



Hereditarni angioedem u djece – dijagnostika i mogućnosti liječenja

Hereditary angioedema in children – diagnosis and treatment

Irena Ivković-Jureković^{1,2,3,4}

¹Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

HEREDITARNI ANGIOEDEMA;
C1 INHIBITOR;
DJECA;
LIJEČENJE

Keywords

HEREDITARY ANGIOEDEMA;
C1 INHIBITOR;
CHILDREN;
TREATMENT

SAŽETAK. Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest kod koje su rana dijagnoza i učinkovito liječenje ključni. Bolest je obilježena ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja supkutanog i/ili submukoznog tkiva. Osim što dovode do funkcionalnih oštećenja, atake HAE značajno umanjuju kvalitetu života bolesnika, a edem lokaliziran u gornjem dišnom putu može dovesti do opstrukcije koja bez liječenja izaziva gušenje i životno ugrožava bolesnika. HAE s manjkom inhibitora C1 komponente komplementa posredovan je bradikininom, nasljeđuje se autosomno dominantno, a posljedica je mutacije gena koji kodira sintezu inhibitora C1 komponente komplementa (tip 1 HAE – niska razina i aktivnost C1 inhibitora i tip 2 HAE – niska aktivnost C1 inhibitora). Daleko rjeđi tip HAE ima normalnu razinu i aktivnost C1 inhibitora (HAE s normalnim C1 inhibitorom – HAE-nC1-INH). Dijagnoza se postavlja određivanjem razine i aktivnosti C1 inhibitora i razine C4 komponente komplementa u krvi, u svih bolesnika sa suspektnim simptomima te svih potomaka roditelja s dijagnozom HAE tip 1 i HAE tip 2. Dva podudarna testa potvrđuju dijagnozu, a genska analiza je potrebna samo u nejasnim slučajevima i kod osoba s urednim C1 inhibitorom. Terapija HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu i dugotrajnu profilaksu. Cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti i normalizacija života bolesnika.

SUMMARY. Hereditary angioedema (HAE) is a rare and disabling disease for which early diagnosis and effective therapy are critical. It is characterized by recurrent and unpredictable attacks of swelling of the subcutaneous and submucosal tissues. Recurrent attacks of angioedema lead to functional impairment, reduced quality of life, while edema involving the submucosa of the upper airways may cause airway obstruction which, without treatment, may lead to suffocation and death. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) is a rare autosomal dominant disorder due to either deficiency (HAE type I) or dysfunction (HAE type II) of the serine protease inhibitor (serpin) C1 (C1-INH). A less common form of hereditary angioedema has normal C1-INH protein level and function (HAE-nC1-INH). Testing children from HAE affected families should be carried out as soon as possible and all offspring of an affected parent should be tested. To confirm the diagnosis of HAE-1/2, testing should be repeated in patients who have positive test. Genetic testing can help establish the diagnosis in ambiguous cases of suspected HAE and should be performed in all cases of HAE with normal C1 inhibitor. HAE therapy includes treatment of acute attacks, short-term prophylaxis and long-term prophylaxis. The goals of treatment are to achieve total control of the disease and to normalize patients' lives.

HAE je rijetka nasljedna bolest koja se manifestira ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja supkutanog i/ili submukoznog tkiva. Otekline mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, a najčešće se pojavljuju na ekstremitetima, probavnom sustavu, genitalijama, licu i gornjim dišnim putovima.^{1,2} Osobito je opasno oticanje grkljana koje može dovesti do gušenja i smrti. Prevalencija HAE je oko 1:50.000 osoba, a javlja se podjednako često u oba spola.¹ Ova bolest, iako rijetka, velik je zdravstveni problem globalno, prvenstveno za bolesnike i njihove obitelji. Bolesnici se često godinama obrađuju i liječe pod različitim netočnim dijagnozama i prosječno prođe do osam godina prije postavljanja dijagnoze HAE.² Zbog ponavljajućih napadaja bolesnici tijekom godina razvijaju funkcionalna ošte-

ćenja organa, imaju značajno smanjenu kvalitetu života (engl. *quality of life*, QOL) i povećanu smrtnost.^{3,4}

Definicija i klasifikacija HAE

Angioedem je obilježen prolaznom reakcijom u koži/potkožnom tkivu ili na sluznici, odnosno u submukoznom tkivu, s lokaliziranom povećanom propusnošću krvnih žila i posljedičnim razvojem otekline.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0001-5024-7149>
Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
e-pošta: irenainkovicjurekovic@gmail.com

TABLICA 1. KLASIFIKACIJA ANGIOEDEMA (PRILAGOĐENO PREMA LIT. 9)
TABLE 1. CLASSIFICATION OF ANGIOEDEMA (ADAPTED ACCORDING TO LIT. 9)

Angioedem induciran bradikininom / Bradykinin-induced angioedema				Angioedem induciran histaminom / Histamine-induced angioedema		Nepoznati medijator / Unknown mediator
Deficit/disfunkcija C1-INH / C1-INH deficiency/defect		Normalan C1-INH / C1-INH normal		IgE posredovan / IgE mediated	Ne-IgE posredovan / Non-IgE mediated	
Prirođeni / Inherited	Stečeni / Acquired	Prirođeni / Inherited	Stečeni / Acquired			
HAE-1 HAE-2	AAE-C1-INH	HAE-nC1-INH (HAE-FXII, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-HS3ST6, HAE-ANGPT, HAE-MIOF, HAE-UNK)	ACEI-AE AE induciran drugim lijekovima /Other drug induced AE	Angioedem u anafilaksiji Angioedem s urtikarijom ili bez nje / Angioedema with anaphylaxis Angioedema with or without urticaria	Angioedem s urtikarijom ili bez nje /Angioedema with or without urticaria	Idiopatski angioedem / Idiopathic AE

AE – angioedem / angioedema; C1 INH – inhibitor C1 esteraze / C1 esteraze inhibitor; HAE-1 – hereditarni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2 – hereditarni angioedem zbog disfunkcije inhibitora C1 esteraze / HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor dysfunction; AAE-C1-INH – stečeni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; HAE-nC1-INH – hereditarni angioedem s normalnim C1 inhibitorom / hereditary angioedema with normal C1-inhibitor levels; FXII – faktor XII/factor XII; PLG – plazminogen/plasminogen; KNG1 – kininogen 1/kininogen 1; HS3ST6 / Heparan Sulfate Glucosamine 3-Sulfotransferase 6; ANGPT – angiopoetin 1 / angiopoetin 1; MIOF – mioferin / myoferlin; UNK – nepoznati / unknown; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima / angotensin converting enzyme inhibitor-induced

TABLICA 2. TIPOVI HAE
TABLE 2. TYPES OF HAE

	Razina C1-INH / C1-inhibitor level	Aktivnost C1-INH / C1-inhibitor activity	Razina C4 / C4 level
HAE-1	↓	↓	↓
HAE-2	N/↑	↓	↓
HAE-nC1-INH	N	N	N

C1 INH – inhibitor C1 esteraze / C1 esteraze inhibitor; C4 – komponenta 4 komplementa / C4 component; HAE-1 – hereditarni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2 – hereditarni angioedem zbog disfunkcije inhibitora C1 esteraze / HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor dysfunction; HAE-nC1-INH – hereditarni angioedem s normalnim inhibitorom C1 esteraze / hereditary angioedema with normal C1 inhibitor; N – normalan / normal

Može biti posredovan bradikininom i/ili medijatorima iz mastocita, u prvom redu histaminom (tablica 1).^{5–8,9} Bradikininom posredovani angioedem može biti prirođeni (nasljedni) ili stečeni. Nasljedni (hereditarni) angioedem može nastati zbog deficita inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH). Obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE (tip 1 HAE; HAE-1). Oko 15% bolesnika ima normalnu (ili povišenu) razinu C1-INH, ali je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2). Tipovi HAE-1 i HAE-2 su posljedica mutacija u genu SERPING1 koji kodira sintezu ovog enzima. Danas je poznato više od 700 mutacija, a nasljeđuju se autosomno dominantno.¹⁰ U 20 – 25% bolesnika dogodi se *de novo* mutacija koja izaziva HAE-1/-2. Treći oblik HAE ima normalnu razinu C1-INH (HAE nC1-INH), a posljedica je poremećaja u funkciji nekih drugih proteina koji sudjeluju u bradikininom putu. Nastaje zbog muta-

cije gena za faktor koagulacije XII, angiopoetin 1, plazminogen, kininogen, heparan sulfatglukozamin 3-O-sulfotranferazu 6 (engl. *Heparan Sulfate-Glucosamine 3 Sulfotransferase 6*, HS3ST6) i mioferin (tablica 2).^{11–13} Ovaj oblik HAE vrlo je rijedak, do sada su zabilježeni klinički manifestni slučajevi samo u odrasloj dobi, pretežito u žena, a manifestira se simptomima predominantno na gornjem dišnom putu.¹¹

Bradikininom posredovani stečeni angioedem može nastati kao posljedica stečenog manjka C1-INH i obilježen je njegovom niskom koncentracijom (AAE-C1-INH, engl. *acquired angioedema*) ili kao posljedica angioedema induciranog inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI-AE).¹⁴ Ovi tipovi angioedema imaju neke sličnosti u kliničkoj slici s HAE.

Patofiziologija HAE

Patofiziologija HAE-1 i HAE-2

HAE-1/2 je uzrokovan mutacijom gena za plazmatiski protein C1-INH koji je ključni regulator biokemijskih, kaskadnih, funkcionalno specijaliziranih sustava u krvi: sustava komplementa, kontaktnog kininsko-kalikreinskog sustava, sustava koagulacije i fibrinolitickog sustava. Glavni medijator odgovoran za nastanak edema u HAE-1/2 jest bradikinin, niskomolekularni peptid koji ima vazodilatatorno i bronhokonstriktorsko djelovanje, a veže se za B2-receptore na endotelu krvnih žila.¹⁵ U bolesnika s HAE-1/2 zbog manjka C1-INH ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do nekontrolirane autoaktivacije C1 komponente komplementa i posljedično cijele kaskade koja uzrokuje nekontrolirano stvaranje bradikina.

Osim sustava komplementa, manjak C1-INH uzrokuje i aktivaciju kontaktnog (kininsko-kalikreinskog)

sustava, što također rezultira stvaranjem bradikinina. C1-INH ima fiziološku ulogu u inhibiciji aktiviranog faktora koagulacije XII i kalikreina. Kalikreini dovode do stvaranja većih količina plazmatskog bradikinina. C1-INH sudjeluje i u sustavu koagulacije i fibrinolize, pa zbog njegovog manjka ili disfunkcionalnosti izostaje inhibicija plazminogena. U konačnici, kod bolesnika s HAE-1/2 dolazi do nekontroliranog i ekscitativnog stvaranja bradikinina. Posljedica je vaskularna reakcija dubokih slojeva kože i potkožja te sluznica organa, s lokalnom vazodilatacijom, povećanom propusnošću krvnih žila i okolnim otokom tkiva – angioedemom.^{16–18}

Patofiziologija HAE s normalnim C1 inhibitorom

HAE-nC1-INH se javlja daleko rjeđe, a do sada je definirano šest tipova koji nastaju kao posljedica mutacije gena za faktor koagulacije XII (FXII), angipoetin 1 (ANGPT1), plazminogen (PLG), kininogen 1 (KNG1), mioferin (MYOF) i heparan sulfatglukozamin 3-O-sulfotranferazu 6 (HS3ST6).^{9,19,20} Čini se da i u nekima od ovih oblika HAE ključnu ulogu ima bradikinin (HAE-FXII i HAE-PLG).^{8,19–21}

U daljnjem tekstu bavit ćemo se HAE-1/2, budući da je HAE-nC1-INH iznimno rijedak i nisu opisani manifestni slučajevi u djece.

Klinička slika u djece i dijagnoza

Na HAE treba posumnjati u bolesnika u kojih se ponavljaju napadaji oticanja na koži i potkožnom tkivu (ekstremiteti, lice, genitalije), koji nisu praćeni urtikarijom i ne reagiraju na primjenu antihistaminika niti kortikosteroida, kao i napadaji bolova u trbuhu ili edema larinksa. Vrlo je važan podatak o sličnim simptomima u članova obitelji. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se bolest dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti.⁹ Atake HAE javljaju se dva do četiri dana nakon traume, infekcije, emocionalnih stresova, zubarskih ili kirurških zahvata, a menstruacije povećavaju učestalost ataka u bolesnica. Razvoju angioedema mogu prethoditi prodromalni simptomi poput trnaca u dijelu tijela na kojemu se kasnije razvije edem, nagle promjene raspoloženja, anksioznost, umor ili poremećaji osjeta koji se mogu javiti nekoliko sati prije napadaja. Edemom može biti zahvaćen bilo koji dio tijela, ali se najčešće javlja na koži ekstremiteta.²² To ima za posljedicu funkcionalnu onesposobljenost (teškoće u hodanju, stajanju, pisanju) i ometa svakodnevne aktivnosti te značajno utječe na kvalitetu života bolesnika.²³ Edem često zahvaća i lice i glutealnu regiju, a na sluznicama se može javiti na usnama, jeziku, ždrijelu, grkljanu, probavnom, spolnom i urogenitalnom sustavu. Oticanje izaziva neugodan osjećaj, katkad i bol, a prolazi spontano nakon dva do pet dana. Laringealni edem koji 50% bolesnika doživi barem jedanput u životu može se razviti tijekom neko-

liko sati i napredovati do potpune opstrukcije dišnog puta koja može biti fatalna.²⁴ U najvećeg broja bolesnika javljaju se abdominalni grčevi, uz mučninu, povraćanje i proljev, rjeđe opstipaciju. Česta i nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze i nisu rijetke nepotrebne kirurške intervencije u bolesnika u kojih još nije postavljena dijagnoza HAE.^{25,26}

Iako je genska mutacija odgovorna za nastanak HAE prisutna već kod rođenja, HAE se vrlo rijetko javlja u novorođenčadi i dojenčadi. Napadaji se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, ali se najčešće počinju javljati u pubertetu i adolescenciji. U polovice bolesnica prvi napadaj HAE javi se prije dvanaeste godine života, dok se kod muških bolesnika u 50% slučajeva prvi napadaj pojavi prije trinaeste godine.¹⁸ Općenito se čini da ranija pojava simptoma u pravilu znači i težu kliničku sliku HAE-1/2.²⁷ Prva manifestacija HAE u djece najčešće su povremene atake ograničenih asimetričnih otoka na ekstremitetima. *Erythema marginatum* (serpiginozni osip) javlja se kao prodromalni simptom u 50% slučajeva HAE-1/2 kod djece i može se zamijeniti s urtikarijom.^{28,29} Abdominalne atake često prođu bez postavljanja pravilne dijagnoze, budući da je abdominalna simptomatologija česta u dječjoj dobi. Angioedem na gornjem dišnom putu rijetka je manifestacija HAE kod djece, ali je, ako se dogodi, urgentno stanje jer može vrlo brzo progredirati do asfiksije koja zahtijeva hitnu intubaciju ili čak traheotomiju.^{24,29} U bolesnika s HAE-1/2 prevalencija celijakije je viša nego u općoj populaciji pa je kod djece s ponavljanim abdominalnim atakama uputno učiniti probir na celijakiju, jer u slučaju komorbiditeta gluten iz hrane može biti okidač za abdominalne atake HAE.³⁰

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza HAE-1/2 postavlja se temeljem mjerenja razine C4 komponente komplementa i C1-INH proteina u serumu te određivanjem funkcije C1-INH. Korštenjem sva tri parametra povećava se vjerojatnost da ćemo postaviti točnu dijagnozu budući da normalna razina C4 ne isključuje dijagnozu HAE-1/2.³¹ U bolesnika s HAE-1 i razina i aktivnost C1-INH su snižene (<50% normalne vrijednosti). U slučaju HAE-2 razina C1-INH je normalna ili čak povišena, dok je njegova funkcija snižena na <50% normalne. Razina C4 komponente komplementa obično je također snižena u bolesnika sa HAE-1/2, ali specifičnost i osjetljivost ovog biomarkera u HAE-1/2 nije visoka.³¹ Razina C3 komponente komplementa ne odstupa od normale i nije ju potrebno određivati. Dijagnoza HAE-1/2 postavlja se temeljem dvaju istovjetnih nalaza učinjenih u laboratoriju certificiranom za određivanje ovih biomarkera. Nakon što je dijagnoza postavljena, nije potrebno ponavljati testiranje.³¹ Sekvenciranje SERPING1 gena nije potrebno u jasnim slučajevima s pozitivnom obiteljskom ana-

mnezom, jasnom kliničkom slikom i potvrđenim biomarkerima za HAE-1/2. No u slučajevima kada na temelju simptoma postoji sumnja na HAE-1/2, a razina i aktivnost C1-INH su uredne, preporučuje se genska analiza.^{9,32} Budući da se HAE-1/2 nasljeđuju autosomno dominantno, potomak bolesnog roditelja ima rizik 50% da naslijedi bolest. Novorođenče u obitelji s pozitivnom anamnezom za HAE u roditelja treba smatrati kao potencijalno bolesno sve dok se ne isključi manjak ili nefunkcionalnost C1-INH. Dijagnostiku je potrebno provesti što ranije, idealno prije pojave prvih simptoma, kako bi se osiguralo optimalno liječenje, a potrebno je testirati sve potomke bolesnog roditelja.^{9,32} Razina C1-INH i njegova aktivnost kao i razina C4 komponente komplementa fiziološki su snižene u zdrave novorođenčadi i dojenčadi pa se njihovo određivanje radi postavljanja dijagnoze HAE-1/2 preporučuje tek nakon završenih godinu dana. Prenatalna dijagnoza nije uobičajena u kliničkoj praksi. Također, razinu i aktivnost proteina C1-INH kao i razinu C4 treba odrediti u svakom djeteta u kojeg se javlja angioedem bez urtikarije.^{9,32} U diferencijalnoj dijagnozi HAE-1/2 treba razmotriti i druge moguće uzroke ponavljajućih angioedema, na prvom mjestu nC1-INH HAE, bradikininom posredovani stečeni angioedem, ali i mastocitima, odnosno histaminom posredovane angioedeme kao što su alergijski angioedem posredovan IgE protutijelima, ne-IgE posredovani angioedem s urtikarijom ili bez nje i idiopatski stečeni angioedem (tablica 1).^{33,34} Točna dijagnoza je vrlo važna budući da se i patofiziologija i liječenje ovih angioedema značajno razlikuju od HAE-1/2.

Liječenje HAE-1/2 u djece

Terapija HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu i dugotrajnu profilaksu. Napadaji HAE na gornjem dišnom putu mogu uzrokovati gušenje, abdominalne atake su često vrlo bolne i traumatične za bolesnike, a periferni edemi na ekstremitetima ograničavaju bolesnike u svakodnevnim aktivnostima i normalnom funkcioniranju. Stoga se **akutno liječenje** preporučuje u svim atakama HAE, a osobito u onima koje zahvaćaju gornji dišni put. Liječenje je potrebno započeti što ranije.^{9,32} Smjernice Svjetske organizacije za alergije (engl. *World Allergy Organization*, WAO) i Europske akademije za alergije i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) preporučuju za liječenje akutnih napadaja HAE u djece C1-INH i antagonist bradikininских receptora.^{9,32} Registrirani su C1-INH dobiven iz plazme (pdC1-INH; Berinert[®]) koji se primjenjuje u dozi 20 U/kg (engl. *Unit*) tjelesne težine (TT), kao spora intravenska (i.v.) injekcija ili u infuziji brzine 4 ml u minuti. Alternativni lijek je rekombinantni humani C1-INH (rhC1-INH, Ruconest[®]), s istim načinom djelovanja.³⁵ On je odobren za liječenje akutnih ataka HAE-1/2 u odraslih i djece >2 godine, a

primjenjuje se također polagano i.v. u dozi 50 U/kg TT. Ako nije došlo do zadovoljavajuće regresije simptoma, ista doza se može ponoviti nakon 60 minuta, a najviše se mogu primijeniti dvije doze rhC1-INH tijekom 24 sata.^{36,37} Za odrasle i djecu >2 godine života za liječenje akutnih napadaja lijek izbora iz prve linije preporučene terapije jest i katibant – antagonist bradikinin B2-receptora koji se primjenjuje supkutano (sc.) (Firazyr[®]). Doza se određuje prema shemi doziranja za pedijatrijske bolesnike (0,4 mg/kg TT).^{9,32,38} Nakon edukacije bolesnika i njegovatelja koju provodi stručno medicinsko osoblje, i katibant se može primijeniti za liječenje akutnih epizoda i u kućnim uvjetima. Navedeni lijekovi su u kliničkim studijama i stvarnom životu pokazali visoku učinkovitost, sigurni su i dobro se podnose, a rizik od alergijskih reakcija je zanemariv. Dostupni su i u Hrvatskoj. Ako niti jedan od preporučenih lijekova nije trenutno dostupan, može se u slučaju hitnosti primijeniti plazma tretirana otapalom/deterdžentom ili svježa smrznuta plazma u dozi 10 ml/kg TT. U slučaju jačih abdominalnih ataka može biti potrebna parenteralna nadoknada tekućine jer zbog estravazacije tekućine u lumen crijeva i trbušnu šupljinu postoji opasnost od dehidracije i hipovolemije.

Kratkotrajna profilaksa odnosi se na prevenciju napadaja koji se mogu javiti tijekom izvođenja zubarskih zahvata, postupaka na gornjim dišnim putovima, jednaku ili crijevima te tijekom kirurških zahvata. Lijek izbora za kratkotrajnu profilaksu jest intravenski pdC1-INH koji se primjenjuje unutar šest sati prije medicinskog zahvata u dozi od 15 do 30 U/kg TT (dozu je potrebno prilagoditi prema vrsti zahvata i težini bolesti). Kao druga linija kratkotrajne profilakse mogu se davati atenuirani androgeni (Danazol[®]) u dozi od 2,5 do 10 mg/kg TT dnevno, pet dana prije i dva do tri dana nakon postupka, ali samo ako pdC1-INH nije dostupan. U oba slučaja, u pripremi mora biti i lijek za liječenje akutne atake (pdC1-INH ili i katibant) budući da kratkotrajna profilaksa nije 100% učinkovita.^{9,32}

Dugotrajna profilaksa podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i težine napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne simptome. Preporučena prva linija terapije za dugotrajnu profilaksu u djece mlađe od 12 godina jest pdC1-INH. Intervali između davanja lijeka kao i doza prilagođavaju se prema individualnoj potrebi bolesnika. U slučaju da pdC1-INH nije dostupan, kao druga linija dugotrajne profilakse preporučuju se antifibrinolitički lijekovi – traneksamična kiselina u dozi od 20 do 50 mg/kg TT. Međutim, njezina učinkovitost u dugotrajnoj profilaksi HAE nije jednoznačno potvrđena. Androgeni kao druga linija dugotrajne profilakse zbog brojnih štetnih učinaka ne preporučuju se u djece i adolescenata prije završetka spolnog razvoja (Tanner stupanj V).^{29,38} Primjena androgena zahtijeva pomno praćenje i titriranje doze. Inicijalna doza Danazola[®] za djecu je 2,5 mg/kg

tjelesne težine dnevno uz prilagođavanje doze dok se ne postigne kontrola napadaja HAE ili do maksimalne preporučene doze (najviše 200 mg dnevno). Dugotrajna primjena androgena izaziva maskulinizaciju i hipogonadizam kod dječaka i nepravilnosti menstrualnog ciklusa u djevojčica, a zbog prijevremenog zatvaranja epifiznih ploča krajnja tjelesna visina može biti reducirana.^{29,38}

Za dugotrajnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno monoklonsko protutijelo koje vrlo snažno inhibira kalikrein u plazmi i tako utječe na smanjenje stvaranja bradikina. ³⁹ Rezultati ispitivanja učinkovitosti i podnošljivosti ovog lijeka pokazali su njegovu dugoročnu djelotvornost u prevenciji napadaja HAE u dozi od 300 mg sc. svaka dva tjedna, bez ozbiljnih nuspojava. Najnovije smjernice WAO/EAACI za liječenje HAE iz 2021. godine preporučuju lanadelumab kao lijek prve linije za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2.^{9,32} Europska medicinska agencija (engl. *European Medicine Agency*, EMA) odobrila je primjenu lanadelumaba u dugotrajnoj profilaksi HAE-1/2 u bolesnika ≥ 2 godine.⁴⁰ Trenutno je dostupan na teret sredstava zdravstvenog osiguranja u 23 zemlje u Europi, među kojima nije i Hrvatska.⁴¹ Preporučena početna doza je 300 mg svaka dva tjedna; u bolesnika koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lijeka na 300 mg svaka četiri tjedna.⁴² Za djecu ≥ 2 godine do 12 godina preporučena doza je 150 mg svaka četiri tjedna.⁴⁰ Lanadelumab nije namijenjen liječenju akutnih napadaja, a nakon edukacije može ga primjenjivati sam bolesnik ili njegovatelj.⁴²

Za odrasle bolesnike i djecu >12 godina i >40 kg TT koji imaju indikaciju za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2, u Europi je od 2021. godine registriran i berotralstat, peroralni inhibitor plazmatskog kalikreina, koji se primjenjuje svakodnevno u obliku kapsula.⁴³

Prevenција napadaja HAE

Većina napadaja HAE ne može se predvidjeti i nastupa bez jasnog okidača. U nekih bolesnika ataku HAE mogu potaknuti jača tjelesna aktivnost, emocionalni stres, određena vrsta hrane ili akutne infekcije, osobito respiracijske. Oralna kontracepcija na bazi estrogena može trigerirati napade HAE i treba je izbjegavati. Bolesnike i članove obitelji treba detaljno informirati o simptomima bolesti, mogućim pokretačima, načinu liječenja i postupanju u slučaju hitnosti. Svaki bolesnik mora dobiti identifikacijsku karticu s dijagnozom bolesti, lijekom koji treba primijeniti za akutno liječenje, imenom i kontaktom liječnika kojega treba kontaktirati u slučaju potrebe. Također odgovajatelj, učitelji i svi koji skrbe o djetetu moraju dobiti pismene upute o postupanju, a lijek za akutno liječenje ataka HAE mora biti dostupan kod kuće ili u najbližoj zdravstvenoj ustanovi. Potrebno je provesti cijepljenje prema programu obveznog cijepljenja, a također je

uputno cijepiti bolesnika dodatno i protiv hepatitisa A te sezonski protiv gripe.^{29,38}

Zaključak

HAE je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja različitih dijelova tijela. Osim što dovode do funkcionalnih oštećenja, atake HAE značajno umanjuju kvalitetu života bolesnika, a edem lokaliziran u gornjem dišnom putu može dovesti do gušenja i smrti. Pravovremeno postavljanje dijagnoze HAE i odgovarajuće liječenje u ovih je bolesnika ključno. Sumnju na HAE potrebno je postaviti u djece s ponavljajućim napadajima asimetričnih otoka supkutanog i/ili submukoznog tkiva, različitih lokalizacija i trajanja, ili ponavljajućim napadajima abdominalnih bolova. Također angioedemi koji se javljaju bez pridružene urtikarije, a standardno liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije učinkovito, upućuju na moguću dijagnozu HAE. Takvu djecu potrebno je uputiti alergologu – imunologu koji će učiniti potrebnu dijagnostiku. Svim bolesnicima u kojih postoji sumnja na HAE potrebno je odrediti razinu i aktivnost C1-INH te razinu C4 u krvi. U bolesnika koji imaju pozitivan test preporučuje se ponoviti pretragu radi potvrde dijagnoze HAE. Testirati treba sve potomke roditelja koji boluje od HAE, a s obzirom na moguću lažno pozitivnan nalaz u djece dobi <1 godine, test je potrebno ponoviti nakon prve godine života. U nejasnim slučajevima, s poznatom dijagnozom HAE-1/2 u obitelji i suspektnim simptomima u djeteta, a negativnim biokemijskim nalazima, preporučuje se genetičko testiranje.

LITERATURA

- Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M i sur. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2.
- Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V i sur. Misdiagnosis trend in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):394–8.
- Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71:1203–9.
- Can PK, Degi Rmentepi EN, Etikan P, Kiziltaş K, Gelincik A, Demir S i sur. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554.
- Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of Bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:40–9.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K i sur. HAWK under the patronage of EAACI. Classification, di-

- agnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16. doi: 10.1111/all.123.
7. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:373–8.
 8. Kaplan AP, Graeves MW. Angioedema. *Am J Acad Dermatol*. 2005;53:373–88.
 9. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *WAO J*. 2022;15:100627. doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100627.
 10. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D i sur. SERPING1 mutation update: mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;41:38–57.
 11. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
 12. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):906–10. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.010.
 13. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A i sur. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*. 2006;79(6):1098–104. doi: 10.1086/509899.
 14. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffitti C, Maggioni L, Caccia S i sur. Diagnosis, course and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1307–13.
 15. 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.
 16. De Maat S, Joseph K, Maas C, Kaplan AP. Blood clotting nad the pathogenesis of types I and II hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60:348–56.
 17. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *J Thromb Haemostasis*. 2018;16:1674–85.
 18. Maas C, Lopez-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol Immunol*. 2019;112:378–86.
 19. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
 20. Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S i sur. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(3):305–15. doi: 10.1007/s12016-021-08835-8.
 21. Jones D, Zafra H, Anderson J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease on Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *J Asthma Allergy*. 2023;16:447–60.
 22. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K i sur. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema. Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
 23. Lumry WR, Settignano RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):8–13.
 24. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:19–26.
 25. Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. *Indian J Pediatr*. 2007;74:83–4.
 26. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229–35.
 27. Christiansen SC, Davus DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935–42.
 28. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: a case report of 2 newborns. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152411.
 29. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M i sur. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2017;72(2):300–13.
 30. Csuka D, Kelemen Z, Czaller I, Molnar K, Füst G, Varga L i sur. Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease is it worth the effort? *Aur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):238–44.
 31. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):213–4.
 32. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77:1961–90.
 33. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;106(6):3–7.
 34. Buttgerit T, Maurer M. Classification and pathophysiology of angioedema. *Hautartz*. 2019;70(2):84–91.
 35. Craig TJ, Wasserman RL, Lewy RJ, Bewta AK, Schneider L, Pacher F i sur. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*. 2010;30(6):823–9.
 36. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739–52.
 37. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D i sur. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562–8.
 38. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P i sur. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575.
 39. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BI i sur. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–21.
 40. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygören-Pürsün E, Busse P, Jacobs J i sur. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results from the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; DOI: 10.1016/j.jaip.202309.009.
 41. Perković D, Barešić M, Ražov Radas M, Jureković I, Novak S, Anić B i sur. Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema. *Liječn Vjesn*. 2022;144:411–5.
 42. Takeda. Pharmaceuticals. Sažetak opisa svojstava lijeka Takhzyro. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>.
 43. Orladeyo Medicine Overview. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>.