

PŮVODNÍ PRÁCE

Hereditárny angioedém u detí: čo potrebuje vedieť pediater

Hereditary angioedema in children: what the paediatrician needs to know

Ivana Hulínková, Peter Čížnár

Detská klinika Lekárskej
fakulty Univerzity
Komenského a Národného
ústavu detských chorôb
v Bratislave

SÚHRN

Hulínková I, Čížnár P. Hereditárny angioedém u detí: čo potrebuje vedieť pediater

Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavé geneticky podmienené ochorenie charakterizované rekurentnými epizódami lokalizovaného, bradykinínom sprostredkovaného opuchu hlbokých tkanív kože, dýchacieho a gastrointestinálneho traktu, ktorý môže ohroziť pacientov život. Vo väčšine prípadov je HAE spôsobený nedostatkom inhibítora C1-esterázy (C1-inhibítora), najčastejšie vplyvom mutácie v géne SERPING1. Symptómy sa obvykle začínajú v detstve alebo adolescencii a smerom k dospelosti sa zhoršujú. Diagnostiku komplikuje značná variabilita klinických príznakov a/alebo prítomnosť sprievodných najmä alergických ochorení. V článku uvádzame súbor 6 pacientov z 3 rodín s geneticky potvrdeným HAE a ich klinický fenotyp.

Kľúčové slová: hereditárny angioedém, C1- inhibitor, bradykinín, diagnostika, kazuistiky

SUMMARY

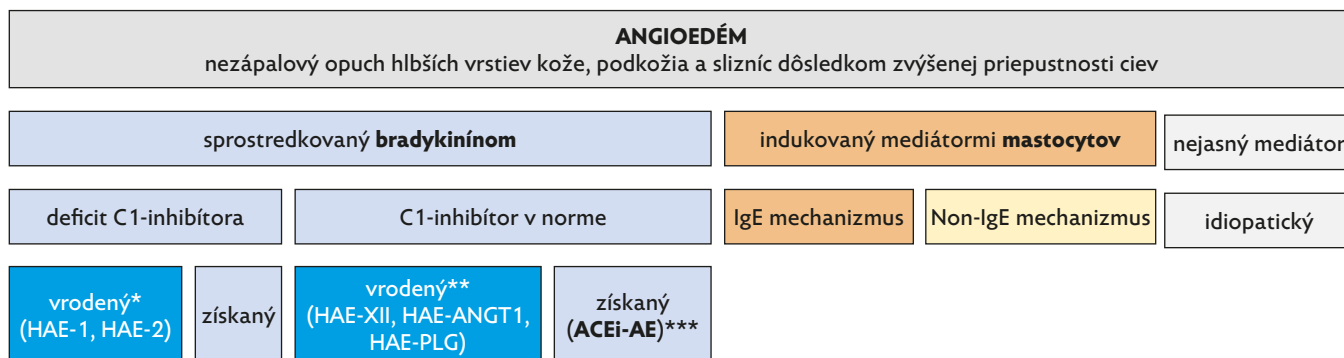
Hulínková I, Čížnár P. Hereditary angioedema in children: what the paediatrician needs to know

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder characterized by recurrent episodes of localized, bradykinin-mediated swelling of the deep tissues of the skin, respiratory and gastrointestinal tract, which can be life-threatening. In most cases, HAE is caused by C1-esterase inhibitor (C1-inhibitor) deficiency, most commonly due to a mutation in the SERPING1 gene. Symptoms usually begin in childhood or adolescence and worsen towards adulthood. Diagnosis is complicated by the considerable variability of clinical symptoms and/or the presence of concomitant, mainly allergic diseases. In this article, we describe a series of 6 patients from 3 families with genetically confirmed HAE and their clinical phenotype.

Key words: hereditary angioedema, C1-inhibitor, bradykinin, diagnostics, case reports

Korespondenční adresa:

MUDr. Ivana Hulínková
Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave
Limbová 1
831 01 Bratislava
trochanova.ivana@gmail.com



*HAE-1 – deficit C1-inhibítora HAE-2 – porucha funkcie C1-inhibítora.

**HAE s normálnym C1-inhibítorm, spôsobený mutáciami génu pre faktor XII (HAE-XII), génu pre angiotenzín-1 (HAE-ANGT1), génu pre plazminogén (HAE-PLG), génu pre kininogén a ďalších génov.

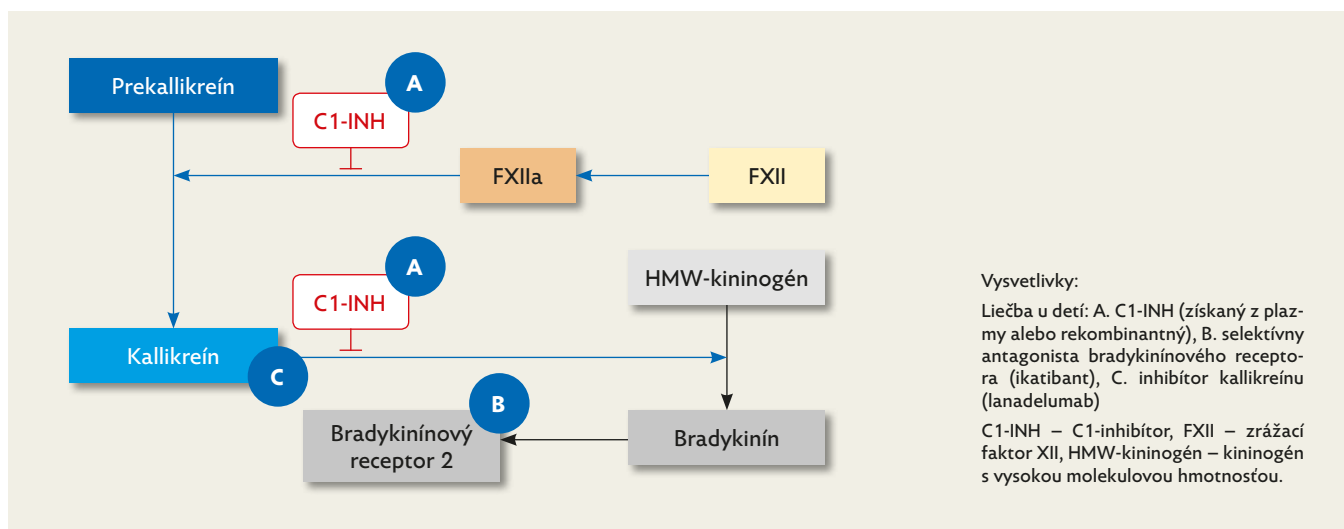
***ACEi-AE – angioedém indukovaný inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Obr. 1: Rozdelenie angioedémov podľa etiológie

ÚVOD

Opakujúce sa opuchy kože a slizníc, viditeľné na tvári a končatinách alebo skryté v intestinálnom trakte, prejavujúce sa brušnými kolikami, prípadne spojené s obštrukciou horných dýchacích ciest sa obvykle pripisujú alergii. Zriedkavé hereditárne príčiny zvyknú dlho unikať pozornosti napriek tomu, že významne znižujú kvalitu života pacienta a sú príčinou opakovaných návštev lekára. Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavou príčinou angioedémov

(obr. 1). Prevalencia HAE sa odhaduje 1 prípad na 50000 ľudí.⁽¹⁾ Výskyt prvých symptómov je veľmi individuálny. U troch štvrtín pacientov sa prejaví do nástupu puberty.⁽²⁾ Rodinný výskyt s autozómovo dominantným typom dedičnosti má 80 % pacientov, v ostatných prípadoch ide o *de novo* mutáciu. Príčinou HAE sú mutácie v géne pre proteín inhibujúci serínové proteázy SERPING1, tiež označovaný ako C1-inhibítor, zriedkavo ide o mutácie v iných génoch.^(3,4) Defekt v tvorbe enzýmu (HAE-1), resp. defekt jeho



Obr. 2: Kinín-kallikreínový systém a jeho inhibícia

PŘEHODNOŤTE ZPŮSOB LÉČBY HAE

TAKHZYROTM ▼
lanadelumab subkutánní injekce

Prevence atak pomocí 1 subkutánní injekce každé 2 týdny

Přípravek je indikován k rutinní prevenci atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů 12 let a starších.

Studie HELP je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku TAKHZYRO u 125 pacientů s HAE typu I nebo II (≥12 let věku) po dobu 26 týdnů (6,5 měsíce, kde 1 měsíc byl definován jako 28 dní). Primárním výstupem byla míra atak HAE během léčebného období potvrzených zkoušejícím.¹



Přehodnoťte prevenci:

- **Významné snížení atak od první dávky¹**
 - 87% relativní snížení atak¹⁻³
 - TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny vs. placebo (LS průměrná měsíční míra atak⁴: 0,26 vs. 1,97; p<0,001) (**primární cíl**)
- **Signifikantní snížení závažnosti atak^{1,2}**
 - 83% relativní snížení počtu středně závažných nebo závažných atak HAE pomocí 300 mg přípravku TAKHZYRO každé 2 týdny (LS průměrná měsíční míra atak⁴: 0,20 vs. 1,22 u placebo; p<0,001) (**sekundární cíl**)¹
- **Velký počet pacientů měl nulový počet atak¹**
 - V průběhu celé studie (dny 0–182), mělo 44 % (n=12/27) pacientů užívajících TAKHZYRO 300 mg každé dva týdny nulový počet atak vs. 2 % (n=1/41) pacientů užívajících placebo (**předem specifikovaný ověřovací výstup**)^{1*}
 - **Téměř 8 z 10 pacientů** – 77 % (n=20/26) užívajících TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny **mělo nulový počet atak po 6 dávkách** (dny 70–182) vs. 3 % (n=1/37) pacientů užívajících placebo.* Předpokládaná doba pro dosažení ustálené koncentrace byla přibližně 70 dní.^{1,2}



Přenastavte dávkování a podávání

- **Jedna subkutánní injekce ve formě předplněné injekční stříkačky každé 2 týdny¹**

Zkrácené informace o léčivém přípravku TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznáme se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4,8 SPC.

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje lanadelumabum 300 mg ve 2 ml roztoku. Pomocné látky: viz SPC. **Indikace:** Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilní bez atak, lze zvážovat snížení dávky na 300 mg každé 4 týdny, zejména u pacientů s nízkou hmotností. Přípravek TAKHZYRO je určen pouze k subkutánnímu (s.c.) podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků je nutno čitelně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. **Hypersenzitivní reakce:** Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce je nutno ihned zastavit aplikaci přípravku TAKHZYRO a zahájit vhodnou léčbu. Obecně: Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE. **Interference s testem koagulace:** Lanadelumab může zvyšovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) vzhledem k interakci lanadelumabu s analýzou aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné specializované studie lékových interakcí. Na základě vlastností lanadelumabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické interakce se současně podávanými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce, hypersenzitivita, závratě, makulopapulózní vyrážka, myalgie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při teplotách nižších než 25 °C po jednorázovou dobu 14 dnů, ale nikoli po datu použitelnosti. Po uchování při pokojové teplotě nevracejte přípravek TAKHZYRO do chladničky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 3, Miesian Plaza, 50–58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1340/004–006. **Poslední revize SPC:** 09/2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

¹LS průměrná měsíční míra atak, zkoušejícím potvrzené ataky/4 týdny. LS = metoda nejmenších čtverců.

²Tato zjištění mají průzkumný nebo post hoc charakter, a proto jejich potvrzení vyžaduje další šetření.

Reference: 1. TAKHZYRO (lanadelumab) Souhrn údajů o přípravku. Září 2021. 2. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al; for the HELP Investigators. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121. 3. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of DX-2930 to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE – study results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02586805>. Accessed August 8, 2018.



funkcie (HAE-2) vedie k dysregulácii kinín-kallikreínového systému. Konečným dôsledkom je zvýšené uvoľňovanie bradykinínu, ktorý má prozápalový a silný vazodilatačný účinok (obr. 2). V súčasnosti sú dostupné viaceré efektívne lieky, ktoré dokážu účinne tlmiť tento patologický proces.

Na Detskej klinike LFUK a NÚDCH sme v ostatných 5 rokoch diagnostikovali 6 pacientov z 3 rodín, ktorí názorne charakterizujú úskalia diagnostického procesu.

RODINA 1

Probandkou (P1) bolo 16-ročné dievča, ktoré odoslal lekár oddelenia urgentného príjmu pre opuch tváre a sťažené prehĺtanie. V čase prijatia užila 6. dávku penicilínu, ktorú ordinoval pediater pre akútnu tonzilitídu. Podľa osobnej anamnézy bola už hospitalizovaná pre alergickú reakciu po ibuprofene, ktorú sprevádzal opuch tváre. Pre symptómy astmy a polinózy bola v sledovaní alergológa. Užívala inhalačné bronchodilatancia a antihistaminiká podľa potreby, resp. pravidelne sezónne. V čase prijatia na Detskú kliniku LFUK a NÚDCH mala opuchnuté viečka a hornú peru (obr. 3). Iniciálne podané kortikoidy a antihistaminiká pre predpokladanú alergickú reakciu viedli len k čiastočnej regresii opuchu. Následná cielená anamnéza ukázala, že pacientka máva opakované, nesvrbivé opuchy s krátkym trvaním každý mesiac, počas celého posledného roku. Matka pacientky exitovala vo veku 42 rokov na opuchovú



Obr. 3: Pacientka 1, edém hornej pery a periorbitálne

Tab. 1: Diagnostické kritériá pre hereditárny angioedém

| Kritérium | | Charakteristika |
|-------------|------------------|---|
| Klinické | Symptómy | <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizovaný nesvrbivý opuch podkožia a slizníc • Neprítomnosť žihľavky • Pretrvávajúci niekoľko hodín až dní • Spontánny ústup • Záchvatovité bolesti brucha |
| | Rodinná anamnéza | <ul style="list-style-type: none"> • Autozómovo dominantná dedičnosť • V ¼ prípadov ide o de novo mutácie |
| Laboratórne | | <ul style="list-style-type: none"> • Trvalo znížená C4 zložka komplementu • Znížená hemolytická aktivita komplementu • Znížená koncentrácia C1-INH • Znížená funkčná aktivita C1-INH |
| Genetické | | <ul style="list-style-type: none"> • Mutácie v géne SERPING1 • Mutácia v génoch FXII, ANGT1, PLG, KNG1 |

C1-INH – C1-inhibitor, FXII – zrážací faktor XII, ANGT1 – angiopoetin-1, PLG – plazminogén, KNG – kininogén 1.

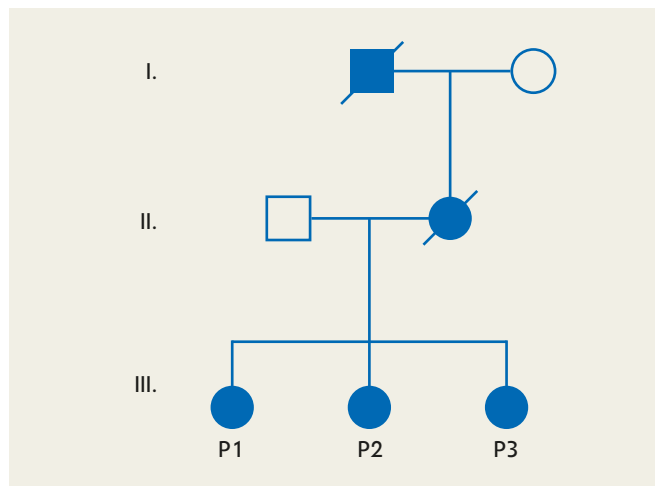
reakciu s edémom pľúc. Na podobné stavy trpel aj už nežijúci starý otec z matkinej strany.

Výsledky laboratórneho vyšetrenia u pacientky potvrdili prítomnosť atopickej multisenzibilizácie s vysokou koncentráciou IgE protilátok proti peľovým alergénom tráv, brezovitých stromov a burín (> 100 kU/ml). Stredne vysoké boli koncentrácie IgE protilátok proti alergénom zvierat a vzdušných plesní. Identifikovala sa významná senzibilizácia na primárne a skrížene reagujúce alergény potravín zo skupiny PR-10 (jablko, broskyňa, sója) a zásobných proteínov orechov (Jug r2). Tento typ alergie s istotou vyvolával respiračné príznaky, ale len s veľmi malou pravdepodobnosťou spôsoboval opakované systémové reakcie. Analýza komplementu opakovane potvrdila nízke koncentrácie zložky C4 a C1-inhibítora, čo je kľúčové diagnostické kritérium HAE 1. typu (tab. 1 a 2). Molekulárno-genetické vyšetrenie identifikovalo patogénnu mutáciu v géne SERPING1. U pacientky sa tak potvrdili dve nezávislé klinické jednotky, z ktorých HAE bol z hľadiska prognózy významne rizikovejší. Atopickú formu alergie môžeme v tomto prípade považovať za rizikový faktor, ktorý pôsobí ako jeden z mnohých spúšťačov a faktorov zosilňujúcich potenciálne riziko fatálnej komplikácie, tak ako sa to s vysokou pravdepodobnosťou stalo u pacientkinej matky.

Tab. 2: Klinické a laboratórne parametre u pacientov P1–P6

| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | Súhrn |
|--------------------------------------|----------------------|----------------|----------------|--|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Pohlavie | žena | žena | žena | žena | žena | muž | Ž : M / 5:1 |
| Vek prvých príznakov (rok) | 14 | asymptomatická | asymptomatická | 4 | 25 | 13 | priemer 14 (4–25) |
| Vek stanovenia diagnózy (rok) | 16 | 12 | 12 | 5 | 42 | 14 | priemer 16,8 (5–42) |
| Lokalizácia opuchov | tvár, bolesti brucha | asymptomatická | asymptomatická | ruky, členky, bolesti brucha, vracanie | ruky, tvár, laryngoedém | tvár (pery, viečka), ruky | senzitivita (%) 4/6 (66,6) |
| Rodinný výskyt | áno | áno | áno | áno | áno | áno | senzitivita (%) 6/6 (100) |
| C3 g/l (0,81–1,5) | 0,94 | 0,88 | 0,78 | 0,91 | 0,92 | 0,83 | senzitivita (%) 1/6 (16,6) |
| C4 g/l (0,12–0,39) | 0,027 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | senzitivita (%) 6/6 (100) |
| CH50 U/ml (41,6–95) | 12,2 | 49,9 | 27,7 | 14,2 | <13,8 | <13,8 | senzitivita (%) 5/6 (83,4) |
| C1-INH g/l (0,21–0,38) | 0,068 | 0,09 | 0,07 | 0,09 | 0,07 | 0,11 | senzitivita (%) 6/6 (100) |
| C1-INH funkcia (> 41%) | 32 | 40 | 41 | 42 | 20 | 27 | senzitivita (%) 5/6 (83,4) |
| SERPING1 mutácia | c.51+3A>G | c.51+3A>G | c.51+3A>G | c.143-144delCA | c.143-144delCA | c.143-144delCA | senzitivita (%) 6/6 (100) |

Za klinicky významný výsledok považujeme znížené koncentrácie C1-inhibítora a identickú mutáciu v gène SERPING1 u obidvoch mladších sestier probandky (P2, P3). Ich aktuálny asymptomatický priebeh podmieňuje nižší vek a čiastočne zachovaná funkcia C1-inhibítora (obr. 4).



Obr. 4: Rodokmeň rodiny 1

RODINA 2

5,5-ročné dosiaľ zdravé dievča (P4) bolo odoslané na vyšetrenie pediatrom pre pretrvávajúci opuch pravého chodidla nejasnej príčiny. Podľa osobnej anamnézy bola sledovaná alergológom pre selektívny deficit IgA a zvýšené plazmatické koncentrácie celkového IgE (2100 IU/ml), bez dôkazu špecifickej alergickej senzibilizácie. Bolesťové opuchy rúk (laktových kĺbov, dlaní a zápästia) (obr. 5) a nôh (členkov) v trvaní 1-2 dni sa objavovali v nepravidelných intervaloch od 4. roku života. V ostatnom roku mávala bolesti brucha spojené s vracaním, takmer v mesačných



Obr. 5: Pacientka 4, edém dlane a dorzálnych častí pravej ruky

intervaloch. Bolest' ustupovala spontánne, obvykle do nasledujúceho dňa. Nemala ordinovanú žiadnu pravidelnú farmakoterapiu. Príležitostne užívala ibuprofen v sirupe. Dodržiavala diétu s vylúčením „dráždivých“ jedál. Matka (P5) bola sledovaná pre polyvalentnú liekovú a potravinovú alergiu. Niekoľkokrát mesačne udávala opuchy pravého predlaktia, ktoré sa pripisovali neurologickým ťažkostiam bez ďalšieho vyšetrovania. Podobné ťažkosti mával matkin otec. Bratranec z matkinej strany exitoval vo veku 40 rokov z neznámych príčin.

Vyšetrenie komplementu potvrdilo nízke koncentrácie C4 zložky a C1-inhibítora u dieťaťa aj jeho matky (tab. 2). Funkčná aktivita u dieťaťa sa pri iniciálnom vyšetrení pohybovala na dolnej hranici pásma pre možnú poruchu. U matky bola v pásme závažnej poruchy. U oboch pacientiek sme potvrdili patogénnu mutáciu v géne SERPING1. Vyšetrenie matkinho otca potvrdilo HAE-1.

RODINA 3

14-ročný chlapec (P6) s geneticky potvrdeným Di-George syndrómom (del22q11.2) bol odporučený na vyšetrenie pre nesvrbivý opuch tváre, očí, pier a rúk po nezávažnom úraze – páde z kolobežky. V priebehu 2 dní opuchy spontánne ustúpili. Pacientov otec exitoval na anafylaxiu po úraze tváre. Mával opakované opuchy, pre ktoré však nebol nikdy vyšetrovaný. Laboratórne vyšetrenia komplementu u dieťaťa

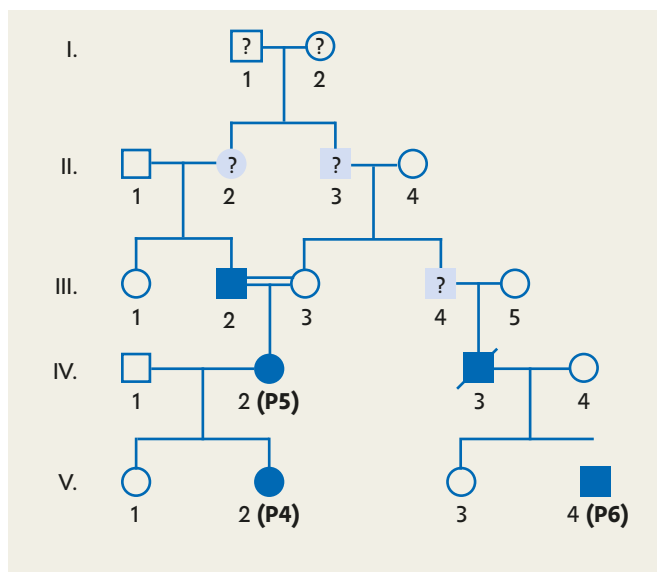
potvrdili nízku koncentráciu C4 zložky a nízku celkovú hemolytickú aktivitu komplementu (tab. 2). Koncentrácia aj funkčná aktivita C1-inhibítora boli patologicky znížené.

Molekulárno-genetická analýza identifikovala patologickú mutáciu v géne SERPING1. Vyšetrenie u staršej sestry HAE nepotvrdilo. Typ mutácie a lokalita bydliska však naznačili možný príbuzenský vzťah s rodinou 2, ktorý nebol dovtedy známy. Familiárny vzťah potvrdilo genealogické vyšetrenie (obr. 6).

DISKUSIA

Nástup symptómov HAE býva veľmi variabilný. Ochorenie sa u väčšiny pacientov manifestuje v priebehu puberty alebo krátko po nej. U našich chorých sa prvé klinické symptómy HAE prejavili v časovom období medzi 4. rokom života a dospelosťou. Je zaujímavé, že dvaja 12-roční súrodenci nemali žiadne príznaky v čase vyšetrenia napriek patologickým laboratórnym nálezom. V štúdii Donaldsona a spol. mala takmer polovica pacientov prvé symptómy priemerne vo veku 6 rokov, hoci boli menej závažné.⁽⁵⁾ Farkas a spol. zaznamenali prvé ataky edémov v mediáne 6,6 roka s rozsahom od 4 do 11 rokov.⁽⁶⁾ Nemecký súbor mal medián prvého záchvatu vo veku 11 rokov. U takmer 90 % pacientov sa symptómy prejavili pred 20. rokom života.⁽⁷⁾ Rozdielne mediány prvých symptómov uvádzajú aj práce z Dánska – 9,5 roka⁽⁸⁾ a zo Španielska – 12,5 roka.⁽⁹⁾ V našom súbore bol medián výskytu prvého záchvatu 13,5 roka. Tieto údaje potvrdzujú skutočnosť, že hoci väčšina pacientov máva prvé symptómy v detstve a puberte, časť pacientov ostáva asymptomatická resp. nediagnostikovaná až do dospelého veku, ako v prípade náhleho úmrtia rodičov detí v rodine 1 a 3 na „anafylaktickú reakciu“. Identifikovanie nositeľov patologickej mutácie v rodinách spolu s genetickou konzultáciou je významným nástrojom v prevencii akútnych fatálnych komplikácií.^(7,10)

Včasnější nástup symptómov a časté ataky v detstve predpovedajú vážny priebeh ochorenia v dospelosti.^(7,11) Zvyšujúca sa početnosť a závažnosť atakov v období puberty naznačuje úlohu endogénneho estrogénu u dievčat. Pre zhoršený priebeh u chlapcov uspokojivé patogenetické vysvetlenie zatiaľ nemáme. U našich pacientov sa symptómy líšili od veľmi miernych až po závažné. Vo všeobecnosti sa HAE prejavuje najmä opuchmi končatín, tváre, črevnej sliznice a sliznice žalúdka, zriedkavejšie edémom laryngu. Bolesti brucha sa môžu zamieňať za náhle



Obr. 6: Rodokmeň rodiny 2 a 3 (P4–P6 – pacient 4 až pacient 6; I/1, I/2, II/2, II/3, III/4 – pacienti s nejasnou anamnézou postihnutia)

príhody brušné a viesť k zbytočným a rizikovým chirurgickým intervenciám. Vyšetrenie komplementu má byť preto súčasťou diferenciálnej diagnostiky opakujúcich sa nejasných bolestí brucha. USG vyšetrenie črevnej sliznice počas akútnej fázy môže identifikovať typický obraz zhrubnutej črevnej steny.⁽¹²⁾ Smrteľné ataky sú v detstve zriedkavé. Dokumentuje to veková analýza 70 fatálnych prípadov v kohorte 728 pacientov s HAE, z ktorých traja zomreli boli mladší ako 21 rokov.⁽¹³⁾ Aj u matky pacientky P4 sa manifestoval život ohrozujúci edém laryngu až v dospelosti. Treba však zdôrazniť, že v každej z našich rodín sa v anamnéze vyskytlo úmrtie na retrospektívne stanovenú diagnózu HAE.

Sprievodné ochorenia vo všeobecnosti často modifikujú symptómy a oddávajú určenie primárnej diagnózy. Výskyt alergie je z epidemiologického hľadiska veľmi častý. Tretina populácie má niektoré z alergických ochorení,⁽¹⁴⁾ a preto sa príznaky angioedému pripisujú prevažne mediátorom mastocytov. Kombináciu 2 klinických jednotiek sme identifikovali v rodine č. 1 a vysoké koncentrácie IgE mala aj pacientka P4. Anamnéza alergie sa uvádzala v dokumentácii vo všetkých troch rodinách. Významný rozdiel, ktorý môže upozorniť na bradykinínom podmienený edém je absencia urtiky a pruritu. Pri koexistencii oboch mechanizmov vyžaduje hodnotenie stavu klinické skúsenosti. K odlišeniu môže pomôcť údaj o slabom a/alebo žiadnom účinku protialergickej liečby, ako sú antihistaminiká, glukokortikoidy či adrenalín.

Na rozdiel od dospelých, záchvaty HAE u detí bývajú menej nápadné, kolíšu v svojej intenzite a môžu sa podobat iným ochoreniam. Podľa viacerých aj novších štúdií sa udáva diagnostické oneskorenie dlhšie ako 10 rokov.^(8,9,15) Oddaľovanie efektívnej liečby (obr. 2) veľmi negatívne ovplyvňuje život pacientov a vedie k mnohým neopodstatneným vyšetreniam. Súčasné liečebné postupy pritom umožňujú dobrú kontrolu akútnych symptómov a prevenciu exacerbácií, ktoré môžu vyprovokovať plánované výkony (extrakcia zubov, chirurgické výkony). Nie všetky farmaká sú vhodné pre deti (napr. androgény). Navyše sú pediatrickí pacienti znevýhodnení pre nedostatočné a limitované dáta z klinických skúšaní nových typov liekov.

AKTUÁLNE DOSTUPNÁ TERAPIA PRE DETI A ADOLESCENTOV

V zásade existujú tri liečebné stratégie. Prvou je liečba náhodných akútnych exacerbácií. Druhou krátkodobá profylaxia pred plánovanými diagnostickými a terapeutickými výkonmi spojenými s poškodením tkanív a nakoniec dlhodobá profylaxia u pacientov s častými exacerbáciami (> 2× mesačne). Pre detských pacientov sú k dispozícii humánny C1-inhibitor z ľudskej plazmy (Berinert®) alebo rekombinantná forma ľudského C1-inhibítora (Ruconest®), ktorá je vhodná od 2 rokov veku. Na domácu aplikáciu je určený kompetitívny antagonist B2 bradykinínového receptora, ikatibant (Firazyr®), taktiež od 2 rokov. Na dlhodobú profylaxiu u detí nad 12 rokov je registrovaná monoklonálna protilátka proti kallikreínu, lanadelumab (Takhzyro®). Každý z pacientov vyžaduje individuálny terapeutický plán a dostupný účinný liek pre prípad akútnej exacerbácie.

Naši pacienti vyžadovali profylaktické podanie C1-inhibítora v priemere 1× ročne (0–3) a z dôvodu exacerbácie príznakov 1,8× ročne (0–6). Pacientke P5 sa pre časté exacerbácie indikovala liečba monoklonálnou protilátkou lanadelumab.

ZÁVER

Napriek tomu, že hereditárny angioedém I. a II. typu je vzácne ochorenie, treba ho diferenciálne-diagnosticky zvažovať pri opakujúcich sa opuchových stavoch. Detskí pacienti vyvíjajú symptómy menej zreteľne a diagnostické oneskorenie je časté. Opisované prípady našich rodín názorne ilustrujú význam cielenej osobnej a rodinnej anamnézy. Vyšetrenie C4 zložky komplementu je bežne dostupné v laboratóriách a pomáha identifikovať väčšinu prípadov. Na určenie optimálnej liečebnej stratégie u detí s HAE sú potrebné ďalšie prospektívne pediatrické štúdie.

V najbližších rokoch sa očakávajú výsledky klinických skúšaní s orálnymi prípravkami na liečbu a prevenciu, ktoré majú veľký potenciál významne zlepšiť kvalitu života pacientov. |

LITERATÚRA

1. **Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M.** Epidemiology of Bradykinin mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 73.
2. **Bennett G, Craig T.** Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 70–73.
3. **Davis AE 3rd.** The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114: 3–9.
4. **Hakl R, Kuklínek P, Chovancová P, Litzman J.** Vrozené poruchy komplementu II. – hereditární angioedém. *Čes Slov Pediat* 2021; 76 (4): 218–221.
5. **Donaldson VH, Rosen FS.** Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; 37:1017–27.
6. **Farkas H.** Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 18–27.
7. **Bork K, Meng G, Staubach P, Jarde J.** Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267–74.
8. **Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al.** The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allerg Org J* 2018; 11: 5.
9. **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: 300–313.
10. **Roche O, Blanch A, Caballero T, et al.** Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498–503.
11. **Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al.** Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2011; 66: 76–84.
12. **Gakhal MS, Marcotte GV.** Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol* 2015;22(1): 83–90.
13. **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.
14. **Skoczylas D, Gujski M, Bojar I, Raciborski F.** Importance of food allergy and food intolerance in allergic multimorbidity. *Ann Agric Environ Med* 2020; 27(3): 413–417.
15. **Cancian M, The Italian Network for C1-INH-HAE (ITACA).** Diagnostic and therapeutic management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: the Italian experience. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 383–391.