

Orolingvální angioedém jako komplikace trombolytické léčby pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou

MUDr. Zdeněk Kadaňka ml., MUDr. Stanislav Peška, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Cíl: Účelem studie bylo zjištění prevalence orolingválního angioedému, stupně závažnosti a možných následných komplikací u pacientů s ischemickou CMP léčených trombolýzou ve Fakultní nemocnici Brno od roku 2004 do konce roku 2011.

Souhrn a metodika: Studie je retrospektivní analýzou 290 nemocných, kteří byli léčeni rekombinantním aktivátorem plazminogenu pro akutní ischemickou CMP. Průměrný věk pacientů byl 67 let, z toho 59 % mužů a 41 % žen. Všichni pacienti byli léčeni podle standardního protokolu trombolytické léčby. Data všech pacientů a nežádoucích účinků trombolýzy byla odeslána do mezinárodního SITS registru.

Výsledky: U tří pacientů z 290 byla zaznamenána anafylaktoidní reakce ve formě orolingválního angioedému, což představuje 1,03 % z celkového počtu léčených. U všech tří nemocných byl průběh reakce relativně benigní, bez nutnosti intubace či přímého ohrožení vitálních funkcí.

Klíčová slova: orolingvální angioedém, anafylaxe, intravenózní trombolýza.

Orolingual angioedema – complication of acute stroke treatment with systemic thrombolysis

The aim of this study was to investigate the incidence, the severity and possible complications of orolingual angioedema (OA) in patients treated by intravenous thrombolysis in the University Hospital, Brno since 2004 till the end of 2011.

Patients and methods: This study is the retrospective analysis of 290 patients with acute ischemic stroke treated by recombinant tissue plasminogen activator. The average age was 67 years, 59 % males and 41 % females. All the patients data were sent to the international SITS register.

Results: There were three cases of OA (1.03 % of all patients). The anaphylactoid reaction was mild in all cases, with no need of intubation or life threat.

Key words: orolingual angioedema, anaphylaxis, intravenous thrombolysis.

Neurol. praxi 2013; 14(1): 51–53

Seznam zkratk

ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

CMP – cévní mozková příhoda

CT – výpočetní tomografie

CTA – výpočetní tomografie – angiografie

ESO – European Stroke Organisation

JIP – jednotka intenzivní péče

mRS – modifikovaná Rankinova škála

NIHSS – National Institute of Health and Stroke Scale

OA – orolingvální angioedém

Rt-PA – rekombinantní aktivátor plazminogenu

SITS – Safe Implementation of Treatment in Stroke

Úvod

V posledních letech neustále narůstá počet pacientů, kteří jsou indikováni k léčbě ischemických cévních mozkových příhod (CMP) rekombinantním aktivátorem plazminogenu (rt-PA) a to i prodloužením terapeutického okna na čtyři a půl hodiny. Tím narůstá i počet vedlejších nežádoucích účinků této terapie. Mimo obecně známých, jako je zejména intracerebrální hemoragie,

může být neurolog konfrontován i s dosud méně často publikovanými komplikacemi léčby. Mezi ně patří anafylaktoidní reakce, projevující se zejména náhle vzniklým masivním zduřením jazyka či rtu vedoucí ke značnému dyskomfortu nemocného a obavám z dušení (Hill et al., 2000). Tento jev bývá označován jako orolingvální angioedém, který je sice vzácný, ale může mít vzhledem ke své lokalizaci (i v době výrazně snížené koagulace) dramatický průběh i s možnými fatálními důsledky (Engelter et al., 2000).

Soubor a metodika

Studie je retrospektivní analýzou 290 nemocných, kteří byli léčeni rekombinantním aktivátorem plazminogenu pro akutní ischemickou CMP ve Fakultní nemocnici Brno od roku 2004 do konce roku 2011. Věk pacientů $x = 67 \pm SD 13,2$ (z toho 41 % žen a 59 % mužů). Všichni pacienti byli léčeni podle standardního protokolu trombolytické léčby, bylo zaznamenáno vstupní The National Institutes of Health and Stroke Scale (NIHSS), a to dále sledováno v předepsaných intervalech. Všichni pacienti byli hospitalizováni na neurologické jednotce intenzivní péče (JIP), bylo provedeno vstupní CT

a CTA mozku a další CT kontrola po 24 hodinách. Pacientům byla aplikována Actilyse (Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany) ve standardní dávce 0,9 mg/kg po dobu 60 minut (10 % dávky podáno jako bolus). Byly monitorovány vitální funkce a případné vedlejší účinky trombolytické léčby. Data všech pacientů a hlavních nežádoucích účinků trombolýzy byla odeslána do SITS registru.

Výsledky

Ve sledovaném souboru 290 pacientů byla u tří zaznamenána anafylaktoidní reakce ve formě orolingválního angioedému, o nichž stručně referujeme níže.

Muž, 60 let, s cévními riziky (arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie, konzumace alkoholu, kouření – 20 cigaret za den) byl přijat pro dvě hodiny trvající pravostrannou hemiparézou a hemiparézou lehkého stupně, pocity vertiga a nystagmus druhého stupně doleva. Vstupní NIHSS skóre bylo pět bodů. V preiktovém období pacient užíval dlouhodobě ramipril, metoprolol a fenofibrát. Trombolýza podaná tři hodiny po vzniku iktu byla celkově s dobrým

Obrázek 1. Masivní unilaterální otok jazyka**Obrázek 2.** Regrese otoku po symptomatické léčbě

efektem – NIHSS pokleslo na nula bodů do šesti hodin. Stav byl však komplikován vznikem masivního pravostranného unilaterálního otoku jazyka (obrázek 1) přibližně po 50 minutách od začátku podání alteplázy bez jakýchkoliv jiných projevů alergické reakce. Po aplikaci kortikoidů a antihistaminik došlo k postupné normalizaci stavu (obrázek 2) a další hospitalizace pacienta již byla bez komplikací s dobrým výstupním stavem mRS (modifikovaný Rankin scale) nula bodů.

Žena, 74 let, byla přijata pro akutně vzniklou levostrannou hemiparézu středně těžkého stupně, centrální lézi lícního nervu vlevo, lehký dysartrii, dle NIHSS sedm bodů. Z rizikových cévních faktorů byly přítomny arteriální hypertenze, diabetes mellitus a hyperlipoproteinémie. V medikaci dlouhodobě užívala metoprolol, ramipril, nitráty, atrovastatin a perorální antidiabetika. Dvě a půl hodiny po vzniku iktu byla aplikována systémová trombolýza. V průběhu aplikace trombolýzy došlo k rozvoji otoku dolního rtu, bez jasné lateralizace. Po intravenózní aplikaci 100 mg hydrokortizonu došlo k výrazné regresi edému, který přibližně do 12 hodin odezněl úplně. Reziduální neurologický nálezní byl těžká levostranná hemiparéza a lehký dysartrie, dle mRS čtyři body.

Žena, 60 let, byla přijata pro dvě hodiny trvající těžkou non-fluentní fatickou poruchu, bez jasné parézy, dle NIHSS skóre čtyři body. V předchorobí měla astma bronchiale, depresivní poruchu, hepatopatii toxicko-nutritivní etiologie a arteriální hypertenzi. Užívala dlouhodobě amlodipin, ramipril, omeprazol, tianepin, tiapridal, teofylin. Přibližně za hodinu po aplikaci rt-PA se rozvinul masivní otok jazyka a dolního rtu s pravostrannou predilekcí

a exantém lokalizovaný na pravé horní končetině. Po aplikaci 400 mg hydrokortizonu, 250 mg metyprednisolonu a bisulepinu intravenózně anafylaktoidní reakce do tří hodin zcela odezněla a zcela se upravil i neurologický deficit, dle NIHSS nula bodů. Výsledný mRS byl nula bodů. U žádného z těchto pacientů nedošlo k alteraci respiračních parametrů, nebyla nutná intubace.

Diskuze

Aplikace intravenózní trombolýzy jako základní léčby ischemického iktu v období do čtyř a půl hodiny od vzniku CMP je již dnes celosvětově akceptovanou metodou (dle platného doporučení ESO z roku 2009). S rostoucím počtem pacientů, kteří jsou indikováni k léčbě alteplázou, narůstá i počet komplikací této terapie. Většina lékařů se především obává vzniku intracerebrální hemoragie, nicméně musíme brát do úvahy i jiná, podstatně vzácnější rizika. Jedním z nich je i anafylaktoidní reakce, která se může projevovat masivním otokem jazyka a rtu, který je někdy doprovázen dalšími symptomy, jako jsou hemodynamický kolaps, vyrážka, dechové obtíže až šokový stav (Park et al., 2008). Je zajímavé, že prevalence této komplikace u akutního infarktu myokardu je v literatuře uváděna do 0,02 % (Hill et al., 2000), zatímco u cévních mozkových příhod mezi 1–5 %. V anglosaské i české literatuře bývá orolingvální angioedém referován spíše v jednotlivých případech (Engelter et al., 2005; Jahnke, 2003; Rafii, Koenig et al., 2005; Krmpotic et al., 2007; Polák et al., 2011). V roce 2003 však byly publikovány výsledky velké prospektivní studie, kdy u 176 pacientů s akutní ischemickou CMP léčených rt-PA bylo zjištěno devět případů (tj. 5 %) s orolingválním angioedémem (Hill et al., 2003). U osmi z nich byl otok hemilingvální (v sedmi případech kontralaterálně k postižené hemisféře, v jednom případě nebyla lateralizace zaznamenána). U dvou pacientů se vytvořil těžký lingvální a orofaryngeální otok, žádný z nich však nevyžadoval intubaci, ve zbývajících šesti případech se jednalo o mírný průběh. Ve druhé s námi asi nejvíce srovnatelné studii bylo popsáno osm případů z 312 pacientů léčených alteplázou (2,6 %) (Ottomeyer, Hennerici et al., 2009). V pěti případech byl otok hemilingvální (dva případy ipsilaterálně ke straně parietického postižení), ve třech případech bilaterální. Intubaci vyžadoval jeden pacient, jinak se stav ostatních do 36 hodin zcela upravil. Největší studii publikoval Hill v roce 2005, kdy u 1 135 pacientů léčených trombolýzou v Kanadě zjistil 15 případů orolingválního angioedému (1,3 %), z nichž u dvou byla nutná intubace a následná intenzivní resuscitační péče (Hill et al., 2005). Tyto nálezy odpovídají i našim výsledkům.

Podstatně vyšší byly prevalence otoku jazyka u pacientů, kteří užívali k léčení arteriální hypertenze inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), v jedné studii to bylo šest z osmi (Ottomeyer, Hennerici et al., 2009), v jiné sedm z devíti pacientů (Hill et al., 2003), v našem souboru užívali tuto léčbu všichni tři pacienti. Relativní riziko vzniku orolingválního angioedému při užívání ACEI je uváděno 13,6 (Hill et al., 2003).

Rt-PA je endogenní agens-purifikovaný lidský glykoprotein, který sestává z alteplázy, kyseliny fosforečné a argininu, které jsou přidávány k úpravě pH a zvýšení rozpustnosti účinné látky (Park et al., 2008). I přes velmi nízký antigenní potenciál alteplázy byly výjimečně prokázány specifické IgM a IgG protilátky proti rt-PA za několik dní nebo týdnů po podání trombolýzy (Cugno et al., 1996). V jiné studii zahrnující 1 686 pacientů po podání rt-PA identifikovali pouze 3 pacienty (tj. < 0,01 %), u kterých se vytvořily signifikantní titry protilátek proti altepláze (Reed et al., 1990). Detekce IgE protilátek byla popsána v literatuře pouze v jednom případě anafylaxe bez angioedému (Rudolf et al., 1999).

Etiopatogeneze orolingválního edému není zcela vyjasněna. Předpokládá se anafylaktoidní (tedy nikoliv anafylaktickou – tj. imunitní reakci zprostředkovanou protilátkami typu IgE) reakci – simultánní aktivaci komplementového systému a kininové kaskády plazminem, alteplázou indukovaným štěpením plazminogenu (Hill et al., 2000). Aktivace komplementové kaskády způsobuje degranulaci mastocytů a uvolnění histaminu s následnou vazodilatací (Bennet et al., 1987). Spuštění kininové kaskády vede ke zvýšení hladiny bradykininu, který také způsobuje vazodilataci (Molinari, Gervais et al., 2002). Vyšší prevalence u pacientů užívajících ACEI může být způsobena inhibicí plazmových kináz, které jsou odpovědné za odstraňování bradykininu (Hill et al., 2000).

Průběh je většinou mírný, porucha je přechodná a lokalizovaná kontralaterálně k postižené hemisféře (Hill et al., 2000; Laubinger et al., 2007), což potvrzuje i naše studie. Lateralizace je pravděpodobně způsobena akutními změnami vazomotorického tonu na hemiparetické straně způsobená centrální dysfunkcí autonomního nervového systému (Hill et al., 2000; Engelter et al., 2005). Bylo prokázáno, že zejména léze inzulárního a frontálního kortexu, bazálních ganglií a capsula interna jsou asociovány s kontralaterální autonomní dysfunkcí (Diserens et al., 2006). CT vyšetření jazyka prokázalo otok, nikoliv krvácení, jak by se mohlo očekávat při dramaticky snížené hemokoagulaci v době prováděné trombolýzy (Engelter et al., 2005). Proti hemoragické etiologii svědčí také výrazná

regrese po aplikaci kortikoidů a antihistaminik. Léčba je empirická. Aplikují se intravenózně kortikoidy a antihistaminika, v krajním případě může být nutná i intubace (Hill et al., 2000; Engelter et al., 2005).

Závěr

Orolingvální angioedém je vzácnou komplikací trombolytické léčby, v dostupné literatuře se popisuje mezi 1–5 % při aplikaci rt-PA u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou, dle našich výsledků je prevalence spíše na dolní hranici, tj. přibližně 1 %. Většinou se jedná o komplikaci s dobrou prognózou, musí být však včas rozpoznána a adekvátně léčena. Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat zejména pacientům užívajícím ACEI, u nichž je riziko vzniku anafylaktoidní reakce výrazně vyšší. Je třeba o této možné komplikaci trombolýzy vědět. Prohlížení ústní dutiny v průběhu i po aplikaci trombolýzy by mělo být rutinní součástí každého vyšetření, stejně jako zvládnutí tohoto stavu.

Literatura

1. Bennett WR, Yawn DH, Migliore PJ, Young JB, Pratt CM, Raizner AE, Roberts R, Bolli R. Activation of the complement system by recombinant tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (3): 627–632.
2. Cugno M, Cicardi M, Colucci M, Bisiani G, Merlini PA, Spinola A, Paonessa R, Agostoni A. Non neutralizing antibodies to tissue type plasminogen activator in the serum of acute myocardial infarction patients treated with the recombinant protein. *Thromb Haemost* 1996; 76(2): 234–238.
3. Diserens K, Vuadens P, Michel P, Reichhart M, Herrmann FR, Arnold P, Bogousslavsky J, Ghika J. Acute autonomic dysfunction contralateral to acute strokes: a prospective study of 100 consecutive cases. *Eur J Neurol* 2006; 13(11): 1245–1250.
4. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tillez C, Marsch S, Steck AJ, Rüegg S, Lyrel PA. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005; 252(10): 1167–1170.
5. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162(9): 1281–1284.
6. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172(10): 1307–1312.
7. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. Hemiorolingual angioedema and ACE inhibitor use after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003; 60(9): 1525–1527.
8. Jahnke HK. An 89 year-old woman with angioedema during t-PA infusion for acute ischemic stroke. *J Emerg Nurs* 2003; 29(2): 142–144.
9. Krmpotic KR, Fernandes CM. Anaphylactoid reaction to recombinant tissue plasminogen activator. *Eur J Emerg Med* 2007; 14(1): 60–61.
10. Laubinger R, Guthke K, Erdmann U, Klein U. Angioneurotic orolingual edema associated with the use of rt-PA following a stroke. *Anaesthesist* 2007; 56(10): 1024–1027.
11. 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(6): 1712–1716.
12. Ottomeyer C, Hennerici MG, Szabo K. Raising awareness of orolingual angioedema as a complication of thrombolysis in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(3): 307–308.
13. Park IS, Cho AH, Lee SJ, Kim JS, Lee KS, Kim YI. Life-threatening anaphylactoid reaction in an acute ischemic stroke patient with intravenous rt-PA thrombolysis, followed by successful intra-arterial thrombolysis. *J Clin Neurol* 2008; 4(1): 29–32.
14. Polák M, Korsa J, Šedivá A, Šírek J. Angioedém po podání rt-PA méně častá komplikace systémové trombolýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74(3): 376–377.
15. Rafii MS, Koenig M, Ziai WC. Orolingual angioedema associated with ACE inhibitor use after rt-PA treatment of acute stroke. *Neurology* 2005; 65(12): 1906.
16. Reed BR, Chen AB, Tanswell P, Prince WS, Wert RM Jr, Glaesle-Schwarz L, Grossbard EB. Low incidence of antibodies to recombinant human tissue-type plasminogen activator in treated patients. *Thromb Haemost*. 1990; 64(2): 276–280.
17. Rudolf J, Grond M, Prince WS, Schmülling S, Heiss WD. Evidence of anaphylaxis following alteplase infusion. *Stroke* 1999; 30(5): 1142–1143.

Článek doručen redakci: 20. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2012

MUDr. Zdeněk Kadaňka

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Zdenek.Kadanka@fnbrno.cz

