

Fatalna anafilaktična reakcija med anestezijo

Fatal anaphylactic reaction during anesthesia

Izidor Kern,¹ Mihela Zidarn,¹ Marko Bitenc²

¹ Bolnišnica Golnik
– Klinični oddelek
za pljučne bolezni in
alergijo, Golnik

² Zasebni zdravnik,
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Izidor Kern, Laboratorij
za citologijo in patologijo,
Bolnišnica Golnik –
Klinični oddelek za
pljučne bolezni in
alergijo, Golnik 36,
4204 Golnik,
tel: 04 2569415,
email: izidor.kern@
klinika-golnik.si

Ključne besede:

anafilaksija, anestezija,
succinilholin, triptaza

Key words:

anaphylaxia, anesthesia,
succinylcholine, tryptase

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 77–81

Prispelo: 3. nov. 2010,
Sprejeto: 10. maj 2011

Izvleček

Izhodišča: Incidenca anafilaktičnih reakcij med splošno anestezijo ni znana. Anafilaktične reakcije se največkrat pojavljajo v fazi indukcije in se različno izražajo, tudi kot anafilaktični šok. Napogostejša je preobčutljivost na nevro-mišične relaksante.

Primer: Prikazujemo primer 77-letne bolnice z etiološko neopredeljenim granulomskim vnetjem, ki je zahtevalo kirurško biopsijo povečane vratne bezgavke. Med indukcijo anestezije z uporabljenima sukcinilholinom in propofolom je prišlo do hude anafilaktične reakcije z bronhospazmom in srčnim zastojem. Kljub 80-minutnemu kardiopulmonalnemu ožvljanju je bolnica umrla. Anafilaktično reakcijo smo dokazali z zelo visoko koncentracijo triptaze, ki smo jo izmerili v vzorcu bolnišne krvi, ki je bila odvzeta za časa življenja. Z obdukcijo smo granulomsko vnetje etiološko opredelili kot generalizirano tuberkulozo.

Zaključki: Pomembno je, da dovolj zgodaj prepoznamo anafilaktično reakcijo med anestezijo, ustrezno ukrepamo in preprečimo neugoden izid. Anafilaktično reakcijo lahko dokažemo z merjenjem koncentracije triptaze v vzorcu krvi, ki smo ga vzeli za časa življenja ali po smrti.

Abstract

Background: Incidence of anaphylactic reactions occurring during anesthesia is not known. They occur most often in the induction phase and can present with different levels of severity, also as an anaphylactic shock. Neuromuscular blocking drugs are the most frequently involved substances.

Case presentation: We report a case of a 77-year old female patient with granulomatous inflammation of unknown etiology. Surgical biopsy of a neck lymph node was indicated. During the induction of anesthesia using propofol and succinylcholine she developed severe anaphylactic reaction presented with bronchospasm and cardiac arrest. Despite 80 min continuous cardiopulmonary resuscitation the patient died. Elevated tryptase level in the patient's blood sample taken before death confirmed anaphylactic reaction. On autopsy we confirmed the tuberculous etiology of generalized granulomatous inflammation.

Conclusions: It is important to recognize anaphylactic reaction during anesthesia early and to take adequate measures in order to prevent unfavorable outcome. Tryptase assay of a blood sample taken during life or postmortem may help to identify anaphylactic reaction.

Uvod

Anafilaktična reakcija med anestezijo lahko ogrozi življenje in zahteva takojšnje ustrezno ukrepanje, da preprečimo smrt.¹ Akutne alergijske reakcije v perioperativnem obdobju, ki prizadanejo predvsem dihalni in srčno-žilni sistem ter kožo so dobro poznan, a ne pogost vzrok smrti. V literaturi je malo objavljenih primerov, ki bi opisovali anafilaktično reakcijo z zastojem srca, ki je neodzivno na postopke kardiopulmonalnega oživljanja kljub pravilni in pravočasni prepoznavi.²

Predstavljamo primer bolnice, pri kateri je med uvodnim delom splošne anestezije prišlo do bronhospazma in srčnega zastoja z neugodnim izidom kljub oživljanju. Vzrok je bila anafilaktična reakcija.

Predstavitev primera

77-letna bolnica, nekadilka je bila sprejeta v bolnišnico zaradi opredelitve infiltratov v pljučih in povečane bezgavke desno na vratu. Bolnica je navajala suh dražeči kašelj. Zaradi sladkorne bolezni tipa 2 z zapleti (angiopatija, polinevropatija) se je zdravila z bigvanidnim peroralnim antidiabetikom, acetilsalicilno kislino in s pentoksifilnom. Arterijsko hipertenzijo je obvladovala z antagonistom kalcijevih kanalčkov nifedipinom in z antilipemikom simvastatinom. Za zdravljenje osteoporoze je jemala kombinirani pripravek. Ob tem je imela ugotovljeno tudi nodozno golšo in desnostransko gonartrozo. Z opravljenimi preiskavami (računalniška tomografija pljuč, bronhoskopija s transbronhialno biopsijo pljuč, citološka punkcija vratne bezgavke) je bilo ugotovljeno granulomsko vnetje v pljučih, ki pa ni bilo etiološko opredeljeno. Rezultati ponovljenih mikrobioloških preiskav so bili negativni. Bolnici je bila predlagana kirurška biopsija povečane vratne bezgavke.

Zaradi kratkega operativnega posega smo se odločili za intravensko indukcijo splošne anestezije z mišičnim relaksantom sukcinilholinom (1 mg/kg, Leptosukcin) in s hipnotikom propofolom (2 mg/kg, Dipri- van). Takoj po endotrahealni intubaciji smo na aparatu ugotovili nizek dihalni volumen

in padec etCO₂. Tudi ob ročnem predihavanju z dihalnim balonom je bil prisoten velik upor v dihalnih poteh. Zaradi suma, da gre za mehansko oviro, zaradi katere ni mogoče predihavanje bolnice, smo izvedli ponovno reintubacijo. Ob tem je prišlo do znižanja krvnega tlaka (70/45 mmHg) in desaturacije (75 %). Avskultatorno smo ugotovili levostranski pnevmotoraks, ki smo ga drenirali. Bolnica je prejela kortikosteroid in efedrin. Zaradi nastale bradikardije je prejela atropin (5x1 mg). Prišlo je do zastoja srca z ventrikularno fibrilacijo, zato smo začeli s postopki oživljanja. Prejela je več odmerkov adrenalina po 5 mg v skupnem odmerku 80 mg, petkrat je bila defibrilirana, izvajali pa smo tudi zunanjo masažo srca. Bronhoskopsko so bile dihalne poti videti proste. Predihavanje se je vzpostavilo. Med oživljanjem je prejela še bikarbonat (1M 300 ml) in amiodaron (300 mg). Med oživljanjem smo dvakrat odvzeli arterijsko kri za plinsko analizo (Tabela 1). Oživljanje smo po 80 minutah ocenili kot neuspešno.

Opravljen obdukcija je pokazala aterosklerozo srčnih in ledvičnih arterij. V bezgavki desno supraklavikularno, mediastinalnih bezgavkah in infiltratih v pljučih smo histološko ugotovili granulomsko vnetje. Z mikrobiološko preiskavo avtopsijskega vzorca vratne bezgavke smo dokazali povzročitelja *M. tuberculosis* (porast 100 kolonij, občutljivih na vse antituberkulotike). Sum na anafilaktični šok smo postavili med opravljanjem obdukcije. V vzorcu krvi, odvzete med oživljanjem za plinsko analizo arterijske krvi, smo po smrti določili vrednost serumske triptaze, ki je bila > 200 µg/L (normalna vrednost do 10). Vzorec krvi smo shranili na sobni temperaturi, meritev pa opravili približno 12 ur po odvzemu. Specifičnih IgE za suksametonij nismo dokazali.

Razpravljanje

Takojšnje preobčutljivostne reakcije med anestezijo se pojavijo v 0,5–1 primeru na 10.000 splošnih anestezij.³ Pogostost je verjetno podcenjena, ker ne poročajo o neželenih učinkih zdravil. Najpogostejša je preobčutljivost na živčno-mišične zaviralce (50–70 %), med katerimi je najbolj tvegana

Tabela 1: Rezultat plinske analize arterijske krvi.

Kazalnik (enota)	Izmerjena vrednost	Referenčno območje
pH	7,196	7,37–7,43
pCO ₂ (kPa)	7,88	4,7–6,0
BE (mmol/L)	-7,0	0±2
Stand. HCO ₃ (mmol/L)	17,0	21–27
Dejan. HCO ₃ (mmol/L)	22,0	21–27
Saturacija O ₂ (kPa)	0,146	0,96–0,98
pO ₂ (kPa)	2,16	8,6–11,6
Vsebnost O ₂ (vol%)	3,2	17–20

uporaba suksametonija (sukcinilholin).^{4,5} Drugi pogostejši vzroki za anafilaksijo v perioperativnem obdobju so še občutljivost na lateks in antibiotike. Tudi ostala zdravila in pripravki, ki se uporabljajo v anesteziji, lahko povzročijo anafilaksijo. V Franciji so poročali, da propofol povzroča manj kot 2,5 % anafilaktičnih reakcij v perioperativnem obdobju.³ Smrtnost zaradi anafilaktičnega šoka med anestezijo je 5–10 %. Do reakcije lahko pride kadar koli med anestezijo, najpogosteje med indukcijo anestezije.⁶

Glede na mehanizem delimo preobčutljivostne reakcije na imunološke in neimunološke. V imunološke preobčutljivostne reakcije so vpleteni specifični imunološki mehanizmi. Pri anafilaksiji so to specifična protitelesa IgE (sIgE). V obdobju senzibilizacije lahko posamezniki tvorijo ob stiku z antigenom, ki ga v tem primeru imenujemo alergen, protitelesa sIgE. Znano je, da do senzibilizacije na živčno-mišične zaviralce lahko pride tudi pri osebah, ki jih niso še nikoli prejela. Mehanizem zaenkrat še ni pojasnjen. Protitelesa sIgE se vežejo na mastocite in ob ponovnem srečanju z alergenom, ki je sprožil tvorbo protiteles sIgE, pride do degranulacije mastocitov. Sprosti se predvsem histamin, pa tudi drugi posredniki, ki povzročajo vazodilatacijo, povečano prepustnost žilja in krčenje gladkih mišic. Anafilaksija se kaže s srbečico kože, rdečino, koprivnico, angioedemom, dispnejo, bronhospazmom, drisko, bruhanjem in padcem krvnega tlaka. Podobna klinična slika lahko nastane tudi zaradi neposrednega sproščanja posrednikov iz mastocitov, ki ga ne

posredujejo protitelesa sIgE. V tem primeru govorimo o neimunološko posredovani preobčutljivosti. Sinonima sta anafilaktoidna reakcija ali psevdooanafilaksija.

Pri predstavljenem primeru je k neugodnemu izidu pomembno prispevala neodzivnost na običajna sredstva kardio-pulmonalnega oživljanja. Klinični potek predstavljenega primera je skladen z nenadno nastalim bronhospazmom v sklopu anafilaksije ob indukciji anestezije. Pri tem kožnih sprememb ni bilo. Preobčutljivostne reakcije med anestezijo se kažejo predvsem z znaki prizadetosti srčno-žilnega sistema (bradikardija, tahikardija, hipotenzija, srčni zastoj), dihal (bronhospazem) in s kožnimi simptomi (splošna pordelost, koprivnica, angioedem).⁷ Kožnih simptomov pogosto ni ali pa jih težko prepoznamo zaradi okoliščin anestezije. Najbolj pogosto poročajo o sledečih začetnih simptomih: odsotnost utripa, težave s predihavanjem in desaturacija.⁸ Anafilaksijo med anestezijo je težko prepoznati zaradi odsotnosti ali otežene zaznave kožnih simptomov in zato, ker imajo mnoge druge klinične situacije enake znake. S podobno klinično sliko se lahko kažejo tudi številni drugi resni zapleti med anestezijo, npr. težave pri intubaciji, avtonomni parasimpatični efekti, krvavitev, sepsa, hudo poslabšanje astme, pnevmotoraks, zračna embolija.⁹ Med nenadno umrlimi, pri katerih z obdukcijo ne ugotovimo vzroka smrti, so tudi neprepoznani primeri anafilaktičnega šoka. Pri polovici obduciranih ne uspemo najti makroskopskih sprememb, sumljivih za anafilaksijo.¹⁰

Ob značilnih začetnih kliničnih znakih moramo pomisliti na možnost anafilaksije in jo ustrezno zdraviti. Zdravilo izbire je adrenalin, ki ga mora bolnik prejeti čim prej po začetku težav. Potrebno je nadomeščanje volumna. Adrenalina ne uporabimo, če so prisotni samo kožni simptomi. Pri preobčutljivostnih reakcijah z bronhospazmom in/ali hipotenzijo moramo odmerke titrirati postopno, začnemo pa z odmerkom 0,1–0,2 mg intravensko. Odmerke ponavljamo do ustreznega učinka na 1–2 minuti, nadaljujemo s kontinuirano intravensko infuzijo. Dajemo tudi kisik. Pri srčnem zastojem začnemo s postopki oživljanja, visokimi odmerki

Tabela 2: Dejavniki tveganja za perioperativno anafilaksijo.

alergija na eno od zdravil, uporabljenih med anestezijo
simptomi, skladni z anafilaksijo ob predhodni anafilaksiji
simptomi preobčutljivosti na lateks kadar koli prej
otroci, ki so imeli več operativnih posegov, predvsem otroci s spino bifido, so zaradi pogostih operativnih posegov nagnjeni k alergiji na lateks
alergija na avokado, banane, kivi, ajdo in kostanj zaradi možne navzkrižne alergije na lateks

adrenalina in nadomeščanjem tekočin. Pri izoliranem bronhospazmu lahko poleg adrenalina uporabimo tudi druge agoniste beta (salbutamol), priporočila navajajo tudi kortikosteroide, čeprav njihove učinkovitosti pri anafilaksiji še niso dokazali.¹¹

Anafilaksijo lahko potrdimo z analizo vzorca krvi. Triptaza je eden od posrednikov, ki se ob anafilaksiji sprostijo iz mastocitov. Vrednosti v krvi so najvišje 15 minut do eno uro po začetku anafilaksije. Priporočljivo je, da odvzamemo vzorec krvi za določitev triptaze takoj po začetnih ukrepih za stabilizacijo bolnika. Vzorec odvajamo v epruveto EDTA in ga centrifugiramo v lokalnem laboratoriju v dveh urah od odvzema. Po centrifugiranju plazmo zmrzujemo in shranimo na temperaturi -20 °C. Zvišana koncentracija triptaze v periferni krvi kaže na aktiviranje in degranulacijo mastocitov. Specifičnost testa je > 93 % za diagnozo anafilaktične reakcije med anestezijo, če je mejna vrednost 20 µg/L. Določiti je potrebno še bazalno triptazo. Pri nekaterih stanjih (npr. sistemska mastocitoza) je bazalna triptaza povišana. Ob normalni vrednosti triptaze ne moremo zagotovo izključiti možnosti, da je šlo za anafilaksijo. Običajno pri umrlih zaradi suma anafilaktične reakcije merimo koncentracijo triptaze v vzorcih krvi, odvzetih po smrti.¹² V našem primeru smo izjemno povišano koncentracijo izmerili v vzorcu, odvzetem za življenja, kar kaže, da je šlo za anafilaksijo težke stopnje. Do delnega zvišanja koncentracije triptaze lahko pride zaradi postopkov oživljanja, vendar smo bolnici vzorec odvzeli na začetku postopka oživljanja. Glede na to, da z obdukcijo nismo ugotovili drugega morebitnega razloga za smrt, menimo, da je bolnica najverjetneje umrla zaradi anafilaksije, ki je bila posledica

preobčutljivosti na eno od zdravil, ki jih je prejela v uvodu v anestezijo. Preobčutljivost na uporabljena sredstva lahko dokažemo s kožnimi testi ali z dokazom protiteles sIgE. Zaradi omejene količine vzorca smo testirali le suksametonij. Pri hudi anafilaktični reakciji je možno, da se protitelesa sIgE porabijo in jih zato ne uspemo dokazati. Občutljivost komercialno dostopnih testov za določanje sIgE za zdravila ni optimalna. Preobčutljivost pri bolnici od prej ni bila poznana. Dejavnike tveganja za anafilaksijo med anestezijo prikazujemo v Tabeli 2.

Atopiki in bolniki, alergični na zdravila, ki jih med anestezijo najverjetneje ne bomo uporabili, nimajo večjega tveganja za nastanek anafilaksije med anestezijo.¹³

Med anafilaktično reakcijo z razvojem srčnega zastoja verjetno pride do neposredne okvare miokarda, kar je lahko posledica infiltracije z mastociti.¹⁴ V avtopsiskem vzorcu miokardne mišice nismo dokazali povečanega števila mastocitov. Pri anafilaktični reakciji se sproščajo različni posredniki, ki vplivajo na delovanje srca in lahko privedejo do srčnega zastoja. Poleg tega je do srčnega zastoja prišlo po bronhospazmu, zato je k miokardni okvari pomembno prispevala tudi hipoksemija. Mehanizma neodzivnosti na običajna sredstva za oživljanje ne poznamo. Različna alternativna sredstva (analogi adrenalina, glukagon, metilensko modrilo, agonisti alfa) imajo lahko dober učinek.¹⁵ Podatki iz literature kažejo, da je slabši izid anafilaktičnega šoka povezan s poznim dajanjem adrenalina.¹⁶

Zaključek

Pomembno je, da poznamo okoliščine, v katerih lahko pride do anafilaksije med anestezijo, da prepoznavamo začetne znake anafilaksije in takoj zdravimo z adrenalinom. V primeru nepričakovane smrti ali srčnega zastoja med uvodom v splošno anestezijo nam meritev koncentracije triptaze v krvi in določitev protiteles sIgE na uporabljena sredstva pomagata potrditi anafilaktično reakcijo in njen vzrok. V vseh primerih anafilaksije med anestezijo je po dogodku smiselno, da primer obravnavamo v alergološkem timu, ki se ukvarja z alergi-

jo za zdravila. S takšno obravnavo skušamo ugotoviti vzročni dejavnik za anafilaksijo in najti varno alternativno zdravilo. Pri vsaki anafilaksiji med anestezijo moramo poročati o hudem neželenem učinku zdravila in pravilno šifrirati odpustne diagnoze (Y48.2 in Y55.1).

Literatura

1. Dewachter P. Perioperative Anaphylaxis. In: Picthler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 204-15.
2. Baumann A, Studnicska D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carteaux JP, et al. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg* 2009; 109: 137-40.
3. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
4. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 7-16.
5. Villas Martínez F, Joral A, Garmendia FJ, Navarro JA. Anaphylactic reactions to suxamethonium (succinylcholine). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999; 9: 126-8.
6. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 240-62.
7. Porter JM, Magner J, Phelan D. Anaphylaxis due to suxamethonium – manifestation at induction to anaesthesia by bradycardia and cardiac arrest. *Ir J Med Sci* 1999; 168: 99-101.
8. Whittington T, Fisher M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillieres Clin Anesthesiol* 1998; 12: 301-23.
9. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 15-31
10. Pumphrey RSH, Roberts ISD. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53: 273-6.
11. Dunser MW, Torgersen C, Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? *Anesth Analg* 2008; 107: 359-61.
12. Edston E, Hage-Hamsten M. β -tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Science Inter* 1998; 93: 135-42.
13. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21 suppl 1: 78-238.
14. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 133-49; discussion 149-60, 276-85.
15. Rocq N, Favier JC, Placade D, Steiner T, Mertes PM. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology* 2007; 107: 166-7.
16. Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: is vasopressin the drug of choice? *Anesthesiology* 2004; 101: 1025-7.