

# Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy u dzieci (rejestr warszawski)

## Hereditary angioedema (HAE) in children (Warsaw register)

EWA NOWICKA<sup>1</sup>, EWA NAJBERG<sup>1</sup>, HANNA GREGOREK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii, Poradnia Alergologiczna, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

<sup>2</sup> Zakład Mikrobiologii Klinicznej i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczącą się w sposób dominujący autosomalny. Charakteryzuje się nawracającymi epizodami obrzęków, potencjalnie zagrażających życiu. Przyczyną choroby jest mutacja genu C1 inh, która prowadzi do dysfunkcji inhibitora C1-esterazy (C1-Inh).

**Cel pracy.** Celem pracy była analiza kliniczna i immunologiczna grupy chorych, u których wrodzony obrzęk naczynioruchowy rozpoznano w okresie dziecięcym.

**Materiał i metody.** W Poradni Alergologicznej IP-CZD zarejestrowano 15 dzieci w wieku 7-18 lat (mediana –14,2), w tym 9 dziewczynek i 6 chłopców. Podejrzanie HAE postawiono na podstawie wywiadu rodzinnego oraz typowego obrazu klinicznego. Rozpoznanie potwierdzono na podstawie wyników badania następujących parametrów układu dopełniacza: (1) stężenia składnika C4 dopełniacza; (2) stężenia C1-Inh; (3) aktywności C1-Inh.

**Wyniki.** Najczęstszą lokalizacją obrzęków była tkanka podskórna kończyn, tułowia, szyi, twarzy oraz tkanka podśluzówkowa przewodu pokarmowego (ból brzucha). Ostre, nawracające duszności krtańowe stwierdzono u jednej dziewczynki, a u 3 dzieci przemijające, krótkotrwałe obrzęki mózgu. U jednego dziecka nie obserwowano dotychczas objawów klinicznych. Na podstawie stężenia C1-Inh i jego aktywności, u 13 dzieci rozpoznano typ I, a dwojga typ II HAE. U żadnego dziecka nie stosowano stałego, przewlekłego leczenia profilaktycznego. Kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy (EACA) podawano okresowo u 2 dzieci. Przy pojawianiu się obrzęków stosowano kwas traneksamowy (Exacyl) lub koncentrat inhibitora C1-esterazy (w ostrych obrzękach krtani i twarzy).

**Wnioski.** W rodzinach obciążonych dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym należy wykonywać badania układu dopełniacza u wszystkich członków rodziny, również u dzieci. Wczesne rozpoznanie HAE może wpłynąć na przebieg choroby i poprawę rokowania u tych chorych.

**Słowa kluczowe:** dzieci, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, leczenie, objawy kliniczne

### Summary

**Introduction.** Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant disease characterized by recurrent episodes of potentially life-threatening angioedema. The disease is caused by mutations in the C1 inh gene, leading to dysfunction of the C1-esterase inhibitor (C1-Inh).

**Aim of the study.** The study objective was the analysis of clinical symptoms and immunological data in children with HAE recognized during childhood.

**Material and methods.** In the Department of Allergology, Children's Memorial Health Institute, 15 children (9 girls and 6 boys) aged 7-18 years (median 14.2) were registered. The diagnosis of HAE was established by personal questionnaire, family history, clinical examination and complement measurements (serum concentrations of C4 and C1-Inh, and C1-Inh function).

**Results.** The most frequent clinical manifestations of HAE were recurrent subcutaneous edemas of extremities, face, neck and edemas of gastrointestinal tract mucosa (abdominal pain attacks). Serious laryngeal episodes were observed in one girl and transient edemas of the brain in 3 patients, while one child remained asymptomatic during the time of observation. Based on the combination of total protein and functional C1-inh levels, 13 children were classified as type I and 2 children as type II HAE. Nobody received chronic long-term prophylaxis. 2 children have been treated periodically with EACA. High doses of tranexamic acid or C1-inh concentrate were used in acute serious episodes.

**Conclusions.** There are indications for complement diagnostic tests in all members of families with history of hereditary angioedema. Early diagnosis is very important for the course and prognosis of this disorder.

**Key words:** children, HAE, treatment, clinical symptoms

## Wstęp

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest rzadko występującą chorobą (średnio 1:10000 do 1:50000 całej populacji), należąca do grupy pierwotnych niedoborów odporności [1,2,3]. Pod względem klinicznym charakteryzuje się występowaniem samoograniczających się, nawracających, ostrych, niealergiczyń obrzęków twarzy, szyi, tułowia, kończyn górnych i dolnych oraz krtani i przewodu pokarmowego [4,5]. Choroba spowodowana jest heterozygotycznymi mutacjami genu inhibitora C1 esteraazy (C1 inh), takimi jak mutacje punktowe, delecje, częściowe duplikacje [2], dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący [1], chociaż sporadyczne mutacje obserwowane są u 25% chorych. Dotychczas znaleziono ponad 100 różnych mutacji [6,7]. Defekt immunologiczny prowadzi do zaburzeń układu fibrynolitycznego, hemostatycznego i kininowego [8,9]. Najważniejszym mediatorem przy powstawaniu obrzęków jest bradykinina, które powoduje rozkurczenie mięśni gładkich, zwiększenie przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych i obkurczenie komórek śródbłonna [10]. Obecnie wyróżnia się dwa podstawowe typy HAE: typ I, w którym obniżone jest stężenie C1 inhibitora oraz typ II, w którym stężenie białka jest prawidłowe lub podwyższone, natomiast obniżona jest jego aktywność. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zwykle rozpoznawany jest w wieku dorosłym, znacznie rzadziej u dzieci. [2,11,12].

W artykule opublikowanym w 2005 roku [13] przedstawiono objawy kliniczne oraz badania diagnostyczne chorych z HAE zarejestrowanych w Poradni Alergologicznej IP-CZD.

Celem obecnej pracy była analiza kliniczna i immunologiczna oraz leczenie chorych, u których wrodzony obrzęk naczynioruchowy rozpoznano w okresie dziecięcym (aktualny rejestr warszawski obejmuje pacjentów do 18. roku życia).

## Material i metody

### Pacjenci

W Poradni Alergologicznej IP-CZD zarejestrowano 15 dzieci w wieku 7-18 lat; (mediana –14,2), w tym 9 dziewczynek i 6 chłopców. Podejrzenie HAE postawiono na podstawie wywiadu rodzinnego oraz typowego obrazu klinicznego. Rozpoznanie potwierdzono, wykonując badania układu dopełniacza.

Stężenie składnika C4 dopełniacza i stężenie inhibitora C1 esteraazy oznaczano metodą nefelometryczną przy użyciu aparatu BN ProSpec firmy Siemens, Marburg, Niemcy. Wartości prawidłowe wynosiły odpowiednio: dla C4: 0.15-0.45 g/l; dla C1-Inh: 0.21-0.39 g/l. Oznaczenie aktywności C1-Inh wykonano metodą kolorymetryczną przy użyciu zestawu Technochrom C1-INH kits (Technoclone, GmbH, Wiedeń, Austria). Wartości prawidłowe: 70-130%.

## Wyniki

Tylko u jednego dziecka wywiad rodzinny był ujemny, u pozostałych 14 dzieci stwierdzono HAE u innych człon-

## Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease (incidence ranges from 1:10000 to 1:50000 total population) belonging to the group of primary immunodeficiency diseases (PID) [1,2,3]. Clinically, it is characterized by recurrent attacks of self-limiting, non-allergic edemas of face, neck, trunk, upper and lower extremities and edemas of larynx and gastrointestinal tract [4,5]. HAE is an autosomal dominant disorder caused by mutations in the C1-esterase inhibitor (C1 inh), such as point mutations, deletions or partial duplications [2]. Mutations are occasionally observed in 25% of patients. More than 100 variations of mutations have been detected so far [6,7]. Immune defect leads to disorders in the fibrinolytic, haemostatic and kinin systems [8,9]. The most important mediator in edema development is bradykinin, which causes smooth muscle relaxation, increased permeability of small blood vessels and endothelial cell constriction [10]. There are two basic HAE types: type I, in which the C1 inhibitor concentration is reduced, and type II HAE, in which the protein concentration is normal or increased, but its function is reduced. Hereditary angioedema is usually recognized during adulthood. It is hardly ever recognized during childhood. [2,11,12].

An article published in 2005 [13] presents clinical symptoms and diagnostic studies in HEA patients registered at the Department of Allergology, Children's Memorial Health Institute.

The aim of the present study was the analysis of clinical symptoms and immunological data, as well as treatment of children with HAE recognized during childhood (current Warsaw register includes patients below 18 years old).

## Material and methods

### Subjects

In the Department of Allergology, Children's Memorial Health Institute, 15 children (9 girls and 6 boys) aged 7-18 years (median 14.2) were registered. The diagnosis of HAE was established by family history and typical clinical examination. The diagnosis was confirmed by complement measurements.

Serum concentrations of C4 and C1-Inh were established by nephelometry with the use of a Siemens BN ProSpec Nephelometer (Marburg, Germany). Normal values were 0.15-0.45 g/l for C4 and 0.21-0.39 g/l for C1-Inh. C1-Inh function was determined by a colorimetric method with the use of Technochrom C1-INH kits (Technoclone, GmbH, Vienna, Austria). Normal values: 70-130%.

## Results

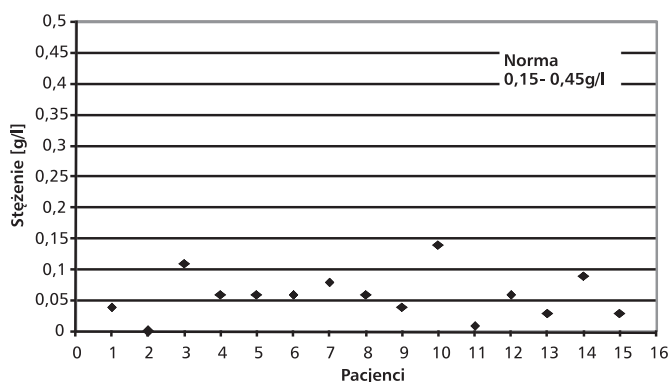
Only 1 child had a negative family history, while the remaining 14 children had family members suffering from

ków rodziny. Najczęstszą lokalizacją obrzęków była tkanka podśluzówkowa przewodu pokarmowego z bólami brzucha oraz obrzęki podskórne kończyn, tułowia, twarzy i szyi. U 3 dzieci obserwowano przemijające, krótkotrwałe obrzęki mózgu potwierdzone badaniem EEG ( w jednym przypadku również CT głowy). Ostre, nawracające duszności krtaniowe stwierdzono u jednej dziewczynki. Epizody obrzękowe rzadko występowały samoistnie, zwykle poprzedzane były zakażeniem lub urazem fizycznym, rzadziej negatywnymi emocjami. U 12 dzieci objawy kliniczne były dość łagodne, a epizody obrzękowe występowały średnio 3-4 razy w roku. Dwoje dzieci miało cięższy przebieg choroby; objawy obserwowano 1-3 razy w miesiącu. U jednego dziecka nie obserwowano dotychczas żadnych objawów klinicznych. Lokalizacje obrzęków przedstawiono w tabeli I.

Tabela 1. Lokalizacja obrzęków u dzieci z HAE

Objawy	Liczba chorych: 15
Obrzęki kończyn	8
Obrzęki twarzy i szyi	6
Obrzęki tułowia	2
Obrzęki przewodu pokarmowego	14
Obrzęki krtani	1
Obrzęki mózgu	3
Przebieg bezobjawowy	1

Niskie stężenie C1-Inh stwierdzono u 13 dzieci, natomiast niskie stężenie C4 i obniżoną aktywność C1-Inh wykazano u wszystkich badanych dzieci. Na podstawie uzyskanych wyników badań immunologicznych 13 dzieci sklasyfikowano jako typ I, a dwoje dzieci jako typ II HAE. Wyniki badań układu dopełniacza przedstawiono na rycinach 1, 2, 3.



Ryc 1. Stężenie C4 dopełniacza

HAE. The most frequent manifestations of HAE were edemas of the gastrointestinal tract mucosa with abdominal pain attacks and subcutaneous edemas of the extremities, trunk, face and neck. 3 children had transient edemas of the brain confirmed by EEG (and one patient by head CT). Serious laryngeal episodes were observed in one girl. Edemic episodes rarely occurred spontaneously; instead, they were usually preceded by infection, physical injury and in rare cases by negative emotions. Clinical symptoms were quite mild in 12 patients, whose edemic episodes occurred 3-4 times a year on average. 2 children had more serious symptoms, observed 1-3 times a month. One child remained asymptomatic during the time of observation. Location of the edema is shown in table I.

Table 1. Location of edema in HAE children

Symptoms	Number of patients: 15
Edemas of extremities	8
Edemas of face and neck	6
Edemas of trunk	2
Edemas of the gastrointestinal tract	14
Edemas of larynx	1
Edemas of brain	3
No symptoms	1

Low C1-Inh levels were observed in 13 children, whereas low C4 levels and lowered C1-Inh functions were reported in all the examined children. Based on the obtained immunological results, 13 children were classified as type I and 2 children as type II HAE. Results of complement diagnostic tests are shown in Figures 1, 2 and 3.

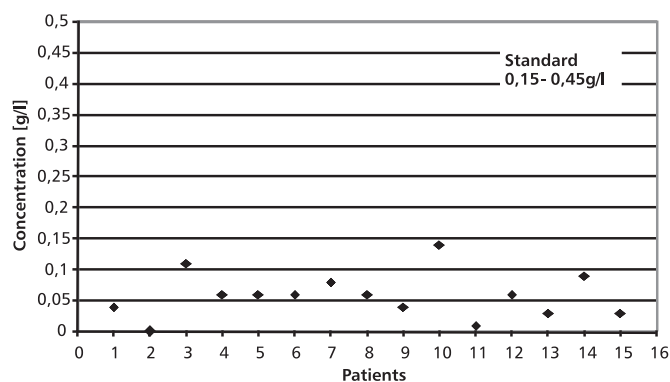
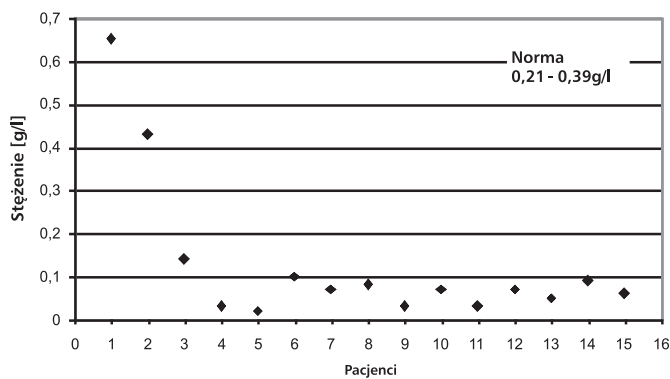
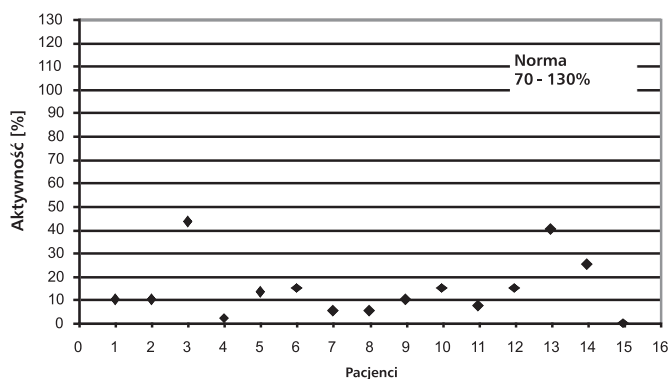


Fig. 1. C4 complement concentration



Ryc. 2. Stężenie C1 inhibitora



Ryc. 3. Aktywność C1 inhibitora

U żadnego dziecka nie stosowano stałego, przewlekłego leczenia profilaktycznego. Dwoje dzieci otrzymywało okresowo (przez 2-3 miesiące) kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy (EACA) w dawce 2-6 g/dobę. Przy pojawianiu się obrzęków u 9 dzieci stosowano kwas traneksamowy (Exacyl)-500-1000 mg/dobę przez 1-3 dni. Koncentrat inhibitora C1-esterazy (Berinert P – 500 U) podawano w ostrych obrzękach krtani i twarzy (3x u tego samego dziecka). U 5 dzieci przy pojawianiu się obrzęków nie stosowano żadnego leczenia, ponieważ dotychczasowe objawy były łagodne, krótkotrwałe i samoistnie przemijające. U wszystkich chorych prowadzono stałą edukację indywidualną i rodzinną (2-3 razy w roku).

## Dyskusja

Podejrzanie HAE stawiane jest na podstawie wywiadu rodzinnego oraz charakterystycznego obrazu klinicznego (obrzęki tkanki podskórnej i podśluzówkowej). Istnienie podobnych przypadków w rodzinie zmusza do dalszych badań diagnostycznych, choć w tej samej rodzinie mogą występować objawy kliniczne o różnym nasileniu i lokalizacji. Obrzęki w przebiegu HAE zwykle narastają powoli, w ciągu 12-36 godzin i ulegają samoograniczeniu. W wieku dziecięcym objawy pojawiają się szybciej niż u dorosłych, zwłaszcza obrzęki przewodu pokarmowego i obrzęki krtani [13,14,15,16]. Objawy czasem występują samoistnie, ale częściej poprzedzone są infekcją, stresem egzaminacyjnym lub kłopotami rodzinnymi. Urazy fizyczne, zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne również często powodują obrzęki [12,13,17]. W naszej grupie chorych zakażenia i urazy były najczęstszym czynnikiem wyzwalającym objawy.

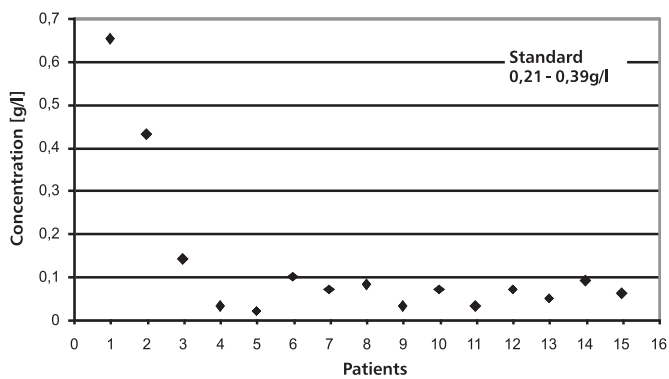


Fig. 2. C1 inhibitor concentration

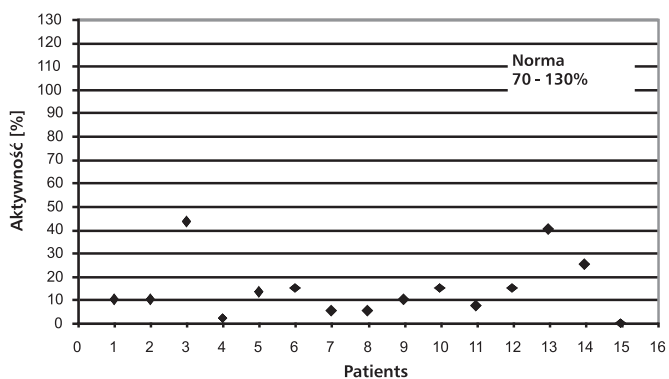


Fig. 3. C1 inhibitor function

Nobody received chronic long-term prophylaxis. 2 children were treated periodically (2-3 months) with E-aminocaproic acid (EACA) at the dose of 2-6 g/day. In 9 children, edemic episodes were treated with tranexamic acid (Exacyl) at the dose of 500-1000 mg/day for 1-3 days. High doses of C1-inh concentrate (Berinert P – 500 U) were used in acute episodes of laryngeal and facial edemas (3 times in one child). Edemas were not treated in 5 children since the symptoms were mild, temporary and they regressed spontaneously. All the patients were regularly taking part in individual and family education programs (2-3 times a year).

## Discussion

The diagnosis of HAE is established by family history and a typical clinical picture (subcutaneous and submucosal edemas). Similar cases occurring in one family give a good reason for further diagnostic studies, although intensity and location of clinical symptoms may vary between the members of the family. In the course of HAE, edemas develop slowly (usually taking 12-36 hours) and they are self-limiting. In children, symptoms develop faster than in adults, especially with regard to edemas of the gastrointestinal tract and larynx [13,14,15,16]. Symptoms may occur spontaneously, but more often they are preceded by infection, examination stress or family troubles. Physical injuries and surgical or stomatological interventions may also result in edemas [12,13,17]. Infections and injuries were the most common factors inducing edemic symptoms in our group of patients.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy często rozpoznawany jest w wieku dorosłym. Nielsen [11] opisał pierwsze objawy HAE już w okresie niemowlęcym. Nawracające obrzęki u małych dzieci opisywali również inni autorzy [12,18]. Niektórzy sugerowali, że u 40% chorych pierwsze niewielkie obrzęki mogą wystąpić już przed 5, a u 50-75% chorych przed 15 rokiem życia, choć właściwe rozpoznanie zwykle stawiane jest znacznie później [19,20]. Epizody obrzękowe u dzieci zwykle nie są tak częste i ciężkie jak u dorosłych. Czasem opisywane są ostre objawy brzuszne oraz groźne obrzęki krtani [16,18,20]. Dlatego w rodzinach obciążonych HAE dzieci należy badać jak najwcześniej. Wskazane jest poradnictwo genetyczne wszystkich krewnych [21]. W naszej grupie chorych u 2 dzieci obserwowano częste, ostre epizody obrzękowe, u 13 pozostałych dzieci dotychczasowy przebieg kliniczny był łagodny (obrzęki tkanki podskórnej, lekkie obrzęki w przewodzie pokarmowym). U 3 dzieci obrzękom podskórnym towarzyszyły krótkotrwałe obrzęki mózgu, ustępujące samoistnie, bez dodatkowego leczenia.

Przy podejrzeniu HAE rozpoznanie należy potwierdzić, wykonując badania układu dopełniacza. Wczesna kompleksowa diagnostyka i właściwe postępowanie terapeutyczne są niezwykle ważne dla przebiegu choroby i standardu życia pacjentów. Jest to szczególnie istotne, gdy pojawiają się ostre objawy kliniczne, niebezpieczne dla życia [22,23]. Rozpoznanie HAE może być trudne i opóźnione, szczególnie wtedy, gdy objawy dotyczą tylko narządów wewnętrznych. Obrzęki jelit mogą powodować bóle brzucha, wymioty, biegunki – objawy tak często obserwowane u dzieci z różnych powodów. Przy podejrzeniu HAE pomocne może być badanie USG brzucha, które ujawnia zmianę obrzękową i obecność płynu w jamie brzusznej. Decydujące znaczenie mają badania inhibitora składnika C1 dopełniacza. Również ważne jest oznaczanie składnika C4 dopełniacza, którego niskie stężenie w surowicy krwi jest dobrym testem przesiewowym rozpoznawania HAE [24,25]. Należy podkreślić, że interpretacja wyników badań immunologicznych u dzieci jest szczególnie trudna ze względu na dużą ich zmienność w okresie rozwojowym. Jeżeli w 1 roku życia stężenie i aktywność C1-Inh wynoszą poniżej 30% wartości prawidłowych dla dorosłych, to wyniki te potwierdzają rozpoznanie HAE. Z drugiej strony, w tym wczesnym okresie nie można wykluczyć choroby nawet przy prawidłowych wynikach układu dopełniacza [1]. Typowe objawy kliniczne są wskazaniem do powtórzenia badań w okresie późniejszym.

U chorych z HAE ważna jest odpowiednia edukacja. Dokładne informacje i porady, dotyczące działania niekorzystnych czynników środowiskowych (urazy, hormonalne leki antykoncepcyjne, zakażenia) mogą wpłynąć na przebieg schorzenia. W grupie naszych chorych prowadzono systematyczną edukację rodzinną. W czasie spotkań wyjaśniano na czym polega choroba, jakie mogą być objawy kliniczne i jakie zagrożenia. Omawiano szeroko działania profilaktyczne i terapeutyczne. Udzielano porad przy wyborze szkoły i zawodu. Zaopatrzone dzieci w legitymacje, zawierające informacje o chorobie i proponowanych

Hereditary angioedema is usually recognized during adulthood. However, the first HAE symptoms were observed in infancy by Nielsen [11]. Recurrent edemas in young children have also been described by other authors [12,18]; some of them have suggested that 40% of patients may have their first edemas even before the age of 5 years and 50-75% before 15. Nevertheless, the actual diagnosis is usually made much later in life [19,20]. Edemic episodes are usually less frequent and milder in children than in adults. Acute abdominal symptoms and serious laryngeal edemas have sometimes been reported [16,18,20]. Therefore, children from families with a history of HAE should be examined as early as possible. Genetic counseling is also recommended for all family members [21]. In our group of patients, 2 children had frequent and acute edemic episodes, whereas the remaining 13 children had mild clinical symptoms (subcutaneous edemas or mild edemas of the gastrointestinal tract). In 3 children, subcutaneous edemas were accompanied by temporary edemas of the brain that regressed spontaneously, with no additional treatment.

The HAE diagnosis should be confirmed by complement measurements. Exact, early diagnosis and the correct therapy are necessary to control the disease and improve the patients' quality of life. It is especially important when acute and life-threatening symptoms appear [22,23]. Recognition of HAE may be difficult and delayed, especially if symptoms occur only in the internal organs. Intestinal edemas may cause abdominal pain, vomiting and diarrhea-type symptoms often associated with other childhood diseases. When HAE is suspected, it may be helpful to perform abdominal echography to reveal edemic changes and the presence of fluid in the abdominal cavity. Measurements of the complement C1 inhibitor are decisive here. The measurement of C4 complement is also important, since low serum concentration is a good screening test for HAE recognition [24,25]. It must be emphasized that it is especially difficult to interpret the immunological results of children, since they undergo vast changes resulting from the child's development. C1-Inh levels and functions below 30% of normal values for adults are the confirmation of HAE, when reported in the first year of life. On the other hand, the disease cannot be excluded in this life period even with normal complement results [1]. Typical clinical symptoms are an indication for further examinations at a later period.

It is very important to educate HAE patients. Precise information and advice on the influence of unfavorable environmental factors (injuries, hormonal contraceptives, and infections) may affect the course of the disease. Our group of patients regularly took part in family education. The disease characteristics, clinical symptoms and threats were explained to the patients. Prevention and therapeutic measures were extensively discussed. School and career counseling was also performed. The children were provided with identity cards containing information about the diseases and suggested methods



metodach postępowania leczniczego. Spokojna edukacja zmniejszała stresy i negatywne emocje.

Leczenie profilaktyczne HAE zależy od natężenia objawów klinicznych i umiejscowienia obrzęków. Kwalifikowanie chorych dzieci do przewlekłej terapii powinno być szczególnie ostrożne [23,26]. Sporadyczne obrzęki, zwłaszcza podskórne nie są wskazaniem do leczenia prewencyjnego. Leki profilaktyczne powinny być zastosowane u chorych z ostrymi obrzękami krtani i nawracającymi objawami ostrego brzucha. Farkas i wsp. [27,28] przedstawili doświadczenia z podawaniem danazolu u 26 dzieci w wieku 2,6-15 lat w dawce początkowej 100-200mg/dobę, którą potem zredukowano. Tolerancja leku była zupełnie dobra. Nie obserwowano poważnych objawów ubocznych, jedynie u dziewczynek stwierdzano niewielkie zaburzenia cyklu miesięczkowego. Jednak u dzieci w okresie wzrastania, ze względu na możliwe objawy uboczne pochodne androgenów zalecane są rzadko. Profilaktycznie lepiej stosować preparaty antyfibrynolityczne: EACA 2-6 g/dobę lub kwas traneksamowy 10 mg/kg/dobę [1,13]. Leki te poprzez hamowanie konwersji plazminogenu w plazminę ograniczają zużycie C1-inhibitora. Preparaty te są zwykle dobrze tolerowane i bezpieczne u dzieci [20,29]. W naszej grupie, u żadnego dziecka nie stosowano stałego, przewlekłego leczenia profilaktycznego. Dwoje dzieci otrzymywało okresowo (2-3 miesiące) kwas  $\epsilon$ -aminokaproonowy

W ostrych obrzękach krtani zdecydowanie najlepiej zastosować koncentratu C1 dopełniacza (Berinert P) w dawce 500-1000U. Preparat ten jest skuteczny i dobrze tolerowany u dorosłych i u dzieci (16, 30, 31, 32). Posiadanie własnego leku i możliwość jego użycia w ostrym epizodzie obrzękowym poprawia poczucie bezpieczeństwa chorych i daje pewien komfort psychiczny.

## Wnioski

W rodzinach obciążonych dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym należy wykonywać badania układu dopełniacza u wszystkich członków rodziny, również u dzieci. Wczesne rozpoznanie HAE może wpłynąć na przebieg choroby i poprawę rokowania.

## Piśmiennictwo

1. Gompels MM., Lock RJ., Abinum M, Bethune CA., Davis G. i wsp. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin. Exp. Immunol. 2005; 139: 379-394.
2. Zuraw BL., Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 541-546.
3. Jaworska H., Gregorek H., Madaliński K. Obrzęk naczynioruchowy zależny od defektu syntezy C1-inhibitora. Przegląd Lekarski 2000; 57L 483-488.
4. Madaliński K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Lekarz Rodzinny 2001; 9: 26-29.
5. Nzeako UC., Frigas E., Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review of clinicians. Arch. Int. Med. 2001; 161: 2417-2429.
6. Pappalardo E., Cicardi M., Duponchel C. i wsp. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. J. Allergy Clin. Immunology 2000; 106: 1147-1154.
7. Tosi M. Molecular genetics of C1-inhibitor. Immunobiology 1998; 199: 358-365.
8. Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. Transfus. Apher. Sci. 2003; 29: 195-203.
9. Ciebiada A., Kowalski M.: Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza. Alergia Astma Immunol. 2000; 5: 43-49.
10. Bas M., Adams V., Suvorova T i wsp. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy 2007; 62: 842-856.
11. Nielsen EW., Johansen HT., Holt J., Mollnes TE. C1-inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. Pediatr. Res. 1994; 35: 184-187.
12. Frank MM., Gelfand JA., Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann. Int. Med. 1976; 84: 586-593.

of treatment. Careful education reduced stress and negative emotions.

Preventive treatment for HAE depends on symptom intensity and edema location. Qualifying children for long-term treatment should be carefully considered [23,26]. Occasional edemas, especially subcutaneous, are not an indication for preventive treatment; preventive agents should be administered to patients with acute laryngeal edemas and recurrent symptoms of acute abdominal pain. Farkas et al [27,28] experimented on administration of danazol in 26 children aged 2.6-15 years at an initial dose of 100-200mg/day, which was subsequently reduced. The drug was very well tolerated. No serious side effects were observed, except for slight menstrual cycle disturbances in female patients. However, androgen derivatives are rarely recommended in children due to possible side effects. It is better to use antifibrinolytic preparations for prevention. EACA 2-6 g/day or tranexamic acid 10 mg/kg/day [1,13]. These preparations limit the use of C1 inhibitor, due to the fact that they inhibit conversion of plasminogen to plasmin. They are usually safe and well-tolerated by children [20,29]. Nobody received chronic long-term prophylaxis in our group. 2 children were treated periodically (for 2-3 months) with E-aminocaproic acid.

In acute laryngeal edemas, it is much better to use complement C1 concentrate (Berinert P) at a dose of 500-1000U. This preparation is efficient and well-tolerated by adults and children (16, 30, 31, 32). Having one's own medication ready to be used in acute edemic episodes gives the patient a sense of security and mental comfort.

## Conclusions

There are indications for complement diagnostic tests for all members of families with a history of hereditary angioedema. Early diagnosis is very important for the course and prognosis of this disorder.

13. Nowicka E., Najberg E., Madaliński K., Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunol.* 2005; 10: 27-31.
14. Bork K., Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus.Apher.Sci.* 2003; 29: 235-238.
15. Madaliński K., Obtulowicz K. Management of complement C1 inhibitor deficiency. *Alergia Astma Immunol.* 2000; 5: 235-236.
16. Bork K., Hardt J., Schicketanz KH. i wsp. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Arch.Int.Med.* 2003; 163: 1229-1235.
17. Ciebiada A., Kubicka M., Kowalski M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – opis dwóch rodzin z oceną leczenia danazolem. *Alergia Astma Immunol.* 1999; 4: 30-36.
18. Donaldson V.H., Rosen F.S. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; 37: 1017-1027.
19. Agostoni A., Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-215.
20. Gwynn C.M. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch. Dis. Child.* 1974; 49: 636-640.
21. Katelaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny* 2005; 3: 13-17.
22. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus.Apher.Sci.* 2003; 29: 239-245.
23. Obtulowicz K. Obrzęk naczynioruchowy-trudny problem kliniczny. *Alergia Astma Immunol.* 2006; 11 (supl. 1): 166-171.
24. Bowen T., Hebert J., Ritchie B. i wsp. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach, *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 205-214.
25. Gompels MM., Lock RJ., Morgan JE., Osborne J. i wsp. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 145-147.
26. Cicardi M., Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema, *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 221-227.
27. Farkas H., Harmat G., Fust G., Varga L., Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13: 153-161.
28. Farkas H., Harmat G., Gyeney L, Fust G., Varga L. Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children n. *Lancet* 1999; 352: 1031-1032.
29. Nowicka E., Najberg E., Gregorek H. Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis 39 pacjentów. *Alergia Astma Immunol.* 2007; 12: 200-209.
30. Bork K., Barnstedt SE.: Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch. Int. Med.* 2001; 161: 714-718.
31. Waytes AT., Rosen FS., Frank MM.: Treatment of hereditary angioedema with vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1630-1634.
32. Visentin DE., Yang W., Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 457-461.