

# Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci

## Hereditary angioedema in children

EWA CZARNOBILSKA<sup>1,2</sup>, MAŁGORZATA BULANDA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup> Centrum Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

### Streszczenie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*Hereditary angioedema*, HAE) u dzieci jest rzadką chorobą charakteryzującą się epizodami obrzęku tkanki podskórnej lub podśluzowej bez bąbla pokrzywkowego i świądu, ustępującymi spontanicznie w ciągu 1-5 dni, opornymi na działanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów. Średni wiek rozwoju objawów to 10 lat, a 40% dotkniętych chorobą osób przeżywa swój pierwszy atak w wieku poniżej 5 lat. HAE jest najczęściej związany z dziedzicznym zmniejszeniem stężenia lub dysfunkcją inhibitora C1 (C1-INH). Powoduje to aktywację układu dopełniacza i akumulację bradykininy prowadzącą do obrzęku tkanek.

W diagnostyce HAE istotny jest wywiad, morfologiczne cechy obrzęku i wyniki badań dodatkowych (stężenie i aktywność C1-INH, stężenie składowej C4 dopełniacza). Ostateczna diagnoza wymaga co najmniej dwóch zgodnych wyników badań przesiewowych, przy czym drugie z nich powinno zostać przeprowadzone po 1. r.ż. W rodzinach ze znaną mutacją można wykonać badania genetyczne. Badania pokazują częste opóźnienia w diagnozie, które mają negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Obecnie w Polsce refundowane są dwa preparaty do stosowania w leczeniu HAE w populacji pediatrycznej - koncentrat C1 inhibitora: Berinert (bez ograniczeń wiekowych) i rekombinowany koncentrat C1 inhibitora: Ruconest (od 13. r.ż.).

**Słowa kluczowe:** dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, dzieci, C1-inhibitor

### Summary

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease characterized by episodes of subcutaneous or submucosal oedema, without urticaria and itching, spontaneously resolving within 1-5 days, resistant to antihistamines and glucocorticosteroids. The average age of development of symptoms is 10 years, and 40% of affected individuals experience their first attack under the age of 5. HAE is most commonly associated with inherited decrease of the concentration of C1 inhibitor (C1 INH) or dysfunction of C1 INH. This activates the complement and causes bradykinin accumulation leading to tissue edema.

Diagnosis of HAE includes an interview, the morphological characteristics of swelling and the results of additional tests (concentration and activity of C1 INH, concentration of complement component 4). The final diagnosis requires at least two consistent results of screening tests, the second one should be carried out after the first year of age. Genetic tests can be performed in families with a known mutation. Research on HAE reveal frequent delays in the diagnosis, which have a negative impact on quality of life. At present, 2 preparations used in treatment of HAE in pediatric population are refunded in Poland: concentrate of C1 INH: Berinert (no age restrictions) and recombinant concentrate of C1 INH: Ruconest (from 13 years of age).

**Keywords:** hereditary angioedema, children, C1-inhibitor

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (4): 193-198

www.alergia-astma-immunologia.pl



**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska, prof. UJ

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CMUJ

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

tel.: 12 424 88 98, fax: 12 423 11 22

e-mail: ewa.czarnobilska@uj.edu.pl

### Wykaz skrótów:

**AAE** - nabyty obrzęk naczynioruchowy

**AAS** - doustne androgeny

**ACE** - konwertaza angiotensyny

**C1-INH** - inhibitor składowej C1 układu dopełniacza

**C4** - składowa C4 dopełniacza

**EMA** - Europejska Agencja Leków

**FFP** - świeżo mrożone osocze

**HAE** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy

**HAE-1** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie stężenia) C1-INH typu 1

**HAE-2** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie aktywności) C1-INH typu 2

**HAE-ANG** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu angiopoetyny I

**HAE-FXII** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu czynnika XII

**HAE-PLG** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu plazminogenu

**HAE-UNK** - wrodzony obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu

**HMWK** - kininogen wielkocząsteczkowy

**LTP** - profilaktyka długoterminowa

**MASP** - proteaza serynowa związana z lektyną wiążącą mannozę

pdC1-INH - osoczopochodny koncentrat C1-INH

rhC1-INH - rekombinowany C1-INH

SDP - inaktywowane osocze

STP - profilaktyka krótkoterminowa

## Wstęp

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*Hereditary angioedema*, HAE) u dzieci jest rzadką chorobą charakteryzującą się epizodami obrzęku tkanki podskórnej lub podśluzówkowej i może zagrażać życiu [1]. Patomechanizm jest związany przede wszystkim z naczyniową reakcją na wzrost lokalnej produkcji bradykininy prowadzącą do rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, a w rezultacie do obrzęku tkanek.

Tabela I prezentuje podział obrzęków indukowanych przez bradykininę. Aktualna klasyfikacja HAE obejmuje: 1) HAE z niedoboru C1-INH (HAE typu 1, HAE-1), charakteryzujący się niskim stężeniem i aktywnością C1-INH; 2) HAE z dysfunkcją C1-INH (HAE typu 2, HAE-2), charakteryzujące się prawidłowym (lub podwyższonym) stężeniem i obniżeniem aktywności C1-INH [2, 3]; 3) HAE z mutacją w genie F12 (HAE-FXII) [4]; 4) HAE z mutacją w genie angiopoetyny-1 (HAE-ANG) [5]; i 5) HAE z mutacją w genie plazminogenu (HAE-PLG) [6]. Ponadto, u niektórych pacjentów rozpoznaje się HAE z powodu nieznanymi mutacji (HAE-UNK). Różne formy HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH (HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-UNK) mają obraz kliniczny analogiczny jak w HAE-1/2. U dzieci najczęściej występuje HAE-1/2 [7].

## Patofizjologia HAE-1/2

Częstość występowania HAE wynosi od 1:10 000 do 1:50 000 [8, 9] i może się różnić w zależności od regionu. HAE-1/2 jest spowodowane przez jedną z ponad 450 różnych mutacji w genie SERPING1, które kodują C1-INH [10]. HAE-1/2 dziedziczy się autosomalnie dominująco, ale

Tabela I. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych mediowanych przed bradykininę

Obrzęk naczynioruchowy indukowany przez bradykininę			
Niedobór / dysfunkcja C1-INH		C1-INH w normie	
Wrodzony	Nabyty	Wrodzony	Nabyty
HAE-1	AAE-C1-INH	HAE nC1-INH: HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-UNK	ACEI-AE
HAE-2			

C1-INH - C1 inhibitor, HAE-1 - wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 1, HAE-2 - wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 2, AAE-C1-INH - nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-inhibitora, HAE nC1-INH - HAE z normalnym stężeniem i aktywnością C1-INH, HAE-FXII - HAE z mutacją w genie F12, HAE-ANGPTI - HAE z mutacją w genie angiopoetyny-1, HAE-PLG - HAE z mutacją w genie plazminogenu, HAE-UNK - HAE z powodu nieznanymi mutacji, ACEI-AE - obrzęk naczynioruchowy indukowany inhibitorami ACE

TA - kwas traneksamowy

TK jamy brzusznej - tomografia komputerowa jamy brzusznej

USG jamy brzusznej - ultrasonografia jamy brzusznej

u około 20-25% pacjentów za chorobę odpowiedzialna jest mutacja *de novo* SERPING1 [11, 12].

C1-INH jest inhibitorem kilku proteaz (C1r, C1s, MASP-1 i MASP-2 (*mannose-binding protein-associated serine protease*), kalikreiny, czynnika krzepnięcia XII, jak również stosunkowo słabym inhibitorem plazminy [13, 14]. Głównym mediatorem obrzęku w HAE-1/2 jest bradykinina. Bradykinina ma niską masę cząsteczkową i jest nonapeptydem, który powstaje, gdy aktywna kalikreina osocza rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej (HMWK). Bradykinina jest szybko metabolizowana przez endogenne metaloproteazy, w tym enzym konwertujący angiotensynę (ACE) [15]. Kalikreina osocza jest aktywowana przez aktywny czynnik XII z nieaktywnej prekalikreiny. Zarówno kalikreina w osoczu, jak i czynnik XII są hamowane przez C1-INH. Zwiększona przepuszczalność naczyń wywołana przez uwolnienie bradykininy w obrzęku naczynioruchowym odbywa się głównie za pośrednictwem receptora bradykininy B2 [16, 17].

HAE-1/2 należy podejrzewać, gdy pacjent ma w wywiadzie nawracające ataki obrzęku naczynioruchowego, obejmującego tkankę podskórną lub podśluzówkową, wolno narastającego do 24 godzin; skóra jest biała, bez świądu, może wystąpić bolesność i nie stwierdza się bąbli pokrzywkowych. Ten bradykininowy obrzęk ustępuje samoistnie w ciągu 3 dni, i jest lekooporny (nieskuteczne są leki przeciwhistaminowe, glikokortykoidy, adrenalina). To podejrzenie jest dalej uzasadnione, gdy pacjenci zgłaszają pozytywny wywiad rodzinny, chociaż może być on ujemny u 25% pacjentów [7].

## Epidemiologia

W ramach pierwszego badania populacji pediatrycznej z HAE w Anglii zidentyfikowano 101 dzieci z tą chorobą. W tej grupie 1/3 miała objawy na tyle poważne, że zastosowano u nich regularne leczenie profilaktyczne, a u 7% wystąpiły zagrażające życiu powikłania [18]. W Niemczech mediana wieku pierwszego ataku wynosi 11 lat. Pacjenci doświadczali ataków już w pierwszym roku życia, a u prawie 90% z nich (186 z 209) pierwsze obrzęki wystąpiły przed ukończeniem 20 lat. W badaniu autorów z Danii średni wiek pojawienia się objawów HAE wynosi 9,5 roku, a w Hiszpanii 12,5 roku [19]. Farkas opisała dzieci z HAE z Węgier i zauważyła, że mediana wieku pierwszego ataku wynosi 6,6 lat [20]. Raport amerykański wykazał, że prawie połowa pacjentów ma objawy przed 6. rokiem życia, chociaż stopień ich ciężkości jest najczęściej łagodny [19].

W naszym krajowym rejestrze znajduje się 53 dzieci w wieku 3-18 lat z HAE (23 dziewczyn i 30 chłopców), w tym 3-13 lat: 43, 14-18 lat: 10 osób. W analizie 44 dzieci w wieku 4-18 lat z HAE w Polsce (20 dziewczyn i 24 chłopców) stwierdzono ujemny wywiad rodzinny u 6 dzieci (13,6%); dotychczasowy przebieg bezobjawowy u 4 dzieci (9,1%) [21].

## Objawy kliniczne

Mimo, że defekt genu (mutacja SERPING1) w HAE-1/2 jest już obecny po urodzeniu, to objawy występują nie-

zbyt często w wieku noworodkowym lub niemowlęcym. Pierwsze napady obrzęków mogą pojawić się w każdym wieku, ale zwykle zaczynają się w dzieciństwie lub okresie dojrzewania. Mediana wieku ich wystąpienia wynosi około 12 lat. W wieku 12 lat, 50% wszystkich pacjentek jest objawowych, a w wieku 23 lat - 90%. U mężczyzn 50% ma charakter objawowy w wieku 13 lat i 90% w wieku 25 lat [22]. Najwcześniejszą manifestację kliniczną HAE opisano u 4-tygodniowego chłopca [23].

Jak wskazują dane z literatury im wcześniejszy początek objawów, tym cięższy jest dalszy przebieg HAE-1/2 [24]. Częstotliwość i nasilenie napadów może wzrosnąć również w okresie dojrzewania. Publikacje na temat objawów klinicznych dotyczące dorosłych i dzieci wskazują, że najczęstszymi lokalizacjami są: skóra (91%), jama brzuszna (73%) oraz górne drogi oddechowe (48%) [25]. Obrzęki krtani u dzieci są bardzo rzadkie (0,9%), ale potencjalnie zagrażające życiu [26, 27]. Ze względu na mniejszą średnicę dróg oddechowych u dzieci istnieje ryzyko ich gwałtownego postępu i w konsekwencji uduszenia [28]. Obrzęki podskórne dotyczące kończyn są najwcześniejszą i najczęstszą lokalizacją u dzieci [20].

Rumień brzeżny jako objaw prodromalny występuje częściej w populacji pediatrycznej, jest obserwowany w 42% do 58% przypadków i często mylony z pokrzywką. Błędna diagnoza prodromalnego rumienia może prowadzić do niewłaściwego i nieskutecznego leczenia. Napady brzuszne mogą być manifestacją HAE u aż 73% dzieci. Trudności diagnostyczne z rozpoznaniem HAE w przypadku bólu brzucha u dzieci wynikają z faktu, iż objawy z przewodu pokarmowego są częstą dolegliwością w przebiegu różnych chorób w populacji pediatrycznej. Podłożem napadów brzusznych są obrzęki śluzówki jelit z towarzyszącym wysiękiem w jamie otrzewnej. W 1/4 przypadków silny ból brzucha może być pierwszym objawem choroby. W szerokiej diagnostyce różnicowej trzeba uwzględnić ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie węzłów chłonnych krezkowych, wgłobienie, skręt jelita, zapalenie uchyłka Meckela, policystyczne jajniki, skręt jajnika lub jądra i inne schorzenia jamy brzusznej. U takich pacjentów powinno się wykonać USG lub TK jamy brzusznej [20]. USG jest czułą, szybką i nieinwazyjną metodą diagnostyczną pomagającą postawić rozpoznanie i monitorującą odpowiedź na leczenie. Obrzęk u dzieci może pojawić się także w takich miejscach jak: pęcherz moczowy, cewka moczowa, zewnętrzne narządy płciowe, nerki, mięśnie, stawy, osierdzie, otrzewna oraz może wiązać się z objawami neurologicznymi jak ból głowy, przemijające zaburzenia widzenia oraz objawy migrenopodobne [29].

## Diagnostyka

Zalecane jest, aby wszyscy pacjenci z podejrzeniem o HAE-1/2 mieli wykonane badania laboratoryjne krwi:

stężenie i aktywność C1-INH oraz stężenie C4. Jeśli którykolwiek z badanych parametrów jest niski, testy powinny być powtórzone, aby potwierdzić rozpoznanie HAE-1/2. W HAE-1, który obejmuje około 85% pacjentów, zarówno stężenie, jak i aktywność C1-INH są niskie, w HAE-2 stężenia C1-INH są normalne lub podwyższone, a jedynie aktywność C1-INH jest niska (tab. II) [7].

Przy dziedziczeniu autosomalnym dominującym, potomstwo pacjenta z HAE-1/2 ma 50% szansy dziedziczenia choroby. Dlatego ważne jest, aby ustalić diagnozę tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej przed wystąpieniem objawów klinicznych. Do czasu pełnej diagnostyki potomstwo rodziców z HAE-1/2 powinno być uważane za mające HAE-1/2.

**Zalecane jest, aby u dzieci z rodzin dotkniętych HAE przeprowadzić testy tak szybko, jak to możliwe.** Stężenia dopełniacza zmierzone w krwi pępowinowej noworodków urodzonych o czasie są niższe niż stężenia matczyne. Stężenie i aktywność C1-INH odpowiadają odpowiednio 70% i 62% wartości dla dorosłych [20, 30, 31]. Dlatego też użycie krwi pępowinowej do pomiarów stężeń składowych dopełniacza mogą dawać fałszywie dodatnie (niskie) wyniki. Ocena składników dopełniacza krwi obwodowej u dzieci jest trudna, ponieważ nie ma wartości referencyjnych w tej grupie wiekowej. Jednakże, z pewnymi wyjątkami, w HAE 1/2 w wieku poniżej 1. roku, stężenie C1-INH i/lub jego aktywność są niskie [32, 33]. Natomiast **pomiar C4 nie jest przydatny do diagnozowania HAE-1/2 u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy, ponieważ u zdrowych niemowląt stężenie C4 jest często niskie** [32, 33]. Testy genetyczne zwiększają wiarygodność diagnostyczną u dzieci i mogą być pomocne w przypadkach, w których pomiary biochemiczne są niejednoznaczne, a mutacja genetyczna rodzica jest znana [20]. **Wszystkie oznaczenia składowych dopełniacza przeprowadzone wcześniej u potomstwa pacjentów z HAE-1/2 należy powtórzyć po ukończeniu jednego roku** [32].

Diagnostyka prenatalna HAE-1/2 nie rozpowszechniła się w praktyce klinicznej. Powody obejmują (1) mutacje w genie C1-INH nie są wykrywane w 8% do 10% przypadków, (2) identyczne mutacje mogą być związane z zasadniczo różnymi fenotypami, i (3) postępy w terapii znacznie poprawiły jakość życia pacjentów z HAE-1/2 [10, 34]. Sekwencjonowanie genu SERPING1 może być pomocne w diagnostyce niektórych pacjentów z HAE-1/2 (w tym diagnoza prenatalna); jednak oznaczenia stężenia i aktywności C1-INH są skuteczne i mniej kosztowne niż badania genetyczne [32].

Ze względu na możliwość wystąpienia mutacji *de novo* pomiary stężenia C1-INH, aktywność C1-INH i stężenia C4 są wskazane u wszystkich dzieci z obrzękiem naczynioruchowym bez pokrzywki.

Większość rozpoznań HAE u dzieci jest stawiana w oparciu o badania laboratoryjne wykonywane u potomstwa dorosłych chorych. Rozpoznanie jest często opóźnione

Tabela II. Białka układu dopełniacza w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego

Rozpoznanie	Stężenie C1-INH	Aktywność C1-INH	Stężenie C4	Stężenie C1q	Autoprzeciwciała p/C1-INH
HAE typ 1	Obniżenie	Obniżenie	Obniżenie	Norma	Brak
HAE typ 2	Norma /wzrost	Obniżenie	Obniżenie	Norma	Brak
HAE nC1-INH	Norma	Norma	Norma	Norma	Brak

u pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego. Do najczęstszych pomyłek diagnostycznych należy stwierdzenie schorzeń alergicznych lub reumatoidalnych albo ostrego brzucha [20].

## Terapia

Podobnie jak dorośli, wszyscy pediatryczni pacjenci z HAE-1/2 muszą mieć plan leczenia i terapię na żądanie. Obecnie osoczopochodny koncentrat C1-INH - pdC1-INH (Berinert, Cinryze), rekombinowany C1-INH – rhC1-INH (Ruconest) i inhibitor kalikreiny ekallantyd są jedynymi środkami zarejestrowanymi w pediatrii do leczenia stanów ostrych. Koncentraty pdC1-INH są zatwierdzone do leczenia nagłych stanów obrzękowych przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency, EMA*) w dawkach 20 jednostek na kg dla Berinertu oraz 1000 jednostek dla Cinryze (ostatnia rejestracja od 2. r.ż. - niedostępny w Polsce). Ekallantyd nie jest dopuszczony w Europie [35].

Ruconest jest zatwierdzony przez EMA w doraźnym leczeniu HAE dla pacjentów w wieku od 13 lat. Badania fazy otwartej z użyciem rhC1-INH w populacji pediatrycznej (2-13 lat) są w toku. Dawka wynosi 50 jednostek/kg i podaje się ją drogą i.v. W 2017 roku ikatibant – bloker receptora bradikininowego (Firazyr) został zalecony do stosowania u dzieci i młodzieży w niektórych krajach. Trwają badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rhC1-INH i ikatibantu u dzieci. Obecnie w Polsce dostępne są 3 preparaty: Berinert, Ruconest i Firazyr (tab. III).

## Leczenie na żądanie

Leczenie za pomocą koncentratu pdC1-INH jest skuteczne, dobrze tolerowane i wykazuje dobry profil bezpieczeństwa u dzieci. **Zalecane jest stosowanie pdC1-INH w leczeniu ataków HAE u dzieci w wieku poniżej 12 lat.** Podczas ataków brzusznych może być konieczne podanie płynu dożylnie ze względu na zwiększoną podatność dzieci na hipowolemię i odwodnienie, ponieważ wynacznienie do jamy otrzewnej i światła jelita może być znaczne. Gdy koncentrat pdC1-INH nie jest dostępny w sytuacji nagłej może być zastosowane świeżo mrożone osocze (*fresh frozen plasma, FFP*) lub inaktywowane osocze (*solvent detergent plasma, SDP*) w dawce 10 ml/kg SDP jest bezpieczniejsze niż FFP, ale oba preparaty są zalecane jako leczenie drugiego rzutu [20].

## Profilaktyka krótkoterminowa (*short-term prophylaxis, STP*)

Podobnie jak u dorosłych, profilaktykę przedzabiegową zaleca się w przypadku zabiegów medycznych, chirurgicznych i dentystycznych związanych z mechanicznym urazem górnego odcinka dróg oddechowych [36]. Osoczopochodny C1-INH jest pierwszoplanową opcją przed zabiegiem - zalecana jest profilaktyka w dawce od 15 do 30 jednostek na kg masy ciała koncentratu C1-INH (Berinert). Nie ma ba-

dań jednoznacznie potwierdzających schematy dawkowania Berinertu w STP ani konsensusu w sprawie maksymalnej zalecanej dawki (sumarycznie 1000 jednostek czy 15 do 30 jednostek/kg) [20].

Lek w STP powinien być podany możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia zabiegu. W przypadku braku dostępności koncentratu C1-INH, zalecane są następujące opcje: doustne androgeny (AAS), głównie danazol od 2,5 do 10 mg/kg/dobę, średnia sugerowana dawka 5 mg/kg/dobę (maksymalnie 600 mg na dobę), antyfibrinolityki takie jak kwas traneksamowy (*tranexamic acid, TA; Exacyl*) od 20 do 50 mg/kg/dzień podzielone na 2 lub 3 dawki, maksymalnie 3 do 6 g/dzień (w dawce dostosowanej do stopnia wydolności nerek). STP przy użyciu AAS lub TA powinna zacząć się co najmniej 5 dni przed i powinna być kontynuowana przez 2 dni po zabiegu. **W przypadku każdej z opcji terapia na żądanie powinna być dostępna, ponieważ krótkoterminowa profilaktyka nie jest w 100% skuteczna [7].**

## Profilaktyka długoterminowa (*long-term prophylaxis, LTP*)

Wskazania dotyczące długotrwałej profilaktyki u młodzieży są takie same jak u dorosłych. Preferowaną terapią dla długotrwałej profilaktyki jest **pdC1-INH**. Przedział dawkowania i dawka mogą wymagać dostosowania w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Gdy koncentrat C1-INH nie jest dostępny, można zastosować leki z grupy antyfibrinolityków, które są bardziej korzystne niż androgeny z powodu ich lepszego profilu bezpieczeństwa; jednak ich skuteczność jest kwestionowana przez wiele osób. Kwas epsilon aminokapronowy jest gorzej tolerowany niż kwas traneksamowy. Większość autorów uważa Exacyl za środek z wyboru w pediatrii, przy czym trzeba pamiętać, że jest on przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem zakrzepowo-zatorowym lub z rozpoznaną trombofilią [20, 32]. Zalecana dawka Exacylu zawiera się w przedziale od 20 do 50 mg/kg/dzień, w 2 lub 3 dawkach, maksymalnie 3 do 6 g/dzień. Powinno się zaczynać od mniejszej dawki i zwiększać ją w zależności od skuteczności. Androgeny są zwykle niezalecane do LTP w pediatrii przed osiągnięciem 5 stopnia dojrzenia wg Tannera. Danazol był skutecznie stosowany w dawkach od 2,5 do 5 mg/kg/dobę (do maksymalnie 200 mg dziennie). Leczenie należy rozpocząć od dawki 2,5 mg/kg/dobę i zwiększać powoli co 2 tygodnie aż do stłumienia objawów lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej lub zalecanej dawki. Stosowanie AAS wymaga starannego monitorowania bezpieczeństwa. Androgeny powodują maskulinizację i hipogonadyzm u chłopców oraz zaburzenia miesiączkowania u dziewcząt. Zahamowanie wzrostu może nastąpić z powodu przedwczesnego zarastania chrząstek nasadowych kości długich [37-40].

## Podsumowanie

Pacjenci pediatryczni powinni zawsze mieć przy sobie kartę informacyjną o chorobie i sposobie leczenia w ostrym

Tabela III. Leczenie ostrych ataków u dzieci z HAE w Polsce

Nazwa leku	Dawka	Rejestracja
Berinert	20 j./kg mc. i.v.	bez ograniczeń wiekowych
Ruconest	50 j./kg mc. i.v.	po 13. r.ż.
Firazyr	30 mg s.c.	od 2. r.ż. (nie jest refundowany w Polsce)

ataku. Wytyczne zalecają kontrolę w specjalistycznych centrach leczenia HAE przynajmniej raz w roku, z zapewnieniem konsultacji endokrynologicznej i psychiatrycznej w razie potrzeby. Nauczyciele i pracownicy służby zdrowia odpowiedzialni za dziecko w przedszkolu lub szkole powinni otrzymać pisemne informacje o tej chorobie, wraz z poradami na temat radzenia sobie z atakami HAE, w tym z pilnością leczenia ataków dróg oddechowych. Koncentrat C1-INH do użytku w nagłych przypadkach powinien być dostępny w domu, szkole i w podróży, w tym podczas szkolnych wycieczek terenowych. Konieczny jest plan działania, a rodzina i szpital rejonowy powinny mieć dostępne leki do postępowania w razie obrzęków zagrażających życiu. Wszyscy pacjenci z HAE mają potencjalne ryzyko otrzymywania preparatów z krwi ludzkiej. Z tego powodu należy ich poddać badaniom przesiewowym na obecność wirusowego

zapalenia wątroby typu B, C i HIV. Szczepienia na zapalenie wątroby typu A i B są zalecane przez wielu ekspertów [20, 41].

Wykorzystując dostępność nowoczesnego i skutecznego postępowania profilaktycznego oraz leczniczego, powinno się zachęcać pacjentów z HAE do prowadzenia możliwie normalnego trybu życia. Nie ma rekomendacji co do unikania konkretnych aktywności. Aczkolwiek w niektórych przypadkach, atakom można zapobiec poprzez unikanie czynników wyzwalających, np. sportów kontaktowych mogących spowodować urazy [42].

Szczególnie istotną kwestią jest wczesne rozpoznanie i skupienie się na zagadnieniach jakości życia w HAE już u najmłodszych, aby zapobiec późniejszym powikłaniom.

## Piśmiennictwo

1. Obtulowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. (w) Alergia, choroby alergiczne, astma. T. II. Fal A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 355-62.
2. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
3. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009-17.
4. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442-50.
5. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972; 1: 39-52.
6. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, et al. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood* 1976; 48: 567-80.
7. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575-96.
8. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 170-82.
9. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, et al. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011; 49: 18-27.
10. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
11. Donaldson VH, Rosen FS. Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C'1-esterase. *J Clin Invest* 1964; 43: 2204-13.
12. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 207-15.
13. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 195-209.
14. Donaldson VH. Kinin formation in hereditary angioneurotic edema (HANE) plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973; 45: 206-9.
15. Whalley ET, Amure YO, Lye RH. Analysis of the mechanism of action of bradykinin on human basilar artery in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 335: 433-7.
16. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
17. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-17.
18. Read N, Lim E, Tarzi MD, et al. Paediatric Hereditary Angioedema: A survey of UK service provision and patient experience. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 483-8.
19. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 420-7.
20. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300-13.
21. Obtulowicz K, Czarnobilska E, Klimaszewska-Remiasz M i wsp. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Alergol Immunol* 2013; 10: 15-18.
22. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349-54.
23. Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, et al. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 30.
24. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, et al. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 935-42.
25. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 206-15.
26. Obtulowicz K. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Napady obrzęku groźne dla życia u dorosłych i u dzieci. *Alergol Immunol* 2012; 9: 220-2.
27. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
28. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 529-37.
29. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74.
30. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, et al. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994; 35: 184-7.
31. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 55-65.
32. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 50-68.

33. Spath PJ, Wutrich B. Angioedema. A review on the acquired, allergic or non-allergic, and the hereditary forms. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 513-31.
34. Speletas M, Szilagy A, Psarros F, et al. Hereditary angioedema: molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 570-3.
35. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 523-31.
36. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, et al. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 198-203.
37. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1339-48.
38. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016; 138: e20160575-20160586.
39. Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 13-15.
40. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, et al. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 579-82.
41. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 18-28.
42. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120: 713-22.