

Angioedema hereditário – Caracterização de uma população pediátrica

Hereditary angioedema – Characterization of a paediatric population

Data de receção / Received in: 30/12/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 09/01/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (2): 157-174

Miguel Paiva¹, Ângela Gaspar¹, Virgínia Loureiro², Paula Leiria-Pinto¹

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

² Serviço de Patologia Clínica / *Clinical Pathology Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossómica dominante que resulta da deficiência, quantitativa ou funcional, do inibidor da CI esterase (CI-INH). A doença manifesta-se, com frequência, durante a infância sob a forma de crises recorrentes de angioedema, podendo ser potencialmente fatal. **Objectivo:** Aprofundar o conhecimento sobre esta patologia em idade pediátrica. **Métodos:** Foram incluídos os doentes pediátricos seguidos no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia por AEH. Foi aplicado um questionário preenchido pelo médico, complementado pela consulta do processo clínico. **Resultados:** Foram incluídos 9 doentes com média etária de 11,1 anos, com predomínio do sexo feminino (7:2). A idade média do início dos sintomas foi de 6,3 anos e a do diagnóstico de AEH de 8,4 anos. Todos os doentes tiveram episódios cutâneos de angioedema, 7 tiveram manifestações gastrointestinais e 2 apresentaram episódio de edema da glote precedendo o diagnóstico. Os traumatismos e/ou infecções foram desencadeantes de crises em 7 doentes. Cinco doentes (2 famílias) apresentavam AEH do tipo 2 e 4 AEH do tipo 1. A doença foi transmitida pelo pai em 5 doentes, 3 têm herança materna e 1 corresponde a caso esporádico. Cinco doentes fazem tratamento profiláctico diário com antifibrinolítico (ácido tranexâmico, 0,5-1 g/dia), sem reacções adversas. Três doentes efectuaram profilaxia de curta duração com androgénio modificado, com eficácia. Duas doentes realizaram profilaxia com concentrado de CI-INH em três ocasiões. O concentrado de CI-INH foi eficaz no tratamento de 5 crises graves. **Conclusões:** Embora associado a morbilidade significativa, constatou-se atraso na orientação a consulta

diferenciada e consequente diagnóstico e terapêutica adequada. O tratamento a longo prazo com antifibrinolíticos demonstrou ser eficaz e seguro em idade pediátrica. O concentrado de C1-INH constitui a terapêutica de primeira linha, devendo estar disponível para profilaxia, em casos seleccionados, e tratamento das exacerbações graves.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, C1-inibidor, criança, diagnóstico, terapêutica.

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant disease that results from the quantitative or functional deficiency of C1-esterase inhibitor (C1-INH). Clinical manifestations often begin in childhood, characterized as recurrent episodes of angioedema that may be potentially life threatening. **Aim:** To increase the knowledge about this pathology in childhood. **Methods:** We included all paediatric patients with HAE followed in our Immunoallergology Department. A physician-filled questionnaire was complemented with data from each clinical chart. **Results:** Nine children with HAE were included in the study. Their mean age was 11.1 years, with predominance of the female gender (7:2). The mean age at onset of symptoms was 6.3 years and 8.4 years at HAE diagnosis. All patients experienced cutaneous episodes of angioedema, seven had gastrointestinal manifestations and two patients had laryngeal oedema preceding the diagnosis. Trauma and/or infection were identified as precipitating factors in seven patients. Five children (from 2 families) had type 2 HAE (low C1-INH function with normal protein) and four had type 1 HAE (low C1-INH protein). The disease was transmitted by the father in five children and by the mother in three; one girl corresponds to a sporadic case. Five children are under long-term prophylaxis with antifibrinolytic agents (tranexamic acid 0.5-1 g/day), without adverse reactions. Three children underwent successful short-term prophylaxis with attenuated androgen. Two patients received prophylaxis with C1-INH concentrate on 3 occasions. C1-INH concentrate was highly effective in the treatment of 5 severe attacks. **Conclusions:** Although associated to significant morbidity, there was a delay in referral to a specialist and consequent delay in HAE diagnosis and adequate therapy. Long-term treatment with antifibrinolytic agents demonstrated to be effective and safe in childhood. C1-INH concentrate is the first line therapy and should always be available for prophylaxis, in selected cases, and for the treatment of severe exacerbations.

Key-words: C1-inhibitor, children, diagnosis, hereditary angioedema, therapy.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de um caso de edema angioneurótico associado a herança familiar foi realizada por Sir William Osler em 1888¹. Foram necessários 75 anos para que Donaldson e Evans, em 1963, identificassem o defeito proteico na génese do angioedema hereditário (AEH)². O AEH é uma doença autossómica dominante que

INTRODUCTION

The first description of a case of angioneurotic oedema associated to family inheritance was written by Sir William Osler, in 1888¹. It took 75 years for Donaldson and Evans to map the protein defect in the genesis of hereditary angioedema (HAE), in 1963². This is a dominant au-

resulta de uma deficiência, quantitativa ou funcional, do inibidor da C1 esterase (C1-INH). O C1-INH é uma proteína inibidora do soro da família das serpinas que, para além de intervir na regulação da activação da via clássica do complemento, desempenha um papel importante na regulação dos sistemas de coagulação, fibrinolítico e de contacto. A sua actividade na regulação deste último produz-se pela inibição da calicreína activada. No défice de C1-INH, o aumento da actividade da calicreína conduz à elevação dos níveis de cininas, em particular da bradicinina, que condiciona vasodilatação e aumento significativo da permeabilidade vascular, resultando no aparecimento dos episódios de angioedema³.

O AEH tem uma prevalência estimada de 1:10 000 a 1:50 000 na população geral e uma distribuição equitativa por género e raça⁴. Em 25% dos doentes não existe história familiar de AEH, correspondendo a mutações espontâneas do gene localizado no cromossoma 11 (11q12-q13.1)⁵. Classicamente são descritos dois tipos de AEH. O AEH do tipo 1 resulta de um défice quantitativo do C1-INH e representa 85% dos casos de AEH. O AEH do tipo 2 é provocado por um défice qualitativo do C1-INH (diminuição da função) e afecta cerca de 15% dos doentes com AEH por défice do C1-INH⁴. Mais recentemente, foi descrito por Bork um terceiro tipo de AEH que predomina no sexo feminino; a apresentação clínica tem início na idade adulta e não se associa a alterações dos níveis ou função do C1-INH⁶.

Do ponto de vista clínico, o AEH caracteriza-se por crises recorrentes de edema da derme e tecido subcutâneo, sem urticária ou prurido associados. Os episódios de edema podem afectar qualquer parte do corpo, incluindo as extremidades, a face, a língua, o tronco e os genitais. O envolvimento da laringe, apesar de menos frequente, constitui a expressão clínica mais grave do AEH, sendo potencialmente fatal^{7,8}. O edema da parede intestinal origina quadros de dor abdominal grave e vômitos que simulam, não raramente, um episódio de abdómen agudo. Na realidade estão descritos vários casos de doentes com crises abdominais de AEH submetidos a laparotomias exploradoras^{7,9}. Os episódios de angioedema desenvolvem-se habitualmente de for-

tosomal disease, that results from a quantitative or functional disorder of the serum inhibitor of C1 esterase (C1-INH), a serine protease inhibitor (serpin) whose main role is the inhibition of the complement system. It also plays a weighty role in inhibiting proteases of the coagulation, fibrinolytic and kinin pathways. Its role in regulating the latter pathway is via inhibition of activated kallikrein. Impairment of C1-INH increases kallikrein activation, leading to increased kinin levels, especially bradykinin. This conditions vasodilatation and significantly increases vascular permeability, which leads to the onset of angioedema episodes³.

There is an estimated prevalence of HAE of 1:10000 to 1:50000 births, with an even gender and race spread⁴. Twenty-five per cent of patients do not have a family history of HAE, corresponding to spontaneous genetic mutations of the gene located on chromosome 11 (11q12-q13.1)⁵. Two types of HAE are traditionally described: type 1, the result of a quantitative deficit of C1-INH, representing 85% of HAE cases and type 2, caused by a qualitative deficit of C1-INH (decreased function), affecting around 15% of C1-INH-deficient HAE patients⁴. Bork *et al.* recently described a third type of HAE, mainly found in females. Its clinical presentation occurs in adult age and is not associated with abnormalities in C1-INH levels or function⁶.

Clinically speaking, HAE is hallmarked by recurring attacks of swelling of the dermis and subcutaneous tissue, without associated urticaria or pruritus. The angioedema episodes can affect any part of the body, including the extremities, face, tongue, trunk and genitals. Laryngeal involvement is less common, but is the most severe clinical expression of HAE, and is potentially fatal^{7,8}. Oedema of the intestinal wall gives rise to severe abdominal pain and vomiting, that sometimes mimics an acute abdomen episode. There are several descriptions in the literature of patients with abdominal HAE attacks submitted to exploratory laparotomies^{7,9}. Angioedema

ma insidiosa durante as primeiras 24 horas, remetindo de forma lenta ao longo de 48 a 72 horas subsequentes^{10,11}.

O início da clínica de AEH em idade pediátrica é frequente, ocorrendo antes dos 10 anos em cerca de metade dos casos. Os episódios de AEH com envolvimento laríngeo são menos frequentes neste grupo etário, em particular em idade pré-escolar, enquanto o envolvimento gastrointestinal constitui uma apresentação comum, podendo constituir a única manifestação clínica^{12,13}.

OBJECTIVO

O AEH é uma patologia rara e pouco estudada na criança. O objectivo do nosso estudo foi efectuar a caracterização clínica, avaliar a eficácia da terapêutica e efectuar o *follow-up* de um grupo de doentes pediátricos com diagnóstico de AEH, de forma a aprofundar o conhecimento sobre esta patologia em idade pediátrica.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste estudo foram incluídos os doentes pediátricos com diagnóstico de AEH seguidos no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia. Foi preenchido um questionário, pelo médico assistente de Imunoalergologia, que abordou os seguintes parâmetros: antecedentes familiares de AEH; proveniência; idade de início de sintomas; idade de diagnóstico; manifestações clínicas; factores desencadeantes; antecedentes pessoais e familiares de doença alérgica; terapêutica profiláctica a longo prazo; terapêutica profiláctica a curto prazo; terapêutica de crise; evolução clínica (número e gravidade das crises) e sua relação com o tratamento. A informação colhida através do questionário foi complementada pela consulta do processo clínico que permitiu recolher os dados da avaliação laboratorial, que incluíram determinação quantitativa do CI-INH, medição do CI-INH funcional, CHI00, C4 e CIq.

episodes usually develop insidiously over the first 24 hours, remitting slowly over the course of the following 48-72 hours^{10,11}.

Hereditary angioedema often starts in paediatric age, beginning before the age of ten in around half the cases. Episodes with laryngeal involvement are less frequent in children, particularly in pre-school age, but gastrointestinal symptoms are common and can be the only clinical manifestation^{12,13}.

AIM

Hereditary angioedema is a rare and understudied disease in children. We aimed to undertake clinical characterisation, evaluate treatment efficacy and follow-up in a group of paediatric patients diagnosed with HAE, in order to improve the knowledge of this condition in children.

MATERIAL AND METHODS

The study population consisted of paediatric patients diagnosed with HAE followed at our Immunology Department. The allergologist filled in a questionnaire detailing the following patients' parameters: family history of HAE; patient provenance; age at onset of symptoms; age at diagnosis; clinical manifestations; trigger factors; personal and family histories of allergic disease; long-term prophylactic treatment; short-term prophylactic treatment; acute attacks management; clinical evolution (number and severity of attacks) and relationship with treatment. The information gleaned in the questionnaire was complemented by data obtained in the clinical charts, namely regarding laboratory work-up, which included CI-INH antigenic protein measurement, and functional CI-INH, CHI00, C4 and CIq evaluation.

O CHI00 e o CIq foram determinados por imunodifusão radial (Radial Immunodiffusion Kits®, Binding Site, Birmingham, Reino Unido). Foram considerados como valores de referência: CHI00: 488-1150 U_{CHI00}/mL; CIq: 118-224mg/L.

O C4 e a determinação quantitativa do CI-INH foram determinados por nefelometria no nefelómetro Dade Behring BN II® (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, EUA). Foram considerados como valores de referência: fracção C4: 0,1-0,34g/L; CI-INH: 210-390mg/L.

O estudo funcional do CI-INH foi efectuado por ELISA, no sistema automatizado Triturus® (Grifols, Barcelona, Espanha), utilizando o reagente MicroVue CI Inhibitor EIA® (Quidel, San Diego, EUA). A diminuição da função do CI-INH foi considerada significativa quando ≤ 40% do normal. O estudo funcional do CI-INH foi considerado dentro dos parâmetros normais quando ≥ 68% e duvidoso quando entre 41 e 67%.

Quadro 1. Classificação da gravidade da doença (Adaptado de Agostoni e colaboradores)⁴

Gravidade da crise	Pontuação
Crises ligeiras (mal-estar, mas sem alterar actividade diária)	0,5 pontos / 24 horas
Crises moderadas (mal-estar suficiente para reduzir ou alterar actividade diária)	1 ponto / 24 horas
Crises graves (incapacidade de trabalhar ou de realizar actividade diária)	2 pontos / 24 horas
Necessidade de tratamento	
– Tratamento de urgência: conservador, substitutivo (CI-INH)	5 pontos por cada
– Tratamento agressivo de urgência: entubação, traqueostomia	25 pontos por cada
– Profilaxia a longo prazo durante mais de 6 meses	25 pontos
– Profilaxia de duração prolongada durante 3 a 6 meses	12,5 pontos

Pontuação	Classe	Gravidade
>30	1	Grave
21-30	2	Moderada
11-20	3	Ligeira
1-10	4	Mínima
0	5	Assintomática

Nota: Estes parâmetros são determinados no período de um ano. A soma das pontuações define a gravidade da doença referente a esse ano.

The CHI00 and CIq values were measured using radial immunodiffusion (Radial Immunodiffusion Kits®, Binding Site, Birmingham, UK). CHI00: 488-1150 U_{CHI00}/mL and CIq: 118-224mg/L were taken as reference values.

C4 and CI-INH antigenic protein values were measured by nephelometry using the Dade Behring BN II® (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, USA) nephelometer. C4 fraction: 0.1-0.34g/L and CI-INH: 210-390mg/L were taken as reference values.

ELISA was used for the functional CI-INH study via the automated Triturus® (Grifols, Barcelona, Spain) system using the MicroVue CI Inhibitor EIA® (Quidel, San Diego, USA) reagent. A drop in CI-INH function was considered significant when ≤ 40% of normal. The functional CI-INH study was taken as within normal parameters ≥ 68% and questionable when 41- 67%.

Table 1. Classification of disease severity (Adapted from Agostoni et al.)⁴

Attack severity	Score
Mild attacks (discomfort noticed, but no disruption of normal daily activity)	0.5 for each 24 hours
Moderate attacks (discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity)	1 for each 24 hours
Severe attacks (inability to work or perform daily activity)	2 for each 24 hours
Need for treatment	
– Emergency treatment: conservative, substitutive (CI-INH)	5 each
– Emergency treatment: invasive (intubation, tracheotomy)	25 each
– Long-term prophylaxis for more than 6 months	25
– Long-term prophylaxis for 3-6 months	12.5

Score	Class	Severity
>30	1	Severe
21-30	2	Moderate
11-20	3	Mild
1-10	4	Minimal
0	5	Asymptomatic

Note: These parameters are determined over the period of 1 year. The sum of the scores defines the severity of the disease for that year.

A gravidade da doença foi classificada, de acordo com a proposta definida no terceiro *workshop* sobre deficiência do CI-INH, em grave, moderada, ligeira, mínima e assintomática (Quadro 1)⁴.

RESULTADOS

Foram incluídas 9 crianças com diagnóstico clínico e laboratorial de AEH, com uma média etária de 11,1 anos ($\pm 3,7$) e idades compreendidas entre 5 e 16 anos, com um predomínio do sexo feminino (7:2). Relativamente ao local de residência, 5 eram do distrito de Lisboa, 1 de Évora, 2 de Leiria e 1 de Santarém. Em relação à proveniência dos doentes, 3 foram referenciados do serviço de urgência, 2 de consulta hospitalar de Pediatria, 2 enviados por especialista de Imunoalergologia e 2 referenciados por familiar com diagnóstico de AEH. O principal motivo de referência foi história de edema cutâneo em 7 doentes, 2 dos quais com episódio de

Disease severity was classified as severe, moderate, mild, minimal and asymptomatic, in line with that proposed in the third workshop on CI-INH deficiency (Table 1)⁴.

RESULTS

The study population consisted of nine children with a clinical and laboratory diagnosis of HAE; mean age 11.1 (± 3.7) years old (minimum 5, maximum 16) and female-male ratio 7:2. Five children resided in Lisbon, one in Évora, two in Leiria and one in Santarém. Three patients were referred from Emergency Departments, two from a hospital Paediatrics outpatient clinic, two from an Immunology specialist, and two were referred due to the fact that a family member had been diagnosed with HAE. The main reason for referral was cutaneous oedema in seven patients, two of whom had an associated episode of laryn-

Quadro 2. Características dos doentes pediátricos com AEH seguidos no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

Doentes	Idade actual (anos)	Sexo	Início sintomas (anos)	Idade diagnóstico (anos)	AP de doença alérgica	HF de AEH	Tipo de AEH	Clínica	Factores desencadeantes	Profilaxia a longo prazo	Crises graves após diagnóstico	Classificação de AEH
1 - IAR	12	F	2,5	6	RA	Pai	2	MC + DA + V	E + T + I	AT	DA grave * Edema língua *	Grave
2 - ACR	16	F	13	11	Hipersensibilidade ao cotrimoxazol	Pai	2	MC + DA + V	E + T + I + C	AT < 6 meses		Ligeira
3 - SG	10	F	4	7	Não	Pai	1	MC + DA + V	E + I	AT	DA grave *	Grave
4 - AG	5	M	4	4	Não	Pai	1	MC	E + I	Não		Mínima
5 - JFF	12	F	5	9	Não	Mãe	2	MC + EG + DA	E	AT		Moderada
6 - JCF	14	M	6	12	Não	Mãe	2	MC + EG + DA	E	AT		Moderada
7 - PAM	9	F	5	7	Não	Não	1	MC + DA + V	E + T + I	AT	DA grave *	Grave
8 - SDR	15	F	12	14	Não	Pai	2	MC	E + T	Não		Mínima
9 - MFA	7	F	5	6	AB, RA e AA	Mãe	1	MC + DA + V	E + T	AT < 6 meses	DA grave	Ligeira

* Crises graves em doentes sob terapêutica profiláctica diária a longo prazo

AA – alergia alimentar; **AB** – asma brônquica; **AP** – antecedentes pessoais; **AT** – ácido tranexâmico; **C** – cataménio; **DA** – dor abdominal; **EG** – edema da glote; **E** – espontâneo; **I** – infecção; **HF** – história familiar; **MC** – sintomas mucocutâneos; **RA** – rinite alérgica; **T** – traumatismo; **V** – vômitos.

edema da glote associado, enquanto 2 doentes foram referenciados por terem irmão já seguido na consulta.

Uma doente tinha antecedentes familiares alérgicos de asma e rinite alérgica (doente 9) e 3 tinham antecedentes pessoais de doença alérgica (33%): a doente 1 com rinite alérgica, com sensibilização a ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*); a doente 2 com hipersensibilidade ao cotrimoxazol; a doente 9 com asma e rinoconjuntivite alérgica, com sensibilização a pólen de gramíneas e alergia alimentar a frutos (kiwi e ananás) – (Quadro 2).

O AEH do tipo 2 foi o défice mais frequente, ocorrendo em 5 doentes (2 famílias), enquanto 4 doentes apresentavam AEH do tipo 1 (3 famílias). Com exceção de uma doente (11%), todas as crianças apresentavam história familiar de AEH, 5 com doença transmitida pelo pai e 3 herdada da linhagem materna. A idade média de início dos sintomas foi de 6,3 anos ($\pm 3,7$), correspondendo a uma idade mínima de 30 meses e uma idade máxima de 13 anos, precedendo em 2 anos a idade de diagnóstico de AEH, que foi de 8,4 anos ($\pm 3,3$)

geal oedema, while two were referred as a sibling was already being followed in our Department.

One patient had a family history of allergy – allergic asthma and rhinitis – (patient no. 9); three had a history of allergic disease (33%): patient no. 1 with allergic rhinitis and sensitisation to house-dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*); patient no. 2 with hypersensitivity to cotrimoxazol; patient no. 9 had asthma and allergic rhinoconjunctivitis with sensitisation to grass pollen and food allergy to kiwi and pineapple (Table 2).

Type 2 HAE was the most frequently found deficiency. It occurred in five patients (two families) while four patients had type 1 HAE (three families). Except for one (11%), all children had a family history of HAE: five with the disease transmitted through the father and three who inherited the disease through the maternal line. Mean age at onset of symptoms was 6.3 (± 3.7) years old, minimum 30 months and maximum 13 years. This preceded by two years the age at which diagnosis of HAE was made,

Table 2. Characteristics of the paediatric patients with HAE followed at the Immunoallergology Department of Hospital de Dona Estefânia

Patients	Current age (years)	Gender	Onset of symptoms (years)	Age at diagnosis (years)	History of allergic disease	Family history of HAE	Type of HAE	Clinical picture	Trigger factors	Long-term prophylactic treatment	Severe attacks after diagnosis	HAE classification
1 – IAR	12	F	2,5	6	AR	Father	2	MC + AP + V	S + T + I	TA	Severe AP* Oedema of the tongue*	Severe
2 – ACR	16	F	13	11	Hypersensitivity to cotrimoxazol	Father	2	MC + AP + V	S + T + I + C	TA < 6 months		Mild
3 – SG	10	F	4	7	No	Father	1	MC + AP + V	S + I	TA	Severe AP *	Severe
4 – AG	5	M	4	4	No	Father	1	MC	S + I	No		Mimumum
5 – JFF	12	F	5	9	No	Mother	2	MC + EG + AP	S	TA		Moderate
6 – JCF	14	M	6	12	No	Mother	2	MC + EG + AP	S	TA		Moderate
7 – PAM	9	F	5	7	No	No	1	MC + AP + V	S + T + I	TA	Severe AP *	Severe
8 – SDR	15	F	12	14	No	Father	2	MC	S + T	No		Mimumum
9 – MFA	7	F	5	6	BA, AR and FA	Mother	1	MC + AP + V	S + T	TA < 6 months	Severe AP	Mild

* Severe attacks in patients under long-term daily prophylactic treatment

FA – food allergy; BA – bronchial asthma; TA – tranexamic acid; C – catamenia; AP – abdominal pain; EG – oedema of the glottis; S – spontaneous; I – infection; MC – muco-cutaneous symptoms; AR – allergic rhinitis; T – trauma; V – vomiting.

(Quadro 2). Na doente 2, irmã da doente 1, o diagnóstico laboratorial de AEH foi efectuado 2 anos antes do início das manifestações clínicas, o que contribuiu para reduzir os valores médios de atraso de diagnóstico de AEH. A avaliação laboratorial das crianças com AEH está representada no Quadro 3.

As manifestações clínicas mais frequentes, observadas em todos os doentes, foram os episódios de angioedema mucocutâneo, que atingiram as extremidades (todos os doentes), a face (5 doentes) e os genitais (1 doente). Considerando, ainda, os episódios com envolvimento mucocutâneo, importa referir um episódio de edema exuberante da língua que, devido ao risco de obstrução da via aérea, obrigou a terapêutica com concentrado de CI-INH, administrado em meio hospitalar. As manifestações gastrointestinais ocorreram em 7 doentes e incluíram episódios de dor abdominal (7 doentes) e vômitos (5 doentes). Quatro doentes apresentaram crises abdominais graves que necessitaram de tratamento hospitalar emergente com concentrado de CI-INH. A manifestação mais grave do AEH, o edema da glote, ocorreu em 2 crianças, tendo os episódios precedido o diagnóstico de AEH.

Quadro 3. Avaliação laboratorial dos doentes com AEH

	CI-INH (mg/L)	Função do CI-INH (%)	CHI100 (U _{CHI100} /mL)	C4 (g/L)
AEH tipo 1				
Doente 3 – SG	64 (↓)	<30 (↓)	<488 (↓)	0,053 (↓)
Doente 4 – AG	58 (↓)	<30 (↓)	<488 (↓)	0,030 (↓)
Doente 7 – PAM	59 (↓)	<30 (↓)	900 (N)	0,034 (↓)
Doente 9 – MFA	57 (↓)	<30 (↓)	1050 (N)	0,087 (↓)
AEH tipo 2				
Doente 1 – IAR	417 (↑)	23 (↓)	<488 (↓)	0,017 (↓)
Doente 2 – ACR	496 (↑)	<10 (↓)	<488 (↓)	0,04 (↓)
Doente 5 – JFF	867 (↑)	<30 (↓)	<488 (↓)	0,079 (↓)
Doente 6 – JCF	631 (↑)	39 (↓)	<488 (↓)	0,022 (↓)
Doente 8 – SDR	625 (↑)	<30 (↓)	<488 (↓)	0,037 (↓)

Nota: Todos os doentes apresentavam níveis de C3 e C1q dentro dos parâmetros laboratoriais normais

i.e., 8.4 (±3.3) years (Table 2). In patient no. 2, the laboratory diagnosis of HAE was made two years prior to the onset of clinical manifestations, which contributed to a reduction of the medium delay in the diagnosis of HAE. Table 3 shows the laboratory evaluation of the children with HAE.

The most common clinical manifestations, seen in all patients, were episodes of muco-cutaneous angioedema, which affected the extremities (all patients), face (five patients) and genitals (one patient). There was an episode of acute oedema of the tongue for which the patient no. 1 received CI-INH concentrate at the hospital, due to the risk of airway obstruction. Gastrointestinal manifestations were seen in seven patients and included episodes of abdominal pain (seven patients) and vomiting (five patients). Four patients had severe abdominal attacks, which required emergency hospital treatment with CI-INH concentrate. The most severe manifestation of HAE, laryngeal oedema, occurred in two patients prior to the diagnosis.

Table 3. Laboratory evaluation of patients with HAE

	CI-INH (mg/L)	CI-INH function (%)	CHI100 (U _{CHI100} /mL)	C4 (g/L)
Type 1 HAE				
Patient 3 – SG	64 (↓)	<30 (↓)	<488 (↓)	0.053 (↓)
Patient 4 – AG	58 (↓)	<30 (↓)	<488 (↓)	0.030 (↓)
Patient 7 – PAM	59 (↓)	<30 (↓)	900 (N)	0.034 (↓)
Patient 9 – MFA	57 (↓)	<30 (↓)	1050 (N)	0.087 (↓)
Type 2 HAE				
Patient 1 – IAR	417 (↑)	23 (↓)	<488 (↓)	0.017 (↓)
Patient 2 – ACR	496 (↑)	<10 (↓)	<488 (↓)	0.04 (↓)
Patient 5 – JFF	867 (↑)	<30 (↓)	<488 (↓)	0.079 (↓)
Patient 6 – JCF	631 (↑)	39 (↓)	<488 (↓)	0.022 (↓)
Patient 8 – SDR	625 (↑)	<30 (↓)	<488 (↓)	0.037 (↓)

Note: All patients had C3 and C1q levels within normal laboratory values

Em 7 doentes foram identificados factores desencadeantes das crises de AEH, designadamente as infecções em 5 doentes, os traumatismos em 5 e o cataménio numa doente adolescente. Importa realçar que todos os doentes apresentaram episódios de angioedema sem identificação de qualquer factor desencadeante, sendo que em 2 doentes todos os episódios foram considerados de ocorrência espontânea.

Actualmente, 5 doentes fazem tratamento profiláctico diário com antifibrinolítico, o ácido tranexâmico em doses de 500mg a 1g por dia. Após o início da profilaxia a longo prazo documentou-se melhoria clínica, objectivada pela diminuição da frequência e gravidade das crises. Não se registaram efeitos adversos. Para além dos 5 doentes em tratamento continuado com ácido tranexâmico (média de duração deste tratamento: $3,4 \pm 1,5$ anos, numa criança desde há 6 anos), 2 doentes realizaram tratamento profiláctico diário por períodos inferiores a 6 meses.

A profilaxia de curta duração com androgénio modificado foi efectuada, com eficácia, em 3 doentes, prévia à realização de procedimento estomatológico (doentes 1, 3 e 6). Duas crianças realizaram profilaxia de curta duração com concentrado de CI-INH (500 U) com eficácia: a doente 1 efectuou profilaxia em 2 ocasiões, a primeira antes de procedimento estomatológico (extração de 2 peças dentárias) e a segunda antes de cirurgia para extração de um nevo submentoniano; a doente 7 antes de cirurgia estomatológica (extração de 7 peças dentárias).

O concentrado de CI-INH foi utilizado como tratamento de emergência em 4 episódios de dor abdominal grave, que ocorreram em 4 doentes (500U com eficácia, com excepção de uma doente, em que foi necessário 1000U), e num episódio de edema exuberante da língua descrito anteriormente (que regrediu após 1000U).

Em relação à gravidade da doença nos últimos 12 meses, as crianças foram classificadas da seguinte forma: 3 com doença grave, 2 com doença moderada, 2 com doença ligeira e 2 com forma de gravidade mínima (Quadro 2).

The factors that triggered the HAE attacks were identified in seven patients: infection in five patients, trauma in five and catamenia in an adolescent girl. It is important to stress that all patients experienced episodes of angioedema without identification of the trigger factor. In two patients all episodes were considered as spontaneous occurrences.

Five patients are currently undergoing daily prophylactic treatment with antifibrinolytic tranexamic acid 500mg to 1g a day. After beginning long-term prophylactic treatment, clinical improvement was seen, with decreasing frequency and severity of attacks. No adverse effects were recorded. In addition to the five patients undergoing continued treatment with tranexamic acid (mean duration of treatment 3.4 ± 1.5 years, and for 6 years in one child), two patients underwent daily prophylactic treatment for periods of less than 6 months.

Short-term prophylaxis with attenuated androgen was successfully carried out in three patients (nos. 1, 3 and 6) prior to dental procedures. Two children underwent successful short-term prophylactic treatment with CI-INH concentrate (500U): patient no. 1 on two occasions, the first prior to dental surgery (extraction of 2 teeth) and the second prior to surgery (removal of a submentonian naevus) and patient no. 7 prior to dental surgery (extraction of 7 teeth).

CI-INH concentrate was used as emergency treatment in 4 episodes of severe abdominal pain experienced by four patients (500U were used and effective, except in one patient who needed 1000U) and in the episode of acute oedema of the tongue described above (which resolved with 1000U).

In terms of disease severity over the past 12 months, three children were classified as having severe disease, two moderate, two mild and two with minimal severity (Table 2).

DISCUSSÃO

O AEH é uma doença rara, associada a importante compromisso da qualidade de vida dos doentes afectados, sendo potencialmente fatal. A mortalidade provocada pelo AEH, secundária a edema da glote, pode atingir 30% dos casos não diagnosticados^{14,15}. Apesar das manifestações clínicas se iniciarem na primeira década de vida em cerca de metade dos doentes, são poucos os trabalhos dedicados ao estudo desta patologia em idade pediátrica^{13,16}. Um factor que tem contribuído para este facto é o atraso registado no diagnóstico do AEH. De acordo com Frank e colaboradores, num trabalho publicado em 1976, o intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de AEH era de 21 anos¹⁷. Num estudo espanhol mais recente, a diferença registada foi de 13,1 anos, o que se poderá dever a um maior conhecimento em relação a esta patologia, bem como ao aumento do rastreio intra-familiar¹⁸. Mesmo assim, continua sendo um atraso significativo e preocupante no diagnóstico do AEH, sobretudo se tivermos em conta que associado a um início mais precoce das manifestações clínicas existe um maior número de crises e gravidade da doença¹³. No presente estudo, o período de tempo necessário para o diagnóstico de AEH após o início dos sintomas (excluindo o caso diagnosticado previamente ao início da sintomatologia) foi em média de 2,8 anos. Constitui um valor bastante inferior aos anteriormente referidos, para o qual terá contribuído a existência de antecedentes familiares de AEH conhecidos em 8 doentes. A maioria dos doentes iniciou manifestações clínicas de AEH na primeira década de vida (78%), mas não se registaram episódios antes dos 2 anos de idade, o que está de acordo com os dados existentes, que apontam o AEH como uma patologia rara em lactentes^{9,19}.

As infecções e os traumatismos foram os factores desencadeantes mais frequentes; uma adolescente (doente 2) teve episódios relacionados com o cataménio. No sexo feminino, em particular durante o ciclo reprodutivo, as variações nos níveis das hormonas sexuais, como as que se desenvolvem durante o ciclo menstrual, podem desencadear episódios de AEH. Inclusivamente, as doentes com diagnóstico de AEH

DISCUSSION

Hereditary angioedema is a rare disease associated to a significantly reduced quality of life of the patients affected, being potentially fatal. The mortality caused by HAE, secondary to laryngeal oedema, can reach 30% of non-diagnosed cases^{14,15}. Although the clinical manifestations begin in the first decade of life in around half of patients, there are few studies into this disease in paediatric age^{13,16}. A contributing factor is the delay in diagnosing HAE. In a 1976 study, Frank *et al.* put the mean time lag between onset of symptoms and diagnosis as 21 years¹⁷. A more recent Spanish study put the difference at 13.1 years, which could be attributed to a greater understanding of this pathology and increased intra-familial screening¹⁸. That said, there is still a significant and worrying delay in diagnosing HAE, particularly if we consider that more attacks and a greater severity of disease are associated to an early onset of clinical manifestations¹³. In our study, the time taken to diagnose HAE after onset of symptoms (not including the case diagnosed prior to symptoms) was on average 2.8 years. This is a much lower time lag than that of other studies. A factor intervening in this was the known family history of HAE in eight patients. The majority of patients (78%) experienced clinical manifestations in the first decade of life, but no episodes were recorded prior to the age of 2 years old, in line with existing data which consider HAE a rare disease in infants^{9,19}.

The most common trigger factors were trauma and infection, with one adolescent (patient no. 2) having catamenia-related episodes. Variations in sex hormone levels, such as those developing during the menstrual cycle, can trigger HAE attacks in females, particularly during the reproductive cycle and, thus, female patients are advised not to take oestrogen-containing contraceptive pills. Other measures that can be taken to prevent angioedema episodes are avoiding contact

têm indicação médica para evicção de anticoncepcionais orais, particularmente os que contêm estrogénios. Outros cuidados que podem ser adoptados na prevenção de episódios de angioedema são evitar desportos de contacto, de forma a limitar eventos traumáticos, e adiar a entrada no infantário até à idade de 3 anos, com o intuito de prevenir infecções¹³.

Um aspecto curioso observado na população estudada diz respeito ao predomínio de casos de AEH de tipo 2 (56%). De facto, o AEH do tipo 2 é descrito, habitualmente, como a forma menos frequente de AEH por deficiência do C1-INH. A dimensão da amostra não permite extrapolar conclusões para a população de doentes com AEH.

Em relação aos parâmetros laboratoriais utilizados no diagnóstico do AEH, verificamos que, independentemente do tipo de AEH, o valor de C4 se encontrava significativamente diminuído em todos os doentes. Este parâmetro é um comprovado método de rastreio desta patologia, sendo raros (<1%) os casos de AEH que cursam com C4 dentro dos valores de referência^{11,20}.

O AEH apresenta uma significativa variedade inter-individual na frequência e gravidade dos episódios, mesmo entre familiares, facto comprovado se compararmos, por exemplo, a doente 1, que apresenta AEH grave iniciado aos 2,5 anos, com a doente 2, sua irmã, que apresenta um AEH ligeiro iniciado na adolescência. É importante reconhecer que episódios fatais podem afectar indivíduos com antecedentes clínicos sem gravidade. Por isso, a decisão do início de terapêutica profiláctica a longo prazo deve resultar de uma análise pormenorizada e individualizada de cada caso.

Nos doentes estudados, a decisão para o início do tratamento profiláctico a longo prazo seguiu as orientações de Farkas e colaboradores: episódios de angioedema frequentes (um ou mais episódios mensais) ou um episódio com perigo de vida^{9,13}. Na população pediátrica, a profilaxia de longa duração é realizada preferencialmente com antifibrinolíticos (AF), por se tratar de fármacos com melhor perfil de segurança comparativamente com os androgénios modificados¹³. Os AF, através da inibição da conversão do plasminogénio em plasmina, provocam um efeito poupador do C1-INH. Dentro dos

sports, so as to limit trauma incidence, and to delay kindergarten admission until the age of three to prevent infections¹³.

A curious aspect of this population was the greater number of type 2 HAE cases (56%), as this type is usually described as being less frequent. However, our small sample size does not allow conclusions to be extrapolated.

The laboratory tests used to diagnose HAE showed that no matter the type of HAE, C4 was significantly decreased in all patients. This parameter is a proven HAE screening method, as cases with normal C4 values are rare (< 1%)^{11,20}.

There is a significant inter-individual variability in the frequency and severity of attacks, even within family members, which was shown when comparing, for instance, patient no. 1, in whom severe HAE started at the age of 2.5 years old, with patient no. 2, her sister, whose mild form started in adolescence. It is important to understand that fatal episodes can affect individuals with non-severe clinical history. Accordingly, beginning long-term prophylactic treatment should follow detailed and tailored case-by-case analysis.

The decision to begin long-term prophylactic treatment in our patients followed the Farkas *et al.* guidelines: frequent angioedema attacks (one or more attacks per month) or a history of life-threatening attack^{9,13}. Long-term prophylactic treatment in children is preferentially administered with antifibrinolytics (AF), as these are drugs with a better safety profile than attenuated androgens¹³. Via inhibition of converting plasminogen into plasmin, AF have a sparing effect of C1-INH. Tranexamic acid (30-50 mg/kg/day, dose: 0.5-2 g/day) is considered a safe, more efficacious AF, and better tolerated than ϵ -aminocaproic acid (0.17-0.43 g/kg/day, dose: 1.5-3 g/day), particularly in children^{9,11-13}. We highlight that in Portugal only ϵ -aminocaproic acid is commercially available and it is frequently associated to gastrointestinal side effects. Other adverse reactions

AF, o ácido tranexâmico (30-50 mg/kg/dia, dose: 0,5 a 2 g/dia) é considerado seguro, mais eficaz e mais bem tolerado do que o ácido ϵ -aminocapróico (0,17-0,43 g/kg/dia, dose: 1,5 a 3 g/dia), em particular nas crianças^{9, 11-13}. De salientar que, no mercado nacional, apenas se encontra disponível o ácido ϵ -aminocapróico, que se associa frequentemente a efeitos secundários gastrintestinais. Outras reacções adversas descritas com o uso de AF incluem mialgias, elevação da creatina-quinase (CK), trombose vascular, hipotensão postural, insuficiência renal e lesão da retina. Por isso, a utilização de AF deve-se acompanhar de monitorização analítica regular que inclui, durante o primeiro ano, determinação trimestral de hemograma, função renal e hepática, coagulação, níveis séricos de CK e análise da urina. Após o primeiro ano de terapêutica profiláctica, estes exames passam a ser realizados com periodicidade bianual. O risco de afecção da retina obriga à observação regular em consulta de oftalmologia, para exame do fundo do olho, com frequência anual^{10,13,21}. Apesar de apontados como menos eficazes quando comparados com os androgénios modificados (AM), na nossa experiência, os AF, em particular o ácido tranexâmico, revelaram-se fármacos seguros e efectivos na profilaxia a longo prazo do AEH em doentes pediátricos, não se registando quaisquer reacções adversas.

Os AM são fármacos com eficácia comprovada no controlo a longo prazo do AEH⁴. No entanto, os importantes efeitos adversos, onde se incluem atraso de crescimento, virilização, amenorreia, aumento de peso, intolerância à glicose, alterações do comportamento, dislipidemias, hipertensão arterial, necrose hepática e risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, tornam estes fármacos não aconselháveis para a profilaxia a longo prazo do AEH em doentes pediátricos^{10,11,13,16}, sobretudo em doentes do sexo feminino. Não foram efectuados AM como tratamento profilático a longo prazo em nenhum dos doentes deste estudo. No entanto, a sua utilização quando necessária, na dose mínima efectiva ou de forma intermitente, mostrou ser eficaz e segura em alguns estudos pediátricos. Num estudo envolvendo exclusivamente crianças, 8 doentes realizaram profilaxia a longo prazo com AM (danazol) por não se ter obtido controlo da doença com

described with AF use are muscle pain, elevated creatine kinase (CK), vascular thrombosis, postural hypotension, renal failure and retinal damage. The use of AF should, therefore, be accompanied by regular laboratory monitoring, including quarterly complete blood counts, renal and liver function, coagulation, serum CK levels and urine analysis, for the first year. After the first year of prophylactic treatment, these tests can be switched to twice yearly. The risk of retinal involvement recommends regular ophthalmology appointments, with fundoscopy^{10,13,21}. Although seen as less efficacious than attenuated androgens, we have found AF, in particular tranexamic acid, to be safe and effective in long-term prophylactic treatment for HAE in children, with no adverse reactions recorded.

Attenuated androgens are drugs with a track record of efficacy in long-term HAE management⁴. The significant adverse effects, however, which include retarded growth, virilization, amenorrhoea, weight gain, glucose intolerance, behavioural changes, dyslipidaemias, high blood pressure, hepatic necrosis and risk of developing hepatocellular carcinoma, mean these drugs are not advisable for long-term prophylactic treatment in HAE in children^{10,11,13,16}, particularly in females. None of our patients underwent long-term prophylactic treatment with attenuated androgens. Their use, when necessary, at the minimally effective dosage or used intermittently has been effective and safe in some paediatric studies. In one children-only study, eight patients underwent long-term prophylactic treatment with danazol, as the disease was still uncontrolled with AF. No side effects or delayed growth were observed, with the exception of one patient with delayed menarche and menstrual irregularities associated to long-term treatment with 200 mg danazol daily⁹.

Attenuated androgens are safe and efficacious drugs in short-term prophylactic treatment, i.e. prior to dental or endoscopic procedures or minor surgeries. Danazol (2.5-10 mg/kg/day, max. 600 mg) or sta-

AF; não se observaram efeitos secundários ou atraso de crescimento, com excepção de uma doente, com atraso na menarca e irregularidades menstruais relacionados com tratamento de longa duração com 200 mg diários de danazol⁹.

Os AM revelaram-se também fármacos seguros e eficazes quando utilizados na profilaxia de curta duração, isto é, previamente a procedimentos estomatológicos, endoscópicos ou cirúrgicos *minor*, com potencial risco para o desenvolvimento de episódios de AEH. O danazol (2,5-10 mg/kg/dia, máx. 600 mg) ou o estanozolol (2 a 6 mg/dia, máx. 12mg) deverão ser iniciados 5 dias antes e continuados até 2 a 3 dias após o procedimento para uma adequada prevenção dos episódios de angioedema^{10,11,13,16}. A segurança demonstrada pelos AM na profilaxia a curto prazo e a menor eficácia dos AF faz com que estes últimos não sejam recomendados, habitualmente, na profilaxia a curto prazo¹¹.

O tratamento profilático ideal do AEH, ao permitir a correcção do défice proteico na sua génese, é a administração endovenosa do concentrado de CI-INH. O seu elevado custo e disponibilidade limitada restringem a sua administração prévia a procedimentos cirúrgicos *major* ou a procedimentos *minor* em doentes com maior gravidade clínica. O concentrado de CI-INH purificado tem um perfil de segurança excelente, não existindo relatos de transmissão de infecções virais. A sua utilização como tratamento preventivo do AEH tem sido efectuada com sucesso na profilaxia a curto prazo. Em casos excepcionais, em que a profilaxia de longa duração não é obtida com os AF ou AM, a profilaxia pode ser efectuada através da administração do concentrado de CI-INH a cada 5-7 dias^{11,21}. Neste grupo de doentes, 2 crianças efectuaram tratamento profilático com concentrado de CI-INH (500 U), que se revelou eficaz administrado uma hora antes de uma cirurgia *minor* da face e antes de procedimentos estomatológicos, em três ocasiões.

A maioria dos episódios agudos de angioedema observados nestes doentes tiveram envolvimento mucocutâneo e apresentaram gravidade ligeira, respondendo ao tratamento com AF em dose superior à utilizada na profilaxia a longo prazo. Nos episódios de maior gravidade, como os episódios de ede-

nazolol (2-6 mg/day, max. 12 mg) should be started five days prior to and continued until two-three days after the procedure, for adequate prevention of angioedema episodes^{10,11,13,16}. Attenuated androgens proven safety in short-term prophylactic treatment and the lesser efficacy of AF makes the latter not usually recommended in short-term prophylactic treatment¹¹.

The ideal prophylactic treatment, by allowing correction of the protein deficit in its genesis, is intravenous administration of CI-INH concentrate. Its high cost and limited availability restrict its prophylactic administration to major surgical procedures or minor procedures in patients with greater clinical severity. Purified CI-INH concentrate has an excellent safety profile, and there are no reports of transmission of viral infections. It has been used successfully as short-term prophylactic treatment of HAE. In exceptional cases, in which long-term prophylaxis is not obtained with AF or attenuated androgens, prophylaxis can be achieved by administering CI-INH concentrate every 5-7 days^{11,21}. In our patient group, two children underwent prophylactic treatment with CI-INH concentrate (500 U), which was effectively administered one hour prior to minor surgery of the face and prior to dental procedures, on three occasions.

The majority of acute angioedema episodes seen in our patients had mucocutaneous involvement and presented mild severity, responding to AF treatment at a higher dose than that used in long-term prophylactic treatment. In episodes of greater severity, such as those of laryngeal oedema, severe abdominal pain or other particular situations, as the episode of oedema of the tongue seen in patient no. 1 (with risk of airway obstruction and/or development of glottic oedema), the patient should be admitted to hospital and treated with CI-INH concentrate (25U/kg; max. 500 U if < 50kg, 1000 U if ≥ 50 and < 100kg, 1500 U if ≥ 100kg)^{11,13,22}. The CI-INH concentrate (Berinert P[®], CSL Behring, Marburg, Germany) is the first line treatment in severe

ma da glote, de dor abdominal grave ou outras situações particulares, como o episódio de edema da língua observado na doente I (pelo risco de obstrução da via aérea e/ou evolução para edema da glote), está indicada a hospitalização do doente e tratamento com concentrado de CI-INH (25U/kg; máx. de 500 U se < 50kg, 1000 U se \geq 50 e < 100kg, 1500 U se \geq 100kg)^{11,13,22}. O concentrado de CI-INH (Berinert P[®], CSL Behring, Marburg, Alemanha) constitui a terapêutica de primeira linha no tratamento de crises graves de AEH, cursando com melhoria clínica que se inicia entre 15 a 60 minutos após a sua administração^{11,15,22,23}. Na maioria dos casos, a administração de 500 U do concentrado de CI-INH é suficiente para controlar o episódio agudo. Numa revisão de 468 episódios de AEH tratados com concentrado de CI-INH, em que 50% correspondiam a crises abdominais e 28% a edema da glote, apenas em 9 casos foi necessário administrar uma segunda dose do concentrado de CI-INH para obtenção do controlo clínico. Os autores observaram que o início da melhoria clínica e a remissão completa dos sintomas ocorre de forma mais rápida no tratamento do edema da glote, sendo os episódios mucocutâneos aqueles em que o efeito do concentrado de CI-INH se faz sentir de forma mais lenta²⁴. No caso de não se observar regressão da sintomatologia ao fim de 30 a 60 minutos a dose deve ser repetida^{9,11,13,22}. Se o concentrado de CI-INH não se encontrar disponível, a administração de 1 a 2 U de plasma fresco congelado (10 mL/kg) constitui uma alternativa, mas por se associar a risco de aloimunização e transmissão de infecções virais, para além de comportar risco de exacerbação paradoxal do angioedema ao fornecer substratos da cascata de coagulação, deve ser preterido sempre que disponível o concentrado de CI-INH^{4,13,25}. A disponibilidade do concentrado de CI-INH para tratamento no domicílio constitui uma opção terapêutica válida já adoptada em alguns países, como o Reino Unido, estando indicada, sobretudo, nos doentes com crises graves que frequentemente motivam idas ao serviço de urgência e internamentos sucessivos. Esta modalidade terapêutica associa-se à melhoria da qualidade de vida dos doentes e à diminuição na gravidade das crises, devido à maior rapidez na administração do fármaco^{21,26}.

HAE attacks, showing clinical improvement within 15-60 minutes of administration^{11,15,22,23}. In the majority of cases, administering 500 U of CI-INH concentrate is enough to manage the acute episode. In a review of 468 HAE episodes treated with CI-INH concentrate, in which 50% were abdominal attacks and 28% laryngeal oedema, only nine cases needed a second dose of CI-INH concentrate to obtain clinical control. The authors observed that clinical improvement and complete remission of symptoms occurred earlier when treating laryngeal oedema; the effect of CI-INH takes longer to work with the muco-cutaneous episodes²⁴. If there is no regression of symptoms within 30-60 minutes, the dose should be repeated^{9,11,13,22}. If CI-INH concentrate is not available, 1-2 U of fresh frozen plasma (10 mL/kg) can be administered as an alternative, but is associated with the risk of alloimmunization and transmission of viral infections plus the risk of paradoxical angioedema exacerbation due to the supply of substrates of coagulation cascades. CI-INH concentrate should always be preferred, if available^{4,13,25}. The availability of CI-INH concentrate for home use is a valid treatment option already in use in some countries, such as the UK. It is mainly prescribed for patients with severe attacks that frequently require successive use of emergency services and hospital admissions. This treatment modality is associated with improved quality of life and decreased severity of attacks due to the earlier drug administration^{21,26}.

In recent years new drugs have been developed for the treatment of acute HAE episodes. Icatibant, a synthetic peptide that acts as an antagonist of bradykinin 2 receptor, has recently become available and has been shown to be highly effective and quicker in the clinical management of HAE episodes than tranexamic acid and placebo²⁷⁻²⁹. It is currently approved in the European Community only for patients aged \geq 18 years old, and there are no studies in paediatric age. Home treatment with icatibant or CI-INH concentrate is not yet autho-

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos novos fármacos para o tratamento dos episódios agudos de AEH. Recentemente foi iniciada a comercialização do icatibant, um péptido sintético que actua como antagonista do receptor 2 da bradicinina, que demonstrou ser eficaz e mais rápido no controlo clínico de episódios de AEH, quando comparado com ácido tranexâmico e com placebo²⁷⁻²⁹. Actualmente a sua utilização está aprovada na União Europeia apenas em doentes com idade ≥ 18 anos, não existindo estudos em idade pediátrica. Neste momento, a terapêutica domiciliária com icatibant ou com concentrado de CI-INH não se encontra autorizada no nosso país, mas constituiria um avanço importante no tratamento de doentes com AEH com acesso demorado à urgência hospitalar.

Da nossa experiência no tratamento de doentes pediátricos com AEH resultou um protocolo de actuação terapêutica que se encontra descrito no Quadro 4 e que se destaca em três vertentes, isto é, profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento da crise aguda. A adrenalina e os corticosteróides não são preconizados no protocolo terapêutico da crise aguda de AEH.

A adrenalina é um fármaco que, apesar de não ter eficácia comprovada no tratamento da crise aguda, tem sido apontada como eventual opção terapêutica quando o concentrado de CI-INH não se encontra disponível³⁰⁻³². Por se tratar de um agente vasoconstritor poderá contribuir para a diminuição do extravasamento de plasma, protelando a evolução do quadro até à administração, sempre imprescindível, do concentrado de CI-INH. A utilização deste fármaco pode ter aplicação em doentes com acesso demorado à urgência hospitalar onde o concentrado de CI-INH esteja disponível, como é o caso de alguns doentes que residem a mais de 100km de Lisboa. No entanto, deve ficar claro para o doente e para os prestadores de cuidados que após a eventual administração da adrenalina intramuscular, pelo dispositivo para autoadministração (em caso de envolvimento respiratório), o doente deve sempre recorrer de imediato à urgência hospitalar, onde efectuará a perfusão do concentrado de CI-INH.

rised in Portugal, but would represent an important advance in the treatment of HAE patients who have difficult access to hospital emergency services.

Our experience in treating paediatric patients with HAE has given rise to a treatment protocol described in Table 4. It has three prongs of action: long-term prophylaxis, short-term prophylaxis and acute attack management. Adrenaline and corticosteroids are not part of the protocol for treating acute HAE attacks.

While adrenaline is a drug whose efficacy in treating acute crises has never been proven, it has been seen as a possible therapeutic option when CI-INH concentrate is not available³⁰⁻³². Being a vasoconstrictor, it could contribute to decreased plasma extravasation, retarding the evolution of the clinical picture until the administration – always required – of CI-INH concentrate. We feel the use of this drug can be indicated for patients with difficult access to hospital emergency where CI-INH concentrate is available. This is the case of some patients who live over 100km from Lisbon. It should, however, be very clear to the patient and their caregivers that after the administration (by auto-injector) of intramuscular adrenaline (if there is respiratory involvement), the patient should always immediately seek a hospital emergency service, to receive CI-INH concentrate.

Approach and follow-up of these patients must be meticulous, with exhaustive review of the educational measures, including identification and eviction of possible trigger factors, and therapeutic indications. Written information should include an action plan card, medical report and treatment indications for the child, family and caregivers at the kindergarten or school: management of attacks, with reference to the availability of CI-INH concentrate, as well as indications for short-term prophylaxis, and long-term prophylaxis when applicable.

Quadro 4. Protocolo de actuação proposto na criança^{9,11,13,16}

Profilaxia a longo prazo (≥ 1 episódio/mês ou 1 episódio com perigo de vida)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Antifibrinolíticos</u> Ácido tranexâmico (0,5 a 2g/dia) Ácido ε-aminocapróico (1,5 a 3g/dia) - Se ineficaz <u>Concentrado de CI-INH</u> (cada 5-7 dias) <u>Androgénios modificados</u>
Profilaxia a curto prazo (antes de procedimento estomatológico, endoscópico ou cirúrgico)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Androgénios modificados</u> – nos 5 dias anteriores e nos 2-3 dias após o procedimento Danazol (100 a 200mg/dia; máx: 600mg) Estanozolol (2mg/dia; máx: 12mg) - <u>Concentrado de CI-INH</u> (25U/kg; 500U) – 1 a 2 horas antes do procedimento
Tratamento da crise aguda
<p>Crise grave (com envolvimento laríngeo ou crise abdominal grave)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Internamento em unidade com condições para entubação endotraqueal ou traqueostomia - <u>Concentrado de CI-INH</u> (25U/kg; 500-1500U) Se não disponível: Plasma fresco congelado (10mL/kg; 2U) <p>Crise não grave (sem dificuldade respiratória ou dor abdominal intensa)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Antifibrinolíticos</u> (maximizar dose da profilaxia utilizada) Ácido tranexâmico (1g 3/4h; máx. 4,5g/24h) Ácido ε-aminocapróico (3g 4/6h; máx. 12g/24h)

A abordagem e o *follow-up* destes doentes devem ser minuciosos, com revisão exaustiva das medidas educacionais, incluindo identificação e evicção de possíveis factores desencadeantes das crises e das indicações terapêuticas. A informação por escrito deve incluir cartão informativo sobre a doença, relatório médico e indicação do tratamento para a criança, familiares e prestadores de cuidados no infantário ou escola: tratamento da crise, com indicação da disponibilidade do concentrado de CI-INH, profilaxia a curto prazo e profilaxia a longo prazo, quando aplicável.

Table 4. Proposed HAE treatment protocol in children^{9,11,13,16}

Long-term prophylaxis (≥ 1 attack/month or 1 life-threatening attack)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Antifibrinolytics</u> Tranexamic acid (0.5-2g/day) ε-aminocaproic acid (1.5-3g/day) - If ineffective <u>CI-INH concentrate</u> (every 5-7 days) <u>Attenuated androgens</u>
Short-term prophylaxis (before dental, endoscopic or surgical procedures)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Attenuated androgens</u> – for 5 days before and 2-3 days after procedure Danazol (100-200mg/day; max: 600mg) Stanozolol (2mg/day; max: 12mg) - <u>CI-INH concentrate</u> (25U/kg; 500U) – 1-2 hours prior to procedure
Management of acute attacks
<p>Severe attack (with upper airway oedema or severe gastrointestinal symptoms)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Admission to unit able to perform endotracheal intubation or tracheostomy - <u>CI-INH concentrate</u> (25U/kg; 500-1500U) If not available: <u>fresh frozen plasma</u> (10mL/kg; 2U) <p>Non-severe attack (no respiratory distress or intense abdominal pain)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Antifibrinolytics</u> (maximise dose of the prophylaxis used) Tranexamic acid (1g 3/4h; max. 4.5g/24h) ε-aminocaproic acid (3g 4/6h; max. 12g/24h)

CONCLUSIONS

HAE is a hereditary disease that frequently manifests in childhood and is associated with significant morbidity. Although potentially fatal, delayed diagnosis and delayed referral to a specialist appointment continue to be the rule. Long-term treatment with antifibrinolytics, in particular tranexamic acid, has been demonstrated to be an effective and safe treatment in disease management in paediatric age patients. CI-INH concentrate is the first line treatment and should always be available for the

CONCLUSÕES

O AEH é uma doença hereditária que se manifesta frequentemente em idade pediátrica e se associa a morbilidade significativa. Apesar de potencialmente fatal, o atraso no diagnóstico e na orientação para consulta diferenciada continua sendo a regra. O tratamento a longo prazo com antifibrinolíticos, em particular o ácido tranexâmico, demonstrou ser uma opção terapêutica eficaz e segura no controlo da doença em idade pediátrica. O concentrado de CI-INH constitui a terapêutica de primeira linha para o tratamento das exacerbações graves, devendo também estar disponível, para profilaxia previamente a intervenção cirúrgica ou manipulação médico-cirúrgica de risco.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

treatment of severe exacerbations and for prophylactic treatment prior to surgical procedures and high risk medico-surgical manipulations.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: None

Contacto: / Contact

Ângela Gaspar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa

Telefone: +351 213126653; Fax: +351 213126654

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; 95:362-7.
2. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of CI-esterase. *Am J Med* 1963; 35:37-44.
3. Davis AE III. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114:3-9.
4. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third CI esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (Suppl 2):S1-131.
5. Theriault A, Whaley K, McPhaden AR, Boyd E, Connor JM. Regional assignment of the human CI-inhibitor gene to 11q11-q13.1. *Hum Genet* 1990; 84:477-9.
6. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal CI-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356:213-7.
7. Pereira C. Angioedema. Aspectos clínicos. *Rev Port Imunoalergol* 2003; 11:234-9.
8. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006; 119:267-74.
9. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:153-61.
10. Cadinha S, Castel-Branco MG, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário. *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 13:377-93.
11. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (Suppl 2): 30-40.
12. Martins P, Gaspar A, Pires G, Godinho N, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Angioedema hereditário em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergol* 2003; 11:410-20.
13. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120:713-22.
14. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to CI esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163:1229-35.
15. Sheffer AL. Hereditary angioedema: optimal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:756-7.

16. Martins P, Gaspar A. Angioedema hereditário em idade pediátrica. In: Rosado Pinto J, Morais de Almeida M (Eds.). *A criança asmática no mundo da alergia*. Miraflores: Euromédice Edições Médicas Lda; 2003:443-8.
17. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-93.
18. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:498-503.
19. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;35:184-7.
20. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci* 2003;29:239-45.
21. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
22. Spínola A. Angioedema. Perfusão de C1 inibidor: indicações e conduta. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11:240-4.
23. Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S. The use of plasma-derived C1-inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3173-81.
24. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941-7.
25. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383-8.
26. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;147:11-7.
27. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
28. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:366-72.
29. Deeks ED. Icatibant. *Drugs* 2010;70:73-81.
30. Trachsel D, Hammer J. A vote for inhaled adrenaline in the treatment of severe upper airway obstruction caused by piercing of the tongue in hereditary angioedema. *Intensive Care Med* 1999;25:1335-6.
31. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37.
32. El-Hachem C, Amiour M, Guillot M, Laurent J. Hereditary angio-neurotic edema: a case report in a 3-year-old child. *Arch Pediatr* 2005;12:1232-6.