

Pacjentka z uczuleniem na leki znieczulenia miejscowego oraz ze współistniejącymi alergiami – opis przypadku

The patient with allergy to local anesthetics and with underlying allergies – a case report

lek. Krzysztof Gomułka, lek. Anna Parużyńska, prof. nadzw. dr hab. Anna Wolańczyk-Mędrala, prof. dr hab. Wojciech Mędrala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie: Leki znieczulenia miejscowego znajdują zastosowanie w wielu gałęziach medycyny – zwłaszcza w stomatologii, dermatologii i chirurgii – umożliwiając przeprowadzenie wielu zabiegów bez konieczności stosowania znieczulenia ogólnego. Pod względem budowy chemicznej leki te należą do pochodnych amidowych lub estrów i incydentalnie mogą wywoływać różnego typu reakcje niepożądane o zmiennym nasileniu przy dobrej tolerancji u zdecydowanej większości pacjentów. Reakcje niepożądane po zastosowaniu leków znieczulenia miejscowego mogą występować na skutek dożylnego podania leku, użycia dawek toksycznych, nadwrażliwości lub stanowić reakcję psychogenną. Pomimo szerokiego zastosowania leków znieczulenia miejscowego prawdziwe, IgE-zależne reakcje nadwrażliwości na leki z tej grupy są spotykane niezwykle rzadko (< 1%) i zaliczyć je można do reakcji nadwrażliwości typu I lub IV według klasyfikacji Gella i Coombsa. W diagnostyce alergii na leki znieczulenia miejscowego wykorzystywane są punktowe testy skórne oraz testy śródskórne z możliwością podania pełnej dawki prowokacyjnej leku.

Poniżej przedstawiamy opis przypadku 45-letniej kobiety z ustalonym rozpoznaniem astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym, przyjętej do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, u której po przeprowadzeniu szerokiej diagnostyki rozpoznano dodatkowo współwystępowanie uczulenia na leki znieczulenia miejscowego, nadwrażliwości niealergicznego na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz sezonowy alergiczny nieżyt nosa i spojówek.

Abstract: Local anesthetics are used in many branches of medicine – especially in dentistry, dermatology and surgery they allow to carry out many procedures without the need for general anaesthesia. Chemically, local anaesthetics belong to the group of amide or esters, and incidentally may cause adverse reactions of various types and severity, but they are well-tolerated in the vast majority of patients. Possible adverse reactions after use of the local anesthetic are associated usually with intravenous administration, use toxic doses, hypersensitivity reactions or psychogenic reaction. In spite of their widespread use, true, IgE-related hypersensitivity reactions to drugs from this group are found very infrequent (< 1%) and may be the type I or type IV hypersensitivity reactions according to Gell and Coombs classification. The skin prick tests and intradermal tests with possible the full dose challenge are used in the diagnostics of allergy to local anesthetics.

Below we report a 45-years-old female suffering from the allergic bronchial asthma, admitted to The Department of Internal Medicine, Geriatrics and Allergology, Medical University in Wrocław, in which after carry out the extensive diagnostics procedures co-occurrence of allergy to local anesthetics drugs, hypersensitivity to aspirin and seasonal pollinosis were diagnosed.

Słowa kluczowe: lignokaina, astma oskrzelowa, pyłkowica, nadwrażliwość na aspirynę

Key words: lignocaine, bronchial asthma, pollinosis, hypersensitivity to aspirin

Wstęp

Leki znieczulające miejscowo wciąż zajmują znaczącą pozycję w praktyce lekarskiej, gdzie od blisko stu lat są szeroko stosowane w stomatologii, chirurgii, dermatologii oraz ginekologii i położnictwie przy wykonywanych zabiegach. Podaje się je w formie czopków doodbytniczych, kropli do oczu, tabletek do ssania, a także żeli urologicznych czy nanoszonych na powłoki skórne przed iniekcją [1, 2]. Biorąc pod uwagę strukturę chemiczną, środki znieczulające miejscowo można podzielić na pochodne estrów (np. kokaina, prokaina, tetrakaina) oraz pochodne amidowe (np. lignokaina, bupiwakaina, mepiwakaina) [1, 3, 4]. W działaniu biologicznym leków znieczulenia miejscowego istotne jest odwracalne hamowanie aktywności pompy sodowo-potasowej i zablokowanie przepuszczalności błony neuronu dla jonów sodu. Lignokainę wykorzystuje się też w kardiologii, gdzie – z racji wpływu na czas trwania potencjału czynnościowego i zdolność hamowania nieprawidłowego automatyzmu w obrębie komór serca – zaliczona została do leków antyarytmicznych grupy IB [5, 6]. Leki znieczulenia miejscowego metabolizowane są w wątrobie z udziałem pseudocholinesterazy, a następnie wydalone w formie nieaktywnych metabolitów, dlatego u chorych z niewydolnością wątroby ryzyko wystąpienia niepożądanego reakcji po ich zastosowaniu może wzrosnąć [7]. Do roztworów środków znieczulających dodawane są różnego typu substancje konserwujące i wspomagające, takie jak metylparaben, metabisulfit oraz antyoksydanty, które również mogą wykazywać właściwości alergizujące i wywoływać reakcje natychmiastowe lub opóźnione.

W literaturze można znaleźć prace poruszające temat nadwrażliwości na środki znieczulenia miejscowego, jednak ich liczba jest ograniczona, a większość przypadków interpretowanych jako „uczulenie” to typowe reakcje toksyczne lub lękowe związane z zabiegiem [4, 8, 9]. Uważa się, iż reakcje IgE-zależne ujawniające się po zastosowaniu środków znieczulających miejscowo występują rzadko, stanowią bowiem mniej niż 1% niepożądanych reakcji pojawiających się w trakcie znieczulenia miejscowego. Należy zaznaczyć, że nieznacznie częściej występują reakcje alergiczne typu IV pod postacią alergii kontaktowej lub innych zmian w obrębie powłok skórnych czy śluzówkę [6, 10–12].

W przypadku podejrzenia nadwrażliwości na leki znieczulenia miejscowego należy przeprowadzić diagnostykę, na podstawie której możliwe będzie określenie, czy występujące reakcje mają tło alergiczne i czy pacjent będzie mógł bezpiecznie stosować leki znieczulające miejscowo. W diagnostyce alergii na leki

znieczulenia miejscowego wykonuje się skórne testy punktowe (STP, *skin prick test*), a następnie – w przypadku ujemnych wyników – aplikuje się testy drogą śródskórną. W ostatnim etapie należy przeprowadzić prowokację podskórną z wykorzystaniem pełnej dawki terapeutycznej leku.

Opis przypadku

45-letnia pacjentka, pracownik naukowy jednej z uczelni wyższych, z ustalonym rozpoznaniem astmy oskrzelowej alergicznej (aktualnie o charakterze epizodycznym), bez dodatkowych schorzeń internistycznych i obciążona alergicznym wywiadem rodzinnym, została przyjęta w trybie planowym do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Uniwersytetu we Wrocławiu w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych. W wywiadzie pacjentka podała, że od wielu lat występują u niej objawy sezonowego nieżytu nosa i spojówek, a także objawy alergii pokarmowej pod postacią duszności i obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy. Ponadto po zastosowaniu różnych preparatów niesteroidowych leków przeciwzapalnych występowały u niej: incydenty duszności, śwędząca pokrzywka zlokalizowana w wielu miejscach ciała i obrzęk naczynioruchowy w obrębie twarzy. W ostatnim czasie pojawiły się także: nasilona duszność, zmiany pokrzywkowe i obrzęk naczynioruchowy w obrębie twarzy po zastosowaniu leku znieczulenia miejscowego (lignokaina) przed zabiegiem stomatologicznym.

Przy przyjęciu na oddział alergologiczny stan ogólny pacjentki był dobry i stabilny. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyień od stanu prawidłowego ani nie zaobserwowano zmian o charakterze pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego, a nad polami płucnymi nie stwierdzono zmian osłuchowych. Morfologia krwi obwodowej wykazała prawidłową liczbę leukocytów, płytek krwi i eozynofili. Czas protrombinowy, wskaźnik protrombinowy, INR, APTT, stężenie białka C-reaktywnego i aktywność transaminaz pozostawały w normie. Parametry funkcji nerek oraz badanie ogólne moczu także nie wykazały odchyień od wartości referencyjnych. Wynik badania kału w kierunku obecności jaj pasożytów i cyst lamblii był negatywny. Spirometria spoczynkowa nie wykazała zaburzeń wentylacji, a w gazometrii krwi włosniczkowej nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Funkcja hormonalna gruczołu tarczowego pozostawała prawidłowa. W zapisie EKG nie stwierdzono odchyień od normy, a na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej wykonanym ambulatoryjnie dni przed przyjęciem

do kliniki nie zaobserwowano zmian w polach płucnych. W toku dalszej diagnostyki przy użyciu metody ELISA oznaczono stężenie przeciwciał całkowitych w klasie IgE, które było prawidłowe (88,3 IU/ml). Wynik próby na dermografizm przeprowadzonej przez drażnienie drewnianą skórą pleców był negatywny. Stężenie inhibitora C1-esterazy oraz składowych C3 i C4 dopełniacza mieściło się w zakresie wartości referencyjnych. Przeprowadzone punktowe testy skórne na dłoniowej stronie przedramienia z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi i pokarmowymi odczytane po 15 min ujawniły odczyny dodatnie dla wielu aeroalergenów (pyłki traw i zbóż, żyta, brzozy, buka, olchy, leszczyny, bylicy pospolitej, babki zwyczajnej, pokrzywy, a także roztocze kurzu domowego, sierść kota i psa, zarodniki pleśni *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp., *Penicilium* spp.) oraz licznych alergenów pokarmowych (jajo kurze, mleko, kakao, wołowina, pomidor, banan, orzech arachidowy i laskowy, cytrusy, jabłko, truskawka, wieprzowina, mąka pszenna i mąka żytnia, seler, kurczak, karp, łosoś, soja). Test śródskórny (IT, *intracutaneous test*) z odwirowaną, zagęszczoną surowicą własną pacjentki, założony na dłoniową stronę przedramienia i odczytany po 15 min, był ujemny. Wynik testu stymulacji skóry uciskiem, przeprowadzonego przy użyciu procy obciążonej odważnikiem 5 kg i założonej na 20 min na udo chorej, był negatywny. Test termiczny z niską temperaturą, polegający na przykładaniu przez 20 min kostki lodu na skórę dłoniowej powierzchni przedramienia pacjentki, również dał wynik ujemny. Przeprowadzono także doustną próbę prowokacyjną z kwasem acetylosalicylowym – wynik testu był dodatni, gdyż po przyjęciu dawki 75 mg pacjentka zgłosiła odczucie obrzmienia powłok skórnych, zwiwną pokrzywkę, przemijającą duszność, objawy nasilonego nieżyty nosa i świąd spojówek. Podczas testu z lekami znieczulenia miejscowego (lignokaina i markaina) dodatni wynik uzyskano już na etapie testów punktowych.

Biorąc pod uwagę informacje uzyskane z wywiadu oraz całokształt przeprowadzonych w klinice badań diagnostycznych, rozpoznano u pacjentki uczulenie na leki znieczulenia miejscowego, nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, sezonowy alergiczny nieżyt nosa i spojówek; utrzymano także rozpoznanie astmy oskrzelowej alergicznej. Stwierdzona poliwalentna alergia na pyłki i pokarmy pozwala rozważać współdziałanie alergii krzyżowej jako przyczynę zgłaszanych przy przyjęciu do kliniki dolegliwości występujących niezależnie od stosowanych leków. Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem dalszej opieki ambulatoryjnej i okresowych kontroli

w poradni alergologicznej. Nie zalecono stosowania aspiryny i środków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których spis wydano pacjentce. Udzielono też informacji o zakazie stosowania leków znieczulenia miejscowego i zaznaczono, że wszelkie zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne mogą być wykonywane u pacjentki tylko przy zapewnieniu opieki anestezjologicznej.

W leczeniu zaproponowano interwencyjnie, w razie duszności, β_2 -mimetyk wziewny (salbutamol), ponadto lek przeciwleukotrienowy (montelukast) i przeciwhistaminowy (feksofenadyna). W leczeniu nieżyty nosa zalecono donosowo aerozol zawierający lek przeciwhistaminowy i glikokortykosteroid (azelastyna + flutykazon). Pacjentka została też zaopatrzona w adrenalinę w ampułkostrzykawce oraz glikokortykosteroid systemowy (prednizon), które razem z lekiem przeciwhistaminowym (cetyryzyna) powinna stosować w razie rozwijających się objawów wstrząsu anafilaktycznego.

Dyskusja

Leki znieczulenia miejscowego (LA, *local anaesthetics*) znajdują obecnie szerokie zastosowanie w wielu gałęziach medycyny. Każdego roku coraz więcej pacjentów zostaje poddanych zabiegom z wykorzystaniem miejscowych anestetyków. Niemniej reakcje nadwrażliwości wywołane tymi preparatami stanowią w dalszym ciągu niewielki odsetek w porównaniu z powikłaniami po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub antybiotyków. Jak dotąd opisano dwa typy reakcji alergicznych po zastosowaniu leków znieczulenia miejscowego. Według podziału Gella i Coombsa są to: typ I – IgE-zależny, wczesny – oraz typ IV – opóźniony, związany z reakcją komórkową z udziałem limfocytów T. Powyższy opis przypadku nadwrażliwości na lidokainę i bupiwakainę dotyczy typu wczesnego, manifestującego się klinicznie zazwyczaj pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, bronchospazmem lub wstrząsem anafilaktycznym. Nasilenie tego typu reakcji zależy zazwyczaj od dawki leku oraz drogi podania, a także liczby specyficznych przeciwciał IgE obecnych w surowicy [13]. Najczęściej opisywane przypadki reakcji nadwrażliwości typu I dotyczą zwykle pochodnych estrowych, takich jak benzokaina czy tetrakaina. Pochodne amidowe (lidokaina, bupiwakaina, artykaina, mepiwakaina) znacznie rzadziej odpowiedzialne są za wywołanie objawów wczesnych alergii. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie reakcji alergicznych po zastosowaniu leków znieczulenia miejscowego

(zwłaszcza szeroko rozpowszechnionych pochodnych amidowych) w każdym przypadku podejrzenia nadwrażliwości w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę inne rodzaje reakcji niepożądanych, takie jak choćby toksyczne reakcje po zastosowaniu LA lub reakcje ze strony układu autonomicznego. Reakcje toksyczne (drgawki, hipotensja, bradykardia) są zazwyczaj efektem zastosowania zbyt dużej dawki anestetyku, np. w przebiegu większych zabiegów, lub też przypadkowego podania dożylnego preparatu. Z kolei objawy ze strony układu autonomicznego (tachykardia, pocenie się, zawroty głowy) wiążą się najczęściej z lękiem przed iniekcją lub przed samą procedurą medyczną. W obu tych grupach nie mieszczą się jednak typowe objawy alergiczne, np. pokrzywka czy obrzęk naczyń ruchomych. W takim wypadku diagnostyka nadwrażliwości na leki znieczulenia miejscowego powinna obejmować wykluczenie innych, znacznie częstszych przyczyn pojawienia się tego typu zmian skórnych, takich jak choćby obecność reakcji krzyżowych, pokrzywka fizykalna i nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, czy ocenę pod kątem ewentualnej choroby autoimmunologicznej, a także wykluczenie niedoboru stężenia inhibitora C1 esteraazy. W powyższym przypadku nie przeprowadzono diagnostyki w kierunku układowych schorzeń tkanki łącznej oraz chorób z kręgu autoimmunologicznych, ponieważ dane uzyskane z wywiadu nie sugerowały konieczności poszerzenia badań diagnostycznych w tym kierunku. Problematyczna diagnostycznie staje się sytuacja pacjenta, u którego występują liczne, nakładające się na siebie czynniki mogące powodować wczesne reakcje alergiczne. Ocenę nadwrażliwości na leki znieczulenia miejscowego powinno się przeprowadzać w warunkach oddziału szpitalnego. Standardowo przeprowadza się ją na podstawie testów typu *prick*, testów śródskórnych oraz pełnej prowokacji podskórnej z wybranym na podstawie wywiadu przedstawicielem LA niezawierającym domieszki adrenaliny. Uzyskanie dodatniego wyniku na którymkolwiek etapie jednoznacznie przemawia za rozpoznaniem alergii na badany anestetyk.

Piśmiennictwo:

1. Noormalin A., Shahnaz M., Rosmilah M. et al.: IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine – a case report. *Tropical Biomedicine* 2005, 22(2): 179-183.
2. Mierzejewska M.: Nadwrażliwość na leki miejscowo znieczulające. *Alergia* 2010, 1: 44-46.
3. Kalghatgi S.: Allergy to local anesthetics. *Canadian Family Physician* 2001, 47: 1391-1393.
4. González-Delgado P., Antón R., Soriano V. et al.: Cross-Reactivity Among Amide-Type Local Anesthetics in a Case of Allergy to Mepivacaine. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006, 16(5): 311-313.
5. Gordh T., Gordh T.E., Lindqvist K.: Lidocaine: The Origin of a Modern Local Anesthetic. *Anesthesiology* 2010, 113(6): 1433-1437.
6. Koo Y.H., Dym H.: An unusual complication with local anesthetic injection. *Columbia Dental Review* 2000, 5: 30-32.
7. Lukawska J., Rosario Caballero M., Tsaouris S. et al.: Hypersensitivity to local anaesthetics – 6 facts and 7 myths. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2009, 22(3): 117-120.
8. Araújo L.M.T., Amaral J.L.G.: Allergy to lidocaine. Case report. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2004, 54(5): 672-676.
9. Rajan T.V.: The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003, 24(7): 376-379.
10. Malanin K., Kalimo K.: Hypersensitivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. *Anesth. Prog.* 1995, 42: 144-145.
11. Ball I.A.: Allergic reactions to lignocaine. *Br. Dental J.* 1999, 186(5): 224-226.
12. Amado A., Sood A., Taylor J.: Contact allergy to lidocaine: a report of sixteen cases. *Dermatitis* 2007, 18(4): 215-220.
13. Thyssen J.P., Menne T., Elberling J. et al.: Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008, 59: 69-78.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Gomułka K.: zebranie danych i interpretacja; Parużyńska A.: wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa; Wolańczyk-Mędrala A.: zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości merytorycznej; Mędrala W.: akceptacja wersji ostatecznej.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Gomułka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-369 Wrocław, ul. M. Curie-Skłodowskiej 66
tel. (71) 784-25-28

lek. Anna Parużyńska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-369 Wrocław, ul. M. Curie-Skłodowskiej 66
tel. (71) 784-25-28

e-mail: yosemite@o2.pl