

Dados de vida real no angioedema hereditário – Uma série portuguesa de crianças e adolescentes

Real-world experience of hereditary angioedema – A Portuguese series of children and adolescents

Data de receção / Received in: 11/10/2023

Data de aceitação / Accepted for publication in: 09/06/2024

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (4): 209-219

Josefina Vieira¹ , Joana Cosme^{2,3} , Célia Costa^{2,3} , Estrella Alonso² , Elisa Pedro² ,
Amélia Spínola Santos^{2,3} , Manuel Branco Ferreira^{2,3} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM, Funchal, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa

³ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Contribuição dos autores: Josefina Vieira – recolha e análise de dados, redação do manuscrito; Joana Cosme – discussão dos resultados, revisão do manuscrito; Célia Costa – revisão do manuscrito; Estrella Alonso – revisão do manuscrito; Elisa Pedro – revisão do manuscrito; Amélia Spínola Santos – concetualização, supervisão e revisão do manuscrito; Manuel Branco Ferreira – concetualização, supervisão e revisão do manuscrito.

RESUMO

Fundamentos: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara. Os sintomas iniciam-se geralmente na infância/adolescência, mas a expressão clínica é muito variável e está menos caracterizada nestas faixas etárias. **Objetivos:** Descrever uma série de doentes pediátricos com AEH seguidos num hospital terciário em Portugal. **Métodos:** Revisão dos processos clínicos e entrevista telefónica aos familiares/cuidadores. **Resultados:** Incluídos 18 doentes (12 famílias), idades 3-17 anos (mediana 12), 61% rapazes. Onze doentes (61%) com AEH tipo I, 5 (28%) com tipo II, 2 (11%) com AEH com complemento normal. À data do estudo, 13 doentes (72%) apresentavam sintomas: 7 iniciaram queixas antes dos 7 anos e 6 entre 7-10 anos. Doze tinham queixas mucocutâneas recorrentes, 9 tinham crises gastrointestinais e 3 reportaram envolvimento das vias aéreas superiores. O desencadeante mais frequente foi o stresse/ansiedade. Todos os doentes sintomáticos já tinham recorrido ao serviço de urgência (SU) (1 reportou >20 episódios) e 7 necessitaram de internamento; não houve casos de entubação/fatalidades. Nos doentes com início de sintomas

<http://doi.org/10.32932/rpia.2024.07.142>

até aos 2 anos, as crises das vias aéreas superiores e internamentos foram mais frequentes. Cinco doentes permaneciam assintomáticos, com idades entre 6-17 anos. No ano precedente, foi administrada profilaxia de longa duração (ácido tranexâmico) e curta duração em 7 e 5 doentes, respetivamente. As crises foram tratadas com ácido aminocapróico em 8 doentes, concentrado CI-inibidor em 4 e icatibant em 1. **Conclusões:** Na maioria dos doentes, os sintomas começaram em idade pré-escolar ou até aos 10 anos. No entanto, 30% permaneciam assintomáticos, incluindo 2 adolescentes. O início precoce dos sintomas parece aumentar o risco de crises graves/internamentos. Crises abdominais ou das vias aéreas superiores ocorreram em 2/3 e 1/4 dos doentes sintomáticos, respetivamente. O recurso ao SU e internamentos foram frequentes. É imprescindível o seguimento em unidades especializadas e a instituição precoce de terapêuticas específicas para reduzir o impacto nos doentes e cuidadores.

Palavras-chave: adolescentes, angioedema hereditário, CI inibidor, crianças, deficiência de CI inibidor

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease. Clinical presentation generally occurs during childhood/adolescence. However, clinical expression is variable and less characterized in these age groups. **Objectives:** To describe a series of paediatric HAE patients followed in a tertiary hospital in Portugal. **Methods:** Clinical charts' review and parents'/caregivers' telephonic interview. **Results:** Eighteen patients were included (12 families), aged 3-17 years (median 12), 61% males. Eleven patients (61%) with type I-HAE, 5 (28%) with type II-HAE and 2 (11%) with HAE with normal CI-inhibitor. At the time the study, 13 patients (72%) had already experienced symptoms: 7 started before 7 years of age and 6 started between 7-10. Twelve had recurrent mucocutaneous attacks, 9 had abdominal attacks and 3 reported upper airways involvement. The most frequent trigger was stress/anxiety. All symptomatic patients had previously attended emergency departments (ED) (1 reported >20 attendances) and 7 had already been hospitalized but none was ever intubated or died. Patients who experienced symptoms before 2 years of age had more frequent upper respiratory attacks and hospital admissions. Five patients remained asymptomatic, with ages ranging between 6 and 17 years old. In the previous year, long-term prophylaxis (tranexamic acid) and short-term prophylaxis was administered in 7 and 5 patients, respectively. Acute attacks were treated with aminocaproic acid in 8 patients, CI-inhibitor concentrate in 4 and icatibant in 1. **Conclusions:** In most patients, symptoms started at pre-school age or until the age of 10 years. Nevertheless, 30% remained asymptomatic, including 2 teenagers. Early symptom onset seems to increase the risk of severe attacks/hospital admissions. Abdominal and upper airways attacks occurred in 2/3 and 1/4 of symptomatic patients, respectively. ED visits and hospital admissions were frequent. Specialized units are needed to follow-up HAE paediatric patients and to introduce specific therapies, reducing the heavy burden of HAE on patients and caregivers.

Key-words: adolescents, CI inhibitor, CI inhibitor deficiency, children, hereditary angioedema

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, de transmissão genética autossômica dominante, na maior parte dos casos envolvendo o gene *SERPING1*, que codifica o inibidor de CI-esterase (CI-INH). O déficit de CI-INH pode ser quantitativo (AEH CI-INH tipo I) ou qualitativo/funcional (AEH CI-INH tipo II) e resulta de mutações no gene *SERPING1* (1-6), que em cerca de 25% dos casos podem ocorrer *de novo*, ou seja, na ausência de história familiar (5,7). Podem estar também envolvidos outros genes com atividade no sistema de contacto ou no sistema da coagulação, dos quais o gene do fator XII da coagulação é o mais frequentemente encontrado nos casos de angioedema hereditário com níveis normais de CI inibidor, tanto nas medições quantitativas como nas funcionais (AEH nCI-INH). Para além do angioedema causado pela mutação no gene do fator XII (AEH-FXII), alguns dos casos de AEH nCI-INH também se têm associado a mutações nos genes da angiopoietina-I (AEH-ANGPT1), plasminogénio (AEH-PLG), cininogénio-I (AEH-KNG1), mioferlina (AEH-MYOF), heparano sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferase 6 (AEH-HS3ST6) ou mutações em genes ainda não identificados (AEH-UNK) (8,9).

A doença é caracterizada por episódios recorrentes e imprevisíveis de edema subcutâneo ou submucoso, frequentemente com envolvimento da mucosa do trato gastrointestinal e das vias aéreas superiores (1-5). Apesar das mutações indicadas estarem presentes à nascença, o início dos sintomas da doença ocorre geralmente na infância/adolescência (8) e, embora seja muito variável na sua expressão, tem um impacto significativo na vida da criança/adolescente e sua família.

Na população pediátrica, as manifestações mais frequentes são cutâneas, ao nível das extremidades, seguindo-se as crises gastrointestinais. As crises respiratórias são raras, mas potencialmente fatais, uma vez que, atendendo ao menor diâmetro da via aérea, podem levar rapidamente à obstrução da via aérea superior e asfixia

(2,4). Alguns doentes têm sintomatologia limitada apenas ao trato gastrointestinal, o que pode levar a atraso no diagnóstico (4,8). As crises gastrointestinais são caracterizadas por dor intensa, por vezes acompanhadas por vômitos, mimetizando um quadro de abdómen agudo (3). O diagnóstico diferencial pode ser difícil, dado que a dor abdominal é um sintoma frequente em idade pediátrica (2). As crises mucocutâneas podem envolver qualquer área do tegumento, mas mais frequentemente envolvem a face, as extremidades e/ou os genitais. Podem ser desfigurantes e/ou incapacitantes, levando ao absentismo escolar (3). Os episódios podem ser precedidos por pró-dromos, tipicamente parestesias e eritema *marginatum* (4), observado em 42-58% dos doentes pediátricos e por vezes diagnosticado erradamente como urticária (8).

Habitualmente, o início dos sintomas ocorre na segunda década de vida, em particular durante a adolescência (8,9), embora alguns estudos mostrem que as primeiras manifestações de AEH podem ocorrer mais precocemente (1). A incapacidade de reconhecer os sintomas, erros diagnósticos e ausência de história familiar de AEH podem levar a um atraso no diagnóstico superior a 10 anos (9,10,11). Independentemente da presença de sintomas, todas as crianças e adolescentes com algum familiar direto diagnosticado com AEH CI-INH tipo I ou II devem, a partir dos 12 meses, fazer o rastreio laboratorial de eventual déficit quantitativo ou funcional de CI-INH. No entanto, o diagnóstico só deverá ser estabelecido após uma segunda avaliação laboratorial que confirme o diagnóstico, pelo menos 2 a 3 meses após a primeira avaliação (2,5). No caso de doentes com AEH nCI-INH em que a mutação foi identificada, a pesquisa dessa mutação na descendência é fundamental para o diagnóstico (12).

Como nos adultos, na população pediátrica a abordagem terapêutica inclui a terapêutica das crises agudas e a terapêutica profilática de curta e longa duração. O tratamento das crises agudas tem como objetivo minimizar os sintomas e a duração de uma crise já instalada, enquanto o tratamento profilático tem como objetivo re-

duzir a probabilidade de ocorrência ou a recorrência de crises de angioedema.

A frequência das crises é muito variável, existindo doentes que se mantêm assintomáticos durante longos períodos, enquanto outros apresentam crises graves recorrentes frequentes (7,13). A otimização terapêutica na população pediátrica com AEH requer uma abordagem individualizada que tenha em consideração a gravidade e frequência das crises, bem como a sua repercussão funcional e, consequentemente, na qualidade de vida (7). Todos os casos devem ser referenciados e acompanhados em centros hospitalares terciários com experiência no tratamento desta patologia rara (5).

As séries publicadas de casos de AEH em idade pediátrica são poucas e desconhecem-se dados nacionais. O objetivo deste estudo foi fazer uma análise descritiva das características demográficas, clínicas e terapêuticas de uma série de doentes pediátricos com AEH seguidos num hospital terciário.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo envolvendo doentes pediátricos com diagnóstico confirmado de AEH e que a 31-12-2021 mantivessem seguimento regular em consulta de Imunoalergologia de um hospital terciário português. Os dados demográficos, clínicos e terapêuticos foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos dos doentes, complementada por entrevista telefónica aos familiares/cuidadores de cada doente para se inquirir quanto à ocorrência de crises e utilização de medicação profilática ou de tratamento de crise nos 12 meses anteriores à data do contacto telefónico.

Os dados demográficos analisados foram: idade atual, sexo e raça/etnia. Considerou-se, ainda, a existência de história familiar de AEH e número de familiares afetados.

Os dados clínicos analisados foram: classificação do AEH em tipo I, tipo II ou AEH com complemento normal (AEH nCI-INH), neste caso todos AEH-FXII; idade de início dos sintomas; idade na altura do diagnóstico defini-

tivo; caracterização dos sintomas, nomeadamente a presença de crises cutâneas e sua localização, bem como a presença de crises com atingimento gastrointestinal e/ou respiratório; o número de crises cutâneas, abdominais ou respiratórias nos últimos 12 meses; número de idas ao serviço de urgência (SU) e de internamentos nos últimos 12 meses e ao longo de toda a vida; e desencadeantes das crises identificados como prováveis pelos cuidadores.

Os dados terapêuticos analisados foram os fármacos utilizados nos 12 meses precedentes ao contacto telefónico para o tratamento das crises agudas, assim como para a profilaxia de curta e/ou longa duração. Na eventualidade de existirem efeitos adversos destas terapêuticas, os mesmos foram também registados.

A análise estatística dos dados foi descritiva e realizada com recurso ao programa Microsoft Office Excel (versão 2019, Microsoft Corporation®).

O consentimento informado para a recolha e análise dos dados supracitados foi obtido verbalmente durante o contacto telefónico com os familiares/cuidadores.

RESULTADOS

Os dados recolhidos estão apresentados individualmente na Tabela 1. Incluímos 18 doentes pediátricos com diagnóstico confirmado de AEH, com média de idades de $11,4 \pm 4,5$ anos e mediana de 12 anos IQR (âmbito interquartil), 61% do sexo masculino e todos de raça caucasiana. Estes 18 doentes provinham de 12 famílias distintas e não relacionadas entre si, sendo que 3 famílias contribuíram com nove pessoas e as restantes 9 famílias apenas tinham um elemento cada. Nas famílias com mais de um elemento, observou-se um número equivalente de rapazes e raparigas.

O número de familiares que já tinham sido identificados como tendo AEH foi muito variável. Enquanto um dos doentes com AEH tipo II não tinha à data do estudo qualquer outro elemento da família com AEH conhecido, a família "D" tinha mais 27 familiares identificados, para além dos doentes incluídos neste estudo.

Quanto à classificação do AEH, a maioria tinha AEH CI-INH tipo I (61%, n=11), 28 % (n=5) tinham AEH CI-INH tipo II e 11% (n=2) apresentavam AEH nCI-INH. Analisando por família, existiam 8 famílias com AEH CI-INH tipo I (66,6% das famílias), 2 com AEH CI-INH tipo II (16,7%) e 2 com AEH nCI-INH (16,7%). Os 2 doentes com AEH nCI-INH tinham estudo genético com identificação de mutação no FXII: uma criança assintomática

cuja mãe tinha diagnóstico de AEH-FXII com mutação *Thr309Lys*; e uma adolescente com vários episódios de angioedema e estudo do complemento normal, com a mesma mutação.

A maioria dos doentes incluídos era sintomática (72%, n=13). A média de idades dos sintomáticos foi de 11,7±4,4 anos, ligeiramente superior à dos assintomáticos (10,8±5,3 anos). Nos sintomáticos, a média de idades de início dos

Tabela 1. Caracterização individual das crianças e adolescentes com angioedema hereditário

N.º do doente	Sexo	Raça	Idade	História familiar	Família	N.º familiares com AEH	Tipo AEH	Sintomas	Idade início dos sintomas	Idade do diagnóstico	Crises cutâneas	Localização	N.º crises no último ano	Crises gastrointestinais	N.º crises no último ano	Crises respiratórias altas	N.º crises no último ano	Desencadeantes suspeitos	Idas ao SU (total)	No último ano	Internamentos (total)	No último ano
1	M	C	17	+	A	5	I	+	3	4	+	F + E + G	12	+	0	-	0	T	1-4	0	0	0
2	F	C	9	+	B	2	I	+	7	5	+	E	2	+	7	-	0	S	1-4	0	0	0
3	M	C	8	+	B		I	+	0,5	1	+	F + E + G	3	+	9	+	3	S + T + I	10-14	0	13	0
4	M	C	8	+	C	3	I	-	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	M	C	16	+	D	27	II	+	8	4	+	E	6	+	1	-	0	S	≥20	1	10	0
6	F	C	14	+	D		II	+	7	4	+	F + E	0	+	4	-	0	S + M + P	15-19	6	2	0
7	F	C	15	+	D		II	+	6	4	+	G	1	+	4	-	0	S + M	1-4	0	0	0
8	M	C	16	+	D		II	-	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	F	C	6	+	E	9	I	+	2	2	+	E	0	-	0	-	0	I	1-4	0	1	0
10	M	C	15	+	E		I	+	8	4	-	NA	0	+	0	-	0	S	1-4	0	0	0
11	M	C	12	+	E		I	+	2	5	+	F + E + G	1	+	6	+	0	T + S + I	10-14	0	5	0
12	M	C	17	+	F	1	I	-	NA	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	M	C	12	+	G	4	I	+	8	9	+	E + G	10	+	4	-	0	T + S	1-4	0	0	0
14	F	C	7	+	H	2	FXII	-	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15	M	C	6	+	I	1	I	-	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16	F	C	9	-	J	-	II	+	5	6	+	F + E + G	11	-	0	-	0	T + S + I + P	5-9	4	4	2
17	F	C	16	+	K	2	FXII	+	10	16	+	F	0	+	0	+	0	ACO	15-19	0	2	0
18	M	C	3	+	L	3	I	+	2	2	+	F + E + G	0	-	0	-	0	-	1-4	0	0	0

Legenda: M – masculino; F – feminino; C – caucasiana; + Presente; – Não presente; AEH – angioedema hereditário; I – angioedema hereditário tipo I (défice quantitativo de CI-inibidor); II – angioedema hereditário tipo II (défice funcional de CI-inibidor); FXII – AEH com mutação no gene do Fator XII da coagulação. **Desencadeantes:** NA – não se aplica; F – face; E – extremidades; G – genitais; T – traumatismo; S – stresse; I – infeção; M – menstruação; P – picadas de inseto; ACO – anticoncepcional oral.

sintomas foi de $5,3 \pm 3,0$ anos, com mediana de 6 anos (IQR). O doente que apresentou sintomas mais precocemente tinha 6 meses de vida quando a doença se manifestou, e em apenas uma criança o início dos sintomas ocorreu após a primeira década de vida, aos 10 anos, neste caso uma menina com AEH-FXII.

A média de idades na altura do diagnóstico foi de $5,6 \pm 4,7$ anos. Em 10 dos 18 doentes, o diagnóstico precedeu o início da sintomatologia, sendo que 5 permaneciam assintomáticos. Nos restantes 8 doentes a demora do diagnóstico variou entre menos de um ano e 6 anos, com uma demora média de cerca de 1,6 anos. O caso em que se registou a demora de 6 anos até ao diagnóstico foi o da menina com AEH-FXII mencionada e em que o diagnóstico de familiares só foi efetuado posteriormente, ou seja, desde o início dos sintomas e até à data do diag-

nóstico ainda não se tinham identificado familiares afetados. É de notar que no único doente sem história familiar de AEH o diagnóstico foi estabelecido ao fim de 1 ano após o início dos sintomas.

Os desencadeantes das crises mais frequentemente reportados foram o stresse/ansiedade (n=9), traumatismo (n=5) e infeção (n=4), seguindo-se picadas de inseto (n=2), menstruação (n=2) e anticoncepcional oral (n=1) (Tabela 1).

A Tabela 2 resume a caracterização clínica das crises, assim como o número de atendimentos no SU e internamentos por crise de AEH ao longo do tempo e nos últimos 12 meses. Constatou-se que a maioria já tinha tido crises cutâneas ao longo da vida (92%). Enquanto 1/3 dos doentes não apresentaram qualquer crise no ano precedente, os restantes reportaram 2 a 10 crises nesse pe-

Tabela 2. Caracterização clínica das crises de AEH

	Doentes sintomáticos (n=13)	
	Desde o início dos sintomas	Nos últimos 12 meses
Crises cutâneas, n (%)	12 (92)	8 (62)
N.º de crises, mediana (P25-P75)		5 (2-10)
Atingindo as extremidades, n (%)	10 (77) *	
Atingindo a face, n (%)	7 (54) *	
Atingindo os genitais, n (%)	7 (54) *	
Crises gastrointestinais, n (%)	10 (77)	7 (54)
N.º de crises, mediana (P25-P75)		4 (4-7)
Crises respiratórias altas, n (%)	3 (23)	1 (8)
N.º de crises, mediana (P25-P75)		3
Atendimentos no SU por crise, n (%)	13 (100)	3 (23)
Entre 1 e 4 vezes, n (%)	7 (54)	2 (15)
Entre 5 e 9 vezes, n (%)	1 (8)	1 (8)
Entre 10 e 14 vezes, n (%)	2 (15)	0
Entre 15 e 19 vezes, n (%)	2 (15)	0
≥ 20 vezes, n (%)	1 (8)	0
Internamentos por crise, n (%)	7 (54)	1 (8)

Legenda: P25-P75 – percentil 25-percentil 75; SU – serviço de urgência.

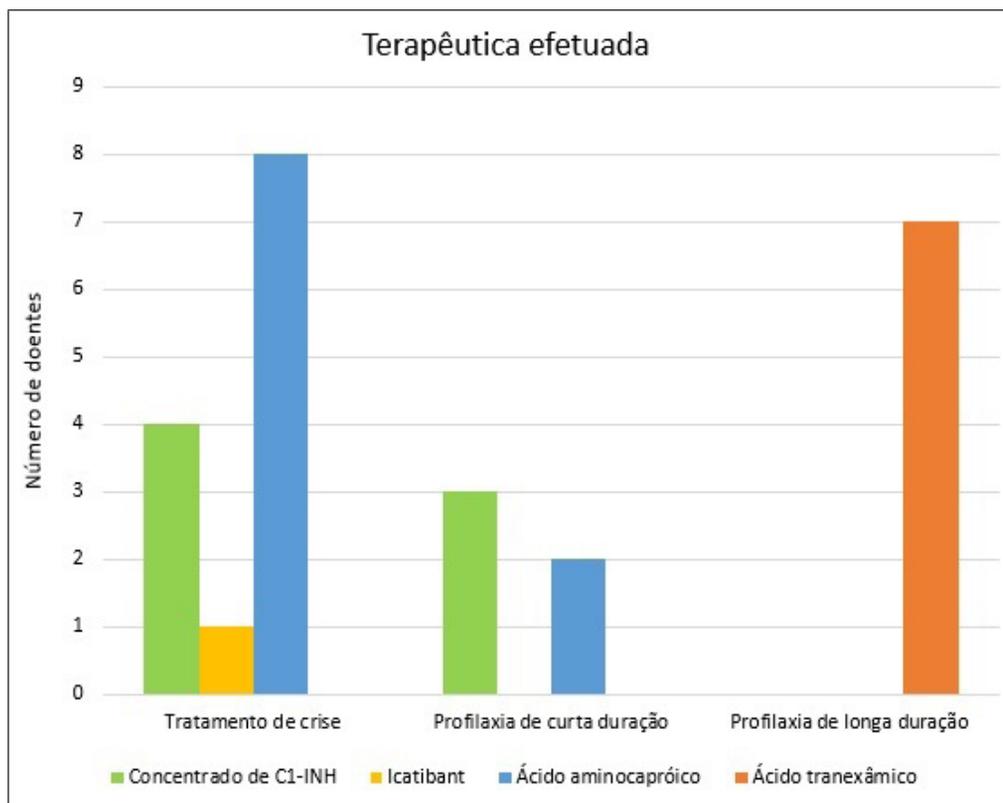
* Vários doentes tinham já tido atingimento de duas ou três destas áreas pelo que a % excede os 100%

ríodo, o que corresponde a uma mediana de 5 crises (1 crise a cada 2,4 meses). Verificou-se que 10 doentes já tinham tido crises gastrointestinais, dos quais 70% tinham tido pelo menos uma no último ano. Estes doentes reportaram 1 a 9 episódios nesse ano, com uma mediana de 4 crises (1 crise a cada 3 meses). O atingimento das vias aéreas superiores foi menos frequente, afetando 3 doentes dos quais apenas um reportou crises nos últimos 12 meses (1 crise a cada 4 meses).

Todos os doentes sintomáticos referiram pelo menos um atendimento no SU por crise de AEH, sendo que 54% recorreram 1-4 vezes ao SU e 38% mais de 10 vezes ao longo da sua vida. Sete doentes já tinham sido internados por crise de AEH entre 2 e 8 vezes (mediana de 4 internamentos por doente). Relativamente ao ano anterior, três doentes recorreram ao SU (em média 4 vezes) e um

necessitou de internamento (2 vezes) por crise de AEH.

Os esquemas terapêuticos administrados nos doentes sintomáticos durante o ano anterior encontram-se representados na Figura 1. Na abordagem das crises a escolha terapêutica baseou-se na resposta prévia aos fármacos disponíveis, sendo que 8 doentes foram tratados com ácido ϵ -aminocaproico, 4 com concentrado de CI-INH endovenoso e um com icatibant. Relativamente ao tratamento profilático, foi utilizada profilaxia de curta duração em 38% dos doentes (3 com concentrado de CI-INH e 2 com ácido ϵ -aminocaproico) pré-procedimentos odontológicos e/ou cirúrgicos. Sete doentes (54%) com história prévia de crises recorrentes e/ou graves e várias idas ao SU estavam sob profilaxia de longa duração (PLD) com ácido tranexâmico. Para além do desconforto e dor associados às administrações pa-



Legenda: CI-INH – CI inibidor.

Figura 1. Terapêutica da crise, profilaxia de curta e longa duração

rentéricas, nenhum doente reportou outros efeitos adversos relacionadas com qualquer uma das terapêuticas instituídas.

DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo foram avaliados 18 doentes pediátricos com diagnóstico de AEH seguidos em consulta de Imunologia num hospital terciário em Portugal. A mediana de idades foi de 12 anos (IQR), sendo 61% do sexo masculino, todos de raça caucasiana e 94% com história familiar de AEH. Estes dados são semelhantes aos de Nanda *et al*, que incluiu 21 crianças e adolescentes com mediana de idades de 13,2 anos, sendo 71% do sexo masculino, 95% de raça caucasiana e 86% com história familiar de AEH (1). Numa população de 32 doentes pediátricos com AEH CI-INH tipo I ou II, Farkas *et al* reportaram características semelhantes: 59% do sexo masculino, 97% de raça caucasiana e 91% com história familiar (14). Relativamente aos doentes com AEH com défice de CI-INH, verificamos na presente série uma proporção de indivíduos com AEH CI-INH tipo II superior à previamente reportada (31% vs 10-15%) (2,9,16). No entanto, quando se faz a análise corrigida por família, a proporção das famílias com AEH tipo II reduz-se para valores próximos dos 15%, refletindo a influência de uma família muito numerosa de doentes com AEH tipo II.

O presente estudo sugere que um início precoce dos sintomas pode predizer um curso mais grave da doença, o que já foi reportado em algumas publicações (2,15). Nos doentes com início dos sintomas com 2 ou menos anos de vida (4 doentes), 50% tiveram crises envolvendo o aparelho respiratório superior, enquanto naqueles que só iniciaram sintomas com 3 ou mais anos de vida essa percentagem foi de 11%. Se, por outro lado, considerarmos a necessidade de internamento como critério de gravidade da doença, verifica-se que 75% dos doentes com início de sintomas antes dos 2 anos tiveram pelo menos um internamento, enquanto nas crianças/adoles-

centes que só iniciaram sintomas depois dos 2 anos apenas 44% já tinham sido internadas.

De acordo com a literatura, o início dos sintomas ocorre geralmente na infância ou adolescência, em média aos 10 anos de idade, mas pode ocorrer logo no primeiro ano de vida (3,8,16). Num estudo português que incluiu 126 crianças/adolescentes e adultos, esta média foi de $12,6 \pm 8,4$ anos, sendo que cerca de 2/3 iniciaram sintomas antes da idade adulta (9). Na presente série, a média de idades de início dos sintomas foi de $5,3 \pm 3,0$ anos, variando entre 6 meses e 10 anos, com uma mediana de 6 anos (P25-P75, 2-8). Outros autores reportam medianas de idades das crises inaugurais variando de 5,7 a 12,5 anos, consoante as séries (1,10,11,17,18). Uma revisão de 2014 sobre AEH pediátrico refere que cerca de metade dos doentes com AEH são sintomáticos por volta dos 6 anos e quase 90% reportam início dos sintomas antes dos 20 anos (4).

Na presente série, 30% dos doentes permaneciam ainda sem quaisquer sintomas inaugurais à data do estudo: 3 crianças com menos de 10 anos e 2 já no final da adolescência (16 e 17 anos). Nestes casos, a hipótese diagnóstica foi colocada pela presença de história familiar positiva e depois confirmada por avaliação laboratorial. É bem conhecido que uma fração dos doentes com AEH permanece assintomática durante a infância e por vezes até na idade adulta, apesar de serem portadores de mutações causadoras de doença e/ou de terem défice de CI-INH. Na série de Nanda *et al*, 25% dos 21 doentes também ainda não tinham tido sintomas à data do estudo, 4 crianças com menos de 10 anos e uma adolescente com 15 anos (1). Na série de 9 doentes reportada por Karadža-Lapić *et al*, 3 de 8 doentes com mais de um ano de idade (37%) ainda não tinham tido sintomas aos 6, 8 ou 15 anos, havendo uma adolescente de 16 anos que só tinha iniciado sintomas aos 15 anos (19). Nestas séries, como na presente, a identificação destes casos é fundamental, não só para se poder evitar o uso de alguns fármacos, como os anticoncepcionais orais estrogénicos, e instituir terapêuticas específicas, mas também para que

os sintomas inaugurais possam ser imediatamente reconhecidos como tal, uma vez que podem ser graves ou até fatais (4).

Na presente série, a média de idades dos doentes à data do diagnóstico de AEH foi de $5,6 \pm 4,7$ anos, o que traduz uma pequena demora diagnóstica relativamente à média de idade do início dos sintomas, que foi de $5,3 \pm 3,0$ anos, conforme referido. Apesar de na literatura serem referidos atrasos diagnósticos que podem chegar aos 20 anos (10,11), outros trabalhos têm já demonstrado que, quando existem outros membros da família com AEH conhecido, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é significativamente menor (1,2,9). Acreditamos que o facto de, nesta série, quase todos os doentes já terem familiares diagnosticados e acompanhados em centros especializados nesta doença rara, contribuiu para o seu diagnóstico tão precoce.

Quanto à localização das crises no subgrupo sintomático, a maioria (92%) reportou crises cutâneas (77% envolvendo as extremidades, 54% a face e 54% a área genital). As crises gastrointestinais também foram frequentes, ocorrendo em 77% dos doentes sintomáticos. Menos frequente foi o envolvimento da via aérea superior, que mesmo assim ocorreu em 23% das crianças/adolescentes. Estes resultados estão de acordo com vários trabalhos que reportaram que as crises cutâneas são as mais comuns, seguindo-se os sintomas gastrointestinais e das vias aéreas superiores (14,19). Por outro lado, nos 12 meses prévios à entrevista telefónica, 31% dos doentes não reportaram crises, proporção semelhante à referida por Betschel S *et al* nas *guidelines* canadianas sobre AEH (20).

Vários fatores podem predispor os doentes às crises de AEH. Os desencadeantes mais frequentemente identificados neste estudo foram o stresse/ansiedade (69%), traumatismo (38%) e infeção (31%), seguindo-se picadas de inseto (15%), menstruação (15%) e anticoncepcional oral (8%). Estes resultados são semelhantes aos da literatura, onde o traumatismo mecânico, o stresse e/ou as infeções são indicados como os principais fatores precipitantes. A

este respeito chama-se a atenção para a adolescente com AEH-XII e cujo desencadeante referido foi a toma de anticoncepcional oral, o que, por razões óbvias, ocorre menos em idade pediátrica do que em idade adulta. Nos doentes da nossa série, o impacto das crises de AEH traduz-se também pelos múltiplos recursos ao SU e pela necessidade de internamentos em mais de metade dos doentes sintomáticos, ainda que de curta duração.

Todos os doentes sintomáticos desta série receberam tratamento de crise em algum momento, na sua maioria com antifibrinolíticos (ácido ϵ -aminocaproico). Apenas 5 doentes (35%) receberam terapêuticas específicas (4 com CI-INH e 1 com icatibant). Na série de Nanda *et al* (1), dos 15 doentes sintomáticos apenas 5 (30%) tinham recebido concentrado de CI-INH e um tinha efetuado androgénios em crise, sendo que os outros 9 doentes não tinham usado qualquer terapêutica para o tratamento das crises. A utilização de antifibrinolíticos ou de androgénios para o tratamento das crises é questionável e várias *guidelines* não a recomendam por falta de eficácia demonstrada (2,8,21). No entanto, na experiência da nossa unidade de AEH, os antifibrinolíticos têm tido utilidade inequívoca em algumas crianças e adolescentes, tanto a nível do tratamento da crise aguda como a nível da profilaxia a longo prazo, embora o seu efeito seja de pequena magnitude e não se observe em todos os doentes. Relativamente à terapêutica profilática, 38% dos doentes já tinha feito profilaxia de curta duração pré-procedimentos, e 7 (54%) estavam sob PLD, todos com ácido tranexâmico. Neste grupo sob PLD encontravam-se os 5 doentes que já tinham recebido terapêuticas específicas para o tratamento da crise. A aprovação em 2023 pela *U.S. Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency* da PLD com ianadelumab a partir dos 2 anos de idade é um marco na evolução terapêutica que, quando aprovada e comparticipada no nosso país, poderá permitir revolucionar a gestão clínica dos doentes pediátricos com AEH, particularmente aqueles com início precoce dos sintomas ou com expressões clínicas mais graves.

Este estudo apresenta como limitação o facto de ser um estudo retrospectivo, baseado na consulta dos processos clínicos complementada com entrevistas telefónicas, o que pode levar à omissão de alguns dados por parte dos entrevistados devido à dificuldade em recordar os episódios ou a outros motivos alheios aos autores. Por outro lado, a ausência de uma forma objetiva de diagnosticar as crises gastrointestinais, por exemplo através de tomografia computadorizada ou ecografia abdominal, que documentem edema da parede intestinal, bem como a inexistência de scores de gravidade e/ou controlo da doença específicos para AEH e validados na idade pediátrica, constituem limitações deste estudo. Por último, a realização de uma análise estatística unicamente descritiva pode ser uma limitação. Como ponto forte, destaca-se o facto de este ser um estudo de uma série de doentes com AEH em idade pediátrica, que são escassos na literatura, sendo este o primeiro trabalho sobre este tema publicado em Portugal.

CONCLUSÕES

Neste estudo descrevemos uma população pediátrica com AEH seguida num hospital terciário nacional. Verificou-se que aproximadamente 3/4 da população estudada tinha manifestações clínicas de doença e que estas surgiram, em mais de metade dos doentes, até à idade escolar. O envolvimento cutâneo foi o mais frequente, enquanto o respiratório foi o mais raro, não obstante o que motivou mais atendimentos no SU/internamentos, apesar de não ter ocorrido nenhum episódio de asfixia. Estes dados refletem nitidamente o enorme impacto negativo que o AEH tem, mesmo em idades pediátricas. Os doentes que iniciaram sintomatologia antes dos 2 anos tiveram, de uma forma geral, um curso clínico com mais crises envolvendo as vias aéreas e com mais internamentos, revelando uma tendência para maior gravidade. A presente amostra foi tratada com terapêuticas específicas para o AEH, sobretudo para as crises.

Este estudo demonstra a necessidade de os doentes pediátricos com AEH terem um seguimento em unidades especializadas, atendendo à marcada expressão clínica da doença.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Josefina Vieira  0000-0003-2591-774X

Joana Cosme  0000-0002-2144-3236

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Estrella Alonso  0000-0002-3840-5391

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

Amélia Spínola Santos  0000-0002-5032-6354

Manuel Branco Ferreira  0000-0002-4294-7003

Autor correspondente

Josefina Vieira 

Av. Luís de Camões 6180

9000-177 Funchal

E-mail: josefinavieira93@live.com.pt

REFERÊNCIAS

1. Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3):392-5. doi: 10.1016/j.jaip.2014.11.012
2. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72(2):300-13. doi: 10.1111/all.13001.
3. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-term efficacy of subcutaneous C1 inhibitor in pediatric patients with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2020; 33(3):136-41. doi: 10.1089/ped.2020.1143.
4. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(5):420-7. doi: 10.1111/pai.12168.
5. Norma DGS 009/2019 de 19/12/2019. Abordagem diagnóstica e terapêutica do angioedema hereditário. <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/12/19/abordagem-diagnostica-e-terapeutica-do-angioedema-hereditario/> (acesso em 4/8/2023).

6. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis* 2019; 7(1):75-83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002.
7. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1):40. doi: 10.1186/s13223-021-00537-2.
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7):1961-90. doi: 10.1111/all.15214.
9. Varandas C, Esteves Caldeira L, Silva SL, Costa C, Limão R, Silva MI, et al. Hereditary angioedema: 24 years of experience in a Portuguese Reference Center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022 [online ahead of print]. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.278.
10. 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(4):498-503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0.
11. Farkas H. Paediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):18. doi: 10.1186/1710-1492-6-18.
12. Cosme J, Santos AS, Lopes A, Martinho A, Barbosa MP. Angioedema hereditário com complemento normal: A importância do estudo genético na família. *Rev Port Imunoalergologia* 2015; 23(3):175-87.
13. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021; 6(3):394-403. doi: 10.1002/lio2.555.
14. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1671-8.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010.
15. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiaz M, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(5):562-8. doi: 10.1111/pai.13065.
16. Hayes S, Farrell C, Relan A, Anderson J. Population pharmacokinetics of recombinant human C1 esterase inhibitor in children with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(6):707-12. doi: 10.1016/j.ana.2021.02.010.
17. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2011; 66(1):76-84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x.
18. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119(3):267-74. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064.
19. Karadža-Lapić L, Barešić M, Vrsalović R, Ivković-Jureković I, Sršen S, Prkačin I, et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in pediatric patients in Croatia - First national study, diagnostic and prophylactic challenges. *Acta Clin Croat* 2019; 58(1):139-46. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.18.
20. Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kóhalmi KV, Kessel A. Health-related quality of life among children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(4):370-6. doi: 10.1111/pai.12712.
21. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The international/canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8