena manjkom C1-inhibitora u serumu. Procijenjena incidencija HAE je oko 1:50.000 ljudi.

Deskriptori: ANGIOEDEM, C1-INHIBITOR, EDUKACIJA

UVOD

Hereditarni angioedem (HAE) posljedica je mutacije gena za plazmatski protein inhibitor C1, koji je ključni regulator biokemijskih i funkcionalnih sustava u krvi. Zbog manjka inhibitora ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do trigerata potaknute autoaktivacije C1 s povećanom propusnošću krvnih žila i edemom tkiva. Postoje tri tipa hereditarnog angioedema:

- HAE tip 1: Tip 1 HAE uzrokovan sniženom razinom C1 inhibitora proteina, najčešći je i zahvaća oko 85% bolesnika.
- HAE tip 2: Tip 2 HAE ima normalnu razinu C1-inh proteina, ali mu je smanjena funkcija (u 15% slučajeva autosomno dominantno).

- HAE tip 3: Tip 3 HAE karakteriziran normalnom funkcijom i razinom C1 inh proteina, ovisan o estrogenu, javlja se uglavnom u žena.

Laboratorijska dijagnostika: U svih bolesnika sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Može se odrediti iz rutinskih uzoraka seruma. Na dijagnozu HAE treba posumnjati ako izostane reakcija na terapiju antihistaminicima, glukokortikosteroidima ili adrenalinom.

KLINIČKA SLIKA HEREDITARNOG ANGIOEDEMA

U bolesnika s angioedemom važno je uzeti odgovarajuću obiteljsku anamnezu jer se HAE viđa u više članova obitelji. Simptomi HAE u djece mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi. Atake edema obično počinju tijekom školske dobi ili adolescencije. U 50% slučajeva prva zabilježena ataka dogodi se u dobi između 5-11 godine. Napadaji HAE su nepredvidivi, ponekad se

*KBC Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Iva Dojčić
KBC Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29
E-mail: ivadojic@gmail.com

mogu dogoditi iznenadno i bez upozorenja ili se mogu razviti postupno tijekom nekoliko sati. Razvoju angioedema mogu prethoditi prodromalni simptomi:

- trnci u regiji koja poslije otekne
- crveni osip
- nagla promjena raspoloženja
- anksioznost, umor
- grčevi ili jaka i iznenadna bol u trbuhu

Najčešći okidači napadaja angioedema: stresna stanja, česte infekcije u dječjoj dobi, menstruacija, trudnoća, traume, lijekovi - (ACE-inhibitori, kontraceptivi), stomatološki postupci, ubodi kukaca pa čak i određena hrana može biti trigger za napad. U većini slučajeva pogodujući čimbenik nije poznat.

Najčešći i najraniji simptom:

- potkožni edem: može biti zahvaćen bilo koji dio tijela: oteklina lica i genitalija ili oteklina udova koje funkcijski značajno onesposobljavaju pacijenta;
- oteklina dišnog puta: jezika, grla, sa otežanim disanjem, gutanjem i govorom, promuklost, stridor-najozbiljniji. Napadaji u ovom području mogu biti fatalni jer oteknuće može opstruirati dišne putove i uzrokovati asfiksiju;
- Erythema marginatum (serpiginozni osip): javlja se u 42-58% djece, može se zamijeniti s urtikarijom;
- abdominalna simptomatologija: bolovi u trbuhu, grčevi, povraćanje, proljevanje stolice, dehidracija- često se pogrešno dijagnosticiraju jer se ti simptomi obično zamjene sa simptomima drugih bolesti.

Učestalost, trajanje, ozbiljnost i lokacija napadaja hereditarnog angioedema

jako variraju. Frekvencija ataka angioedema bez preventivnog liječenja varira pa se u trećine bolesnika javlja više od 12 epizoda na godinu, 40% bolesnika ima 6 do 11 epizoda u godini, a trećina bolesnika doživi manje epizoda ili čak nemaju simptome.

LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA U DJECE

Svaki akutni napadaj angioedema za bolesnike s HAE može ugroziti život. Stoga je potrebno što brže provesti liječenje. Jedina terapija koja je odobrena za primjenu u hitnim situacijama kod djece u Europi jest koncentrat C1 inhibitora dobiven iz ljudske plazme koji nadomješta deficit enzima u plazmi i tako eliminira podležeći uzrok HAE. Nadomjesna terapija plazmatskim inhibitorom C1 učinkovita je kod djece, dobro se podnosi i dobrog je sigurnosnog profila.

Postoje tri lijeka, koncentrata inhibitora C1 za hitnu terapiju HAE:

- 1. Berinert 20 u/kgiv. ili Ruconest 50U/kg iv. - odobren za liječenje svih oblika napadaja HAE kod odraslih i djece.

REKOMBINIRANI C1INHIBITOR (RUCONEST)

- nastaje u mliječnim žlijezdama transgenetskih zečeva
- 50 U/kg za pacijente <84 kg
- 4200 U (2 vials) za pacijente >84 kg
- 2100 U/14 ml-> 150 U/ml
- polaganom injekcijom u venu kroz 5 minuta
- max 4200 U/24h
- nuspojave: glavobolja, mučnina, proljev
- 2. CETOR - 1000 U sporo i.v., indiciran kod svih bolesnika starijih od 12 godina.

- 3. Cinryze - 1000 U svaka 3-4 dana, u starijih od 12 godina.

U nedostatku ovih lijekova primijeniti plazmu obrađenu detergentom. Djelovanje ovih lijekova na angioedem započinje u roku od 30-60 minuta, a za potpuno nestajanje edema potrebno je i nekoliko sati (katkad i duže od 24 sata). Ako edem gornjih dišnih putova uznapreduje, a djelovanje nadomjesne terapije počinje tek za 30 minuta treba provesti intubaciju ili traheotomiju. U napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju ako je potrebno: analgetici, iv. nadoknada tekućine. Adrenalin, antihistaminici i kortikosteroidi nisu efikasni u liječenje HAE.

Profilaksa HAE i utjecaj HAE na kvalitetu života:

Profilaksa može biti kratkoročna, a provodi se neposredno pred visokorizične kirurške ili stomatološke zahvate ili neposredno pred porod. Dugoročna profilaksa primjenjuje se kod onih pacijenata koji imaju jače izražene i učestale simptome angioedema (ako se na mjesec javi jedna ili više ataka). Kao dugoročnu terapiju mogu se primijeniti plazmatski koncentrat inhibitora C1 ili preparati atenuiranih androgena (danazol), ali ni jedna profilaktička metoda ne može sa sigurnošću spriječiti angioedem gornjeg dišnog puta. Najveći broj djece ne treba dugoročnu profilaksu. U tom razdoblju života referira se hitna terapija akutnih ataka. Iako je za djecu prije puberteta tipičan manji broj napadaja angioedema u usporedbi sa adolescentima i odraslima, ipak neka djeca imaju mnogo češće atake koje ometaju njihove školske aktivnosti i obiteljski život.

Redovito cijepljenje siguran je postupak, jer sprječavanje infekcija može smanjiti učestalost ataka angioedema. Svi bolesnici doživljavaju da im bolest sprječava napredak u školi i karijeri, a atake HAE dovode ih do onesposobljenosti za

normalan život. Nepredvidljivost napadaja angioedema veliko je psihičko opterećenje i tim pacijentima je vrlo bitna potpora obitelji i okoline.

PRIKAZ PACIJENTA

Mladić L.J.F. u dobi od 15 godina i 10 mjeseci, prvi puta je boravio na Klinici za pedijatriju u razdoblju od 11.10 do 15.10.2015. godine gdje je primljen kao hitni pacijent radi anafilaktičke reakcije na nepoznati alergen. Doveden je kolima hitne pomoći pri svijesti, ali lošeg općeg stanja. Bio je tahikardan, izrazito dispnoičan, jakog edema lica i ekstremiteta, promukao i otežanog govora. Zbog jače dispneje i uz otežan govor parenteralno dobiva adrenalin i antihistaminik nakon čega dolazi do još težeg disanja, i povraćanja, dok su edemi istog intenziteta. Po prijemu na Odjel parenteralno je hidriran, intenzivno monitoriran.

Tijekom boravka primjenjivana je i.v. terapija kortikosteroidima i antihistaminicima. Iz anamneze se saznaje da do sada nije teže bolovao, ali je pozitivna obiteljska anamneza. Majka djeteta je preosjetljiva na niz nutritivnih alergena (manifestira se osipom i edemima). Četvrti dan se otpušta kući dobrog općeg stanja s preporukama hipoalergene prehrane, iako je kutani prick na nutritivne alergene negativan. Rutinski nalazi su u granicama normale, ali se bilježi snižena koncentracija C4 i C1 inhibitora te se postavila sumnja na HAE. Ponovno dolazi u hitnu ambulantu 03.01.2016. godine sa istim simptomima kao i prvi put, jak angioedem lica, otežano disanje i gutanje, nemogućnost govora. Po prijemu kratko hidriran, uvedena terapija peroralnim antihistaminikom i kortikosteroidima. U akutnom napadu ponovljena je vrijednost C4-komponente komplemenata koja je ponovno snižena, kao i nalaz C1 inhibitora te je postavljena dijagnoza hereditarnog angioedema tip1, nakon čega je primio 4200 jedinica rekombinantnog analoga ljudskog

inhibitora C1 esteraze na što je zaustavljena daljnja progresija angioedema mekog nepca i uvule. Od prvog dolaska tj. unutar godinu dana od kad mu je dijagnosticiran Hereditarni angioedem tip 1, devet puta je boravio na Klinici za pedijatriju zbog recidiva angioedema gornjih dišnih putova, edema lica ili šaka. Tijekom svake hospitalizacije dobiva i.v.rekombinirani C1 inhibitor, nakon čega su simptomi u regresiji i 24-sata nakon hospitalizacije otpušta se kući.

Tijekom hospitalizacija uključen je i klinički psiholog zbog psihološke potpore pacijentu jer su primijećeni simptomi anksioznosti zbog čestih napada koji narušavaju njegov fizički izgled i nameću mu razna ograničenja u njegovom svakodnevnom životu. Provedeno je i obiteljsko testiranje na Hereditarni angioedem gdje je dokazano da svi članovi njegove obitelji (majka i još troje djece) imaju sniženu koncentraciju C4.

ZDRAVSTVENA NJEGA

Sestrinska skrb usmjerena je prvenstveno održanju života, a potom prevenciji komplikacija i nesposobnosti koje iz njih proizlaze, te održavanju funkcija i oporavku. Promatranje bolesnika je izuzetno važno i uključuje uočavanje svih promjena u izgledu i ponašanju pacijenta. Potrebno je dokumentirati sve prolazne simptome i promjene koje se javljaju epizodno i specifične su za ovo stanje. Planiranje sestrinske skrbi ovisi o općem i kliničkom stanju pacijenta, uključuje sva sredstva, sve aktivnosti i sve mjere u njezi pacijenta. Da bi sestrinske intervencije bile učinkovite potreban je multidiscipliniran pristup, dobro educiran tim, dobra suradnja medicinskog osoblja, pacijenta i njegovih roditelja, a svima je za cilj osiguranje normalne kakvoće života pacijenta.

Sestrinske intervencije:

- procjena općeg stanja pacijenta
- procjena statusa pacijenta
- 24-satni monitoring
- procjena stanja kože, proširenosti i intenziteta edema, crvenila i osipa
- provođenje sustavne i cjelovite zdravstvene njege
- održavanje higijene i integriteta kože
- procjena intenziteta boli
- promatranje verbalnih i neverbalnih znakova koji upućuju na anksioznost (smanjena komunikativnost, razdražljivost do agresije)
- primjena propisanih lijekova
- održavati adekvatnu prehranu i hidraciju
- uspostaviti odnos povjerenja, ublažiti strah
- ohrabriti pacijenta i roditelje na verbalizaciju problema
- edukacija pacijenta i roditelja o postupcima u hitnim stanjima, u napadaju HAE

ZAKLJUČAK

HAE je nepredvidivo, bolno i za život opasno stanje te znači veliko opterećenje za bolesnike i njihove obitelji. Za svakog pojedinog bolesnika potrebno je razraditi individualizirani plan koji bi uključivao preventivne mjere, samoprimjenu terapije te plan zbrinjavanja hitnog stanja. Kod našeg pacijenta cijelo vrijeme boravka provedena je zdravstvena njega prilagođena situaciji, uključujući edukaciju i psihološku potporu pacijentu i roditeljima. Medicinske sestre imaju značajan doprinos

u svim fazama i segmentima zbrinjavanja pacijenta s hereditarnim angioedemom, zato moraju kontinuirano usvajati nova znanja u svrhu povećanja stupnja kvalitete provedene njege, ali i unapređenja kvalitete života pacijenta.

LITERATURA

1. Osler W. Hereditary angio-neuroic oedema. *Am J Med Sci* 1888; 95: 362-7.
2. Stipić Marković A, Janžeković M. Trend povećane incidencije HAE, HDAKI-Novosti u alergiji, *Acta Med* 2011; 65.
3. Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options *BMC* 2010; 10: 3-10.
4. Hazinski Mf; Nursing care of the critically child CV.
5. www.msd-prirucnici.placebo.hr/sud-prirucnici/angioedem
6. www.ema.europa.eu/ma/peges/do
7. <https://haec1deficitsr.wordpress.com>