

WYTYCZNE/GUIDELINES

Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczyńioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie

Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis

Grzegorz Porębski¹, Jacek Gocki², Aldona Juchacz³, Aleksandra Kucharczyk⁴, Tomasz Matuszewski⁵, Katarzyna Olejniczak⁶, Małgorzata Sokołowska⁷, Marcin Stobiecki¹, Ewa Trębas-Pietras⁸, Krystyna Obtułowicz¹

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁶Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷Poradnia Alergologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁸Oddział Alergologii i Chorób Płuc, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

STRESZCZENIE

Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy (HAE) będący skutkiem wrodzonego niedoboru inhibitora składowej C1 układu dopełniacza jest chorobą rzadką, która upośledza codzienne funkcjonowanie, a nawet może zagrażać życiu. Przejściowy miejscowy wzrost stężenia bradykininy powoduje napady obrzęków naczyńioruchowych w różnych lokalizacjach, w tym obrzęki twarzy i krtani oraz napadowe bóle brzucha. Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy jako choroba rzadka nie jest szeroko znany, a jego objawy często przypominają dolegliwości występujące w innych schorzeniach, co powoduje, że diagnostyka różnicowa i leczenie HAE może sprawiać trudności. W związku z tym grupa robocza sekcji HAE złożona z lekarzy sprawujących opiekę nad chorymi z HAE opracowała dokument opisujący postępowanie w tym schorzeniu, który został następnie poddany szerokim konsultacjom w celu uzyskania dalszych sugestii dotyczących jego ostatecznej treści. W pierwszej części zaleceń omówiono objawy kliniczne, diagnostykę różnicową, klasyfikację oraz podłoże patofizjologiczne HAE, z uwzględnieniem nowych prac badawczych z zakresu genetyki.

SŁOWA KLUCZOWE

wrodzony obrzęk naczyńioruchowy, inhibitor C1, rozpoznanie, klasyfikacja, rekomendacje.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE), resulting from inherited deficiency of C1 inhibitor, is a rare but disabling and life-threatening disease. An overshooting local increase in bradykinin concentration induces angioedema attacks, which manifest as acute abdominal pain, and facial, laryngeal or peripheral swellings. Health care providers are often not aware of appropriate differential diagnosis and therapy of this rare disease, which frequently bears resemblance to other disorders. For this reason we convened the working group of the HAE Section members experienced in HAE management to develop recommendations for Polish clinical decision makers. The document was initiated at the working meeting and then circulated for further suggestions. The independent review board was requested to review the document and provide feedback. This first part of the consensus statement covers clinical symptoms, differential diagnosis, classification, and pathophysiologic background of HAE, including new genetic findings.

KEY WORDS

hereditary angioedema, C1-inhibitor, diagnosis, classification, recommendations.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Grzegorz Porębski, Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel.: +48 12 423 11 22, e-mail: g.porebski@uj.edu.pl

RADA KONSULTACYJNA:

Zbigniew Bartuzi¹, Anna Bręborowicz², Ewa Czarnobilska³, Karina Janz-Różyk⁴, Krzysztof Kowal⁵, Marek L. Kowalski⁶, Jerzy Kruszewski⁷, Marek Kulus⁸, Barbara Rogala⁹, Maciej Siedlar¹⁰

¹Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁸Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

WYKAZ SKRÓTÓW

AAE – nabyty obrzęk naczynioruchowy

AAE-ACE-I – nabyty obrzęk naczynioruchowy indukowany ACE-I

AAE-IH – nabyty idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy zależny od histaminy

AAE-InH – nabyty idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy niezależny od histaminy

ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny

C1-INH – inhibitor składowej C1 układu dopełniacza

C4 – składowa C4 układu dopełniacza

HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy

HAE-1 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie stężenia) C1-INH typ 1

HAE-2 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie aktywności) C1-INH typ 2

HAE-ANG – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu angiotensynogenazy 1

HAE-C1-INH – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH

HAE-FXII – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu czynnika XII

HAE-PLG – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu plazminogenu

HAE-UNK – wrodzony obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu

HMWK – kininogen wielkocząsteczkowy

HSP – białka szoku termicznego

LPH – leki przeciwhistaminowe

MASP – proteazy serynowe związane z lektyną wiążącą mannozę

MGUS – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

WPROWADZENIE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, objawiającą się miejscowymi, samoograniczającymi się obrzękami tkanki podskórnej i podśluzówkowej, które spowodowane są wzrostem przepuszczalności naczyń pod wpływem przejściowej zwiększonej produkcji bradykininy [1, 2]. Schorzenie zostało po raz pierwszy opisane przez Wiliama Oslera w 1888 r. [3], a dopiero w 1963 r. Donaldson i Evans zidentyfikowali niedobór inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH) jako czynnik etiopatogenetyczny [4]. HAE-C1-INH jest wynikiem mutacji w jednym z dwóch alleli genu SERPING1 (*serpin family G member 1*) kodującego C1-INH, co skutkuje zmniejszeniem stężenia lub brakiem aktywności tego białka. Jest to cecha dziedziczona autosomalnie dominująco, w związku z tym w większości przypadków wywiad rodzinny jest dodatni. W 20–25% przypadków opisano mutacje *de novo* odpowiedzialne za powstanie choroby przy ujemnym wywiadzie rodzinnym [1, 2]. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest chorobą rzadką, występującą z częstością od 1 : 10 000 do 1 : 50 000 osób w populacji ogólnej [5].

Rozpoznawanie i leczenie napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego przez lekarzy praktyków różnych specjalności sprawia trudności ze względu na rzadkie występowanie choroby i objawy, które mogą naśladować inne schorzenia. Z tego względu grupa robocza Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, złożona z lekarzy pracujących na co dzień z chorymi na HAE-C1-INH, opracowała zalecenia dotyczące postępowania w tym schorzeniu. Niniejsza, pierwsza część zaleceń obejmuje zagadnienia związane z klasyfikacją, patogenезą, objawami klinicznymi i diagnostyką różnicową HAE-C1-INH.

KLASYFIKACJA

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH należy do obrzęków, którym nie towarzyszy pokrzywka. Wyróżnia się 4 typy nabytego obrzęku naczynioruchowego (*acquired angioedema* – AAE) i 6 typów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*hereditary angioedema* – HAE) (tab. 1) [1]. Najczęstszy z nich, wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH typu 1 (ok. 85% chorych z HAE-C1-INH) wiąże się z ilościowym niedoborem inhibitora C1 esterazy (HAE-1). W obrzęku typu 2 (ok. 15% chorych z HAE-C1-INH) występuje dysfunkcja inhibitora C1 przy prawidłowym jego stężeniu w surowicy (HAE-2). U większości chorych z typem 1 i 2 stwierdza się mutację genu SERPING1. Trzecia grupa chorych z HAE charakteryzuje się dodatnim wywiadem rodzinnym, prawidłowym stężeniem i aktywnością inhibitora C1. W tym typie obrzęku wykrywa się mutacje genu dla czynnika XII układu krzepnięcia (HAE-FXII), angiopoetyny 1 (HAE-ANG) [6], plazminogenu (HAE-PLG) [7] lub nie udaje się wykryć mutacji sprawczej (HAE-UNK, wrodzony obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu). Obraz kliniczny u chorych z trzeciej grupy jest analogiczny jak w HAE-C1-INH [2, 3].

W grupie nabytych obrzęków naczynioruchowych wyróżnia się obrzęki bez znanego czynnika wywołującego, wśród nich poddający się terapii lekami przeciwhistaminowymi obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (*idiopathic histaminergic AAE* – AAE-IH) oraz idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (*idiopathic non-histaminergic AAE* – AAE-InH). Kolejną grupą są obrzęki nabyte związane z niedoborem inhibitora C1, występujące zwykle u pacjentów po 40. roku życia, bez wywiadu rodzinnego (AAE-C1-INH). Czwartym typem obrzęków nabytych jest nabyty obrzęk związany z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (AAE-ACE-I),

TABELA 1. Nazewnictwo, klasyfikacja i różnicowanie obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki (skrót i omówienie – patrz podrozdział „Klasyfikacja”)

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE)	z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH)	ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ 1 (HAE-1)
		z obniżoną aktywnością C1-INH, typ 2 (HAE-2)
	z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH)	z mutacją genu czynnika XII (HAE-FXII)
		z mutacją genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG)
		z mutacją genu plazminogenu (HAE-PLG)
		o nieznanym podłożu (HAE-UNK)
Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE)	idiopatyczny	zależny od histaminy (AAE-IH)
		niezależny od histaminy (AAE-InH)
	znany mechanizm	z niedoboru C1-INH (AAE-C1-INH)
		indukowany ACE-I (AAE-ACE-I)

w którym nie znajduje się innych przyczyn dolegliwości. Szersze omówienie poszczególnych typów obrzęków naczynioruchowych bez pokrzywki zamieszczono w podrzdziale „Diagnostyka i rozpoznanie”.

PATOGENEZA

BIOLOGICZNA ROLA INHIBITORA C1

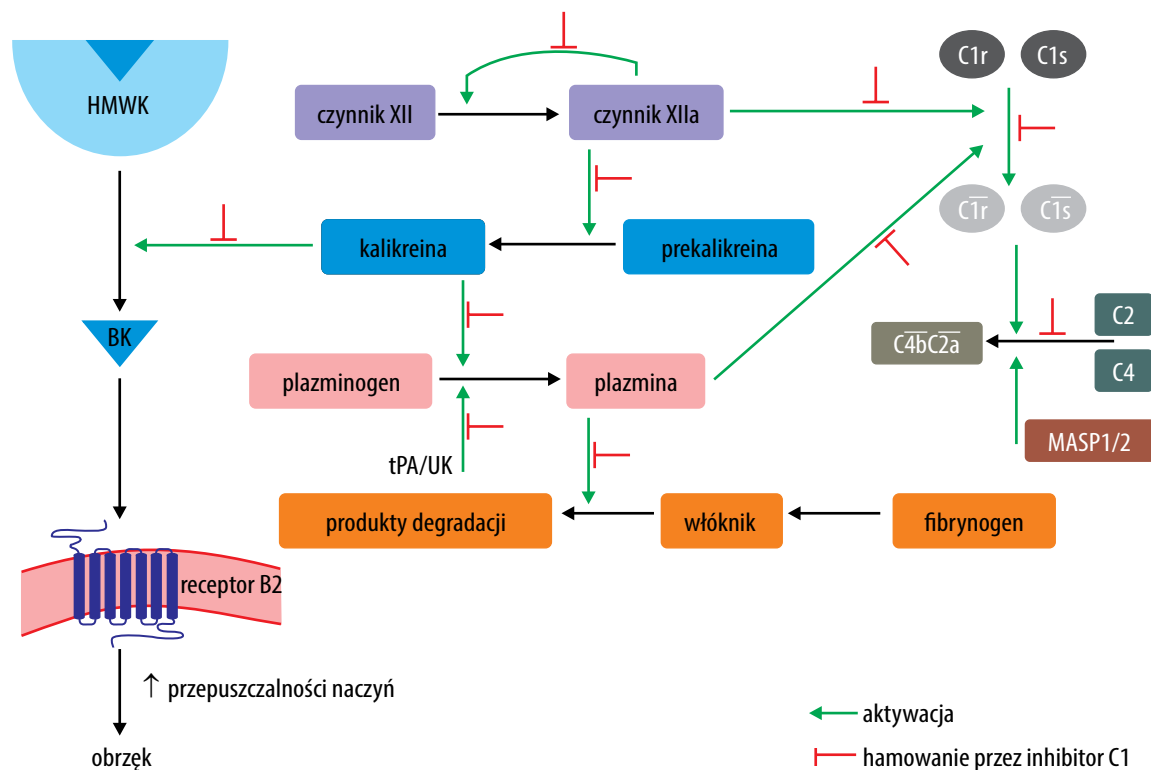
Inhibitor C1 jest białkiem ostrej fazy należącym do serpin (*serine protease inhibitors*). Odgrywa ważną rolę w procesie hamowania kaskad układów białkowych: krzepnięcia, fibrynolizy i generacji kinin – bradykininy. Ponadto hamuje dwie drogi aktywacji dopełniacza – klasyczną i lektynową. Działanie C1-INH polega na bezpośrednim wiązaniu się z proteazami znajdującymi się w surowicy. Są to proteazy: C1r i C1s, MASP1 i MASP2 (*mannose-binding lectin-associated serine proteases*), czynnik kontaktu XII (czynnik Hagemana), czynnik XI, kalikreina [8–10]. Za objawy chorobowe w HAE-C1-INH odpowiada brak hamowania kalikreiny, która odszczepia bradykininę z wielkocząsteczkowego kininogenu HMWK (*high-molecular-weight kininogen*). Bradykinina wiąże się z receptorem bradykininowym B2, co powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, a następnie powstanie obrzęku (ryc. 1) [11, 12].

ZABURZENIA MOLEKULARNE ZAPOCZĄTKOWUJĄCE OBRZĘK

Zaburzenia molekularne inicjujące atak nie są w pełni poznane. Ważnym elementem zapoczątkowującym reakcję jest lokalna aktywacja proteazy czynnika XII i prekalkreiny zarówno w osoczu, jak i na powierzchni komórek śródbłonna. Sugerowane są dwa mechanizmy aktywacji czynnika XII – przez fosfolipidy uwolnione z uszkodzonych komórek [13] lub przez białko wstrząsu termicznego (HSP) generowane w komórce pod wpływem czynników stresowych [14]. Aktywny czynnik XII (czynnik XIIa) i kalikreina katalizują rozszczepienie kininogenu o dużej masie cząsteczkowej z uwalnianiem bradykininy. C1-INH odgrywa ważną rolę w ograniczaniu produkcji bradykininy przez zahamowanie zarówno kalikreiny, jak i aktywnego czynnika XII. Niedobór C1-INH lub jego dysfunkcja prowadzi do nadmiernej, niekontrolowanej produkcji bradykininy [12, 14].

GENETYKA WRODZONEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

Dziedziczenie HAE-C1-INH odbywa się w sposób autosomalny dominujący, dlatego osoby z objawami HAE-C1-INH w większości mają dodatni wywiad rodzinny



RYCINA 1. Rola inhibitora C1 w kininogenezie, fibrynolizie i układzie dopełniacza (główne aspekty) (na podstawie [5])

BK – bradykinina, MASP – proteaza serynowa związana z białkiem wiążącym mannozę, HMWK – wielkocząsteczkowy kininogen, tPA – tkankowy aktywator plazminogenu, UK – urokinaza. Przygotowano z wykorzystaniem zestawu graficznego *Motifolio* (Motifolio Inc., Eliott City, MD, USA).

i członków rodziny z objawami. Dodatni wywiad rodzinny nie jest warunkiem koniecznym rozpoznania schorzenia, gdyż u ok. 20–25% pacjentów mających objawy stwierdza się mutację *de novo* [15, 16]. Prawie wszyscy zidentyfikowani chorzy są heterozygotami z mutacją zlokalizowaną w jednym allelu genu kodującego białka serpin na chromosomie 11, chociaż opisano nieliczne przypadki homozygotyczne [17–20]. Opisano ponad 450 mutacji u niezależnych pacjentów z HAE-1 i HAE-2 [21]. Obecnie dostępny jest rejestr i elektroniczna baza danych znanych mutacji [22]. Najczęstszą wadą jest mutacja pojedynczej pary zasad – blisko 80% przypadków. Większe zaburzenia genu, takie jak częściowe delecje i duplikacje, stanowią dalsze 20% mutacji.

U większości chorych z HAE z prawidłowymi wartościami C1-INH genetyczne podłoże obrzęków jest nieznane [23]. W HAE-FXII stwierdzono różne mutacje czynnika XII [24–27]. Wykazano, że jedna z mutacji związana z tym typem HAE powoduje utratę miejsca glikozylacji czynnika Hagemana, co wiąże się z jego ułatwioną aktywacją w mechanizmach zarówno fizjologicznych, jak i eksperymentalnych [28]. Sugeruje się, że taki zmutowany czynnik XII jest wybitnie podatny na działanie plazminy, co ułatwia przechodzenie do formy aktywnej, która prowadzi do nadmiernej aktywacji szlaku kalikreina–kininy i generacji bradykininy [29]. Ostatnio opisano dwa kolejne defekty genetyczne odpowiedzialne za HAE z prawidłowym C1-INH, takie jak mutacja genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG) [6] i plazminogenu (HAE-PLG) [7].

Nabyty obrzęk naczynioruchowy indukowany ACE-I (AAE-C1-INH) jest rzadkim zespołem chorobowym. U części chorych występuje on w przebiegu chorób związanych z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi limfocytów B [1]. Obrzęk jest w takim przypadku objawem towarzyszącym innej chorobie, a nie chorobą samą w sobie jak w HAE. Objawy choroby przypominają wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Według Zingale'a i wsp. choroby nowotworowe układu chłonnego są przyczyną ok. 30–40% przypadków AAE-C1-INH [30]. Podobnie często przyczyną są niezłośliwe monoklonalne gammopatie o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of uncertain significance* – MGUS). Rzadsze przyczyny to choroby autoimmunologiczne (8%) i inne niż limfoproliferacyjne choroby nowotworowe (6%) [30]. Szacunkowe dane wskazują, że ok. 6–10% pacjentów z obrzękami spowodowanymi niedoborem C1-INH może mieć nabytą przyczynę niedoboru [31, 32]. Rozpatrywane są dwa mechanizmy niedoboru C1-INH w przebiegu AAE-C1-INH: obecność przeciwciał skierowanych przeciwko C1-INH i nadmierne zużycie C1-INH [33–37]. Warto zauważyć, że przeciwciała te są obecne u niektórych chorych z HAE-C1-INH i u 3% zdrowej populacji [38]. Dodatkowo

w przypadku oznaczeń przeciwciał brakuje jednolitej, wystandaryzowanej metody.

OBRAZ KLINICZNY WRODZONEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO Z NIEDOBORU C1-INH

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się nawracającymi epizodami obrzęków głębokich warstw skóry i tkanki podskórnej o zróżnicowanej lokalizacji, jak również napadami obrzęku błony śluzowej i tkanki podśluzówkowej przewodu pokarmowego, gardła i krtani. Obrzękom nie towarzyszy świąd ani obecność bąbli pokrzywkowych i nie ustępują one po zastosowaniu glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych oraz adrenaliny. Objawy mogą występować także w okolicy moczopłciowej [1–3]. Chorzy mogą zgłaszać niekiedy niecharakterystyczne dolegliwości ze strony narządów klatki piersiowej, które wiążą się z HAE-C1-INH (obserwacja własna). Opisano pojedyncze przypadki występowania objawów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, zaburzenia widzenia, obrzęk mózgu), jednak ich związek przyczynowo-skutkowy z chorobą podstawową nie jest jednoznaczny [39–41].

Choroba może pojawić się w każdym wieku, zwykle jednak rozpoczyna się w okresie wczesnoszkolnym. W 50% przypadków pierwszy atak występuje między 5. a 11. rokiem życia. Wczesny początek objawów może sugerować cięższy przebieg choroby. Nasilenie obserwuje się zazwyczaj w okresie dojrzewania, zwłaszcza u kobiet [2]. Tylko niewielka część chorych ma skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg choroby. Szacuje się, że dotyczy to mniej niż 5% pacjentów po 20. roku życia [42]. Napady obrzęku stwierdza się u chorych ze zmienną częstością i w różnych lokalizacjach [43].

Ataki HAE-C1-INH mogą pojawiać się samoistnie lub pod wpływem czynników wyzwalających, takich jak drobny uraz mechaniczny, zabiegi medyczne (stomatologiczne, endoskopie), wysiłek fizyczny, infekcja (np. zakażenie układu moczowego, kolonizacja *Helicobacter pylori*) lub stres psychiczny. Do pogorszenia przebiegu choroby przyczynia się wzrost stężenia estrogenów, co jest zauważalne głównie podczas okresu dojrzewania i ciąży. Preparaty zawierające estrogeny (doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza) oraz inhibitory konwertazy angiotensyny zwiększają częstość występowania obrzęków [44–46]. Przewlekły charakter choroby istotnie obniża jakość życia pacjentów [47].

OBJAWY PRODRIMALNE

U części chorych przed napadem obserwuje się objawy prodromalne w postaci pieczenia skóry, drętwienia,

parestezji, rumienia brzeźnego. Dodatkowo może występować ogólne zmęczenie i gorsze samopoczucie [48, 49].

OBRZĘKI SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ

Jest to najczęstsza manifestacja choroby, charakteryzująca się lokalizacją w obrębie twarzy, kończyn lub narządów płciowych. Charakterystyczne jest występowanie niesymetrycznych obrzęków, bez towarzyszącego świądu, rumienia czy nadmiernego ucieplenia tkanek. Objawom nie towarzyszy pokrzywka. Obrzęk narasta powoli, zwykle przez kilkanaście godzin i utrzymuje się od 48 do 72 godzin, a niekiedy nawet do 5 dni [1–3].

OBJAWY ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Objawy ze strony przewodu pokarmowego dotyczą 70–80% pacjentów z HAE-C1-INH. Obrzęk błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obecność wolnego płynu w przestrzeni zaotrzewnowej może powodować występowanie nudności, wymiotów, biegunki, zaparc i bólów brzucha. Ucieczka płynu do przestrzeni zaotrzewnowej oraz towarzyszące rozszerzenie naczyń krwionośnych skutkuje hipowolemią, spadkiem ciśnienia tętniczego, odwodnieniem, a w zaawansowanym stadium może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego. Intensywność bólów brzucha podczas ataku choroby bywa różnorodna – od lekkiego dyskomfortu i pobołowania po silne dolegliwości sugerujące objawy „ostrego brzucha“ [1–3].

OBJAWY ZE STRONY GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Jest to potencjalnie najgroźniejsza lokalizacja obrzęku, która może prowadzić do częściowego lub całkowitego zamknięcia dróg oddechowych, a także śmierci przez uduszenie w przebiegu obrzęku gardła i krtani [50].

OBJAWY INNE I NIETYPOWE

Dolegliwości dotyczą niekiedy układu moczowego (obrzęk pęcherza moczowego i cewki moczowej z zaburzeniami mikcji, kolka nerkowa), narządu ruchu (uczucie opasującego stwardnienia mięśni, w tym klatki piersiowej, obrzęk stawów) oraz ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, migrena, zaburzenia widzenia) [39–41].

DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH podejrzewa się w przypadku, gdy u pacjenta, który nie przyjmuje ACE-I, a wywiad nie wskazuje na alergiczną lub polekową przyczynę dolegliwości, pojawiają się:

- nawracające epizody obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki i świądu, które utrzymują się od 2 do 5 dni i nie ustępują po zastosowaniu glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych lub adrenaliny;
- nawracające epizody samoograniczającego się bólu brzucha, zazwyczaj utrzymujące się od 1 do 3 dni (zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzano wcześniej również obrzęki w obrębie skóry);
- obrzęki krtani (nawet pojedynczy epizod) [51, 52].

Dodatni wywiad rodzinny z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na wrodzony obrzęk naczynioruchowy, chociaż u 20–25% pacjentów pojawiają się mutacje *de novo*, dlatego nie jest on warunkiem koniecznym rozpoznania [1, 2, 53].

Dodatkowym czynnikiem, który zwiększa prawdopodobieństwo występowania HAE-C1-INH, jest małe stężenie składowej C4 dopełniacza. Jeśli jedyną manifestacją schorzenia są objawy brzuszne, czas do postawienia diagnozy może się znacznie wydłużyć, ponieważ diagnostyka różnicowa uwzględnia wówczas liczne częste schorzenia, takie jak ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie przydatków, ciąża pozamaciczna, endometrioza, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego czy choroba wrzodowa. Nawrotowy charakter i charakterystyczny napadowy przebieg dolegliwości powinien skłonić do wykluczenia rzadkiej przyczyny, jaką jest wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

Kliniczne podejrzenie HAE-C1-INH należy zweryfikować pomiarami laboratoryjnymi składowych układu dopełniacza (składowa C4, stężenie i aktywność inhibitora C1). Zaleca się, żeby diagnostyka była oparta na dwukrotnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 1–3 miesięcy z materiału pochodzącego z niezależnych próbek [51, 52]. Nie należy wykonywać diagnostycznych oznaczeń w czasie leczenia substytucyjnego C1-INH, ponieważ wpływa ono na poziom składowych układu dopełniacza i uzyskane wyniki mogą być niewiarygodne. W przypadku uzyskania prawidłowych wartości składowej C4, stężenia i aktywności inhibitora C1 u chorego z klinicznym podejrzeniem HAE-C1-INH badania powinno się powtórzyć w trakcie napadu [52]. Stężenie składowej C4 dopełniacza w surowicy jest stale zmniejszone u większości chorych z HAE-C1-INH, a jego oznaczenie ma charakter przesiewowy [54]. Rozstrzygający charakter ma oznaczenie stężenia i aktywności C1-INH. Aktywność C1-INH w HAE-1 i HAE-2 zazwyczaj nie przekracza 30% [51]. Wyniki badań mogą być zaniżone podczas ciąży, dlatego przed potwierdzeniem lub wykluczeniem rozpoznania zaleca się ich powtórzenie po porodzie.

W większości przypadków badania genetyczne nie są konieczne do ustalenia rozpoznania HAE-C1-INH. U 8–10% chorych nie wykrywa się mutacji genu SERPING1 zmieniającej funkcje lub stężenie C1-INH

[21]. Diagnostyka genetyczna może być przydatna w niektórych przypadkach różnicowania HAE-C1-INH z AAE-C1-INH (późny początek objawów przy braku wywiadu rodzinnego), różnicowania HAE-C1-INH z wrodzonymi obrzękami z prawidłowym C1-INH (tab. 1) oraz w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak mozaicyzm [55]. Wykorzystanie badań genetycznych u dzieci i kobiet w ciąży zostało omówione w drugiej części stanowiska.

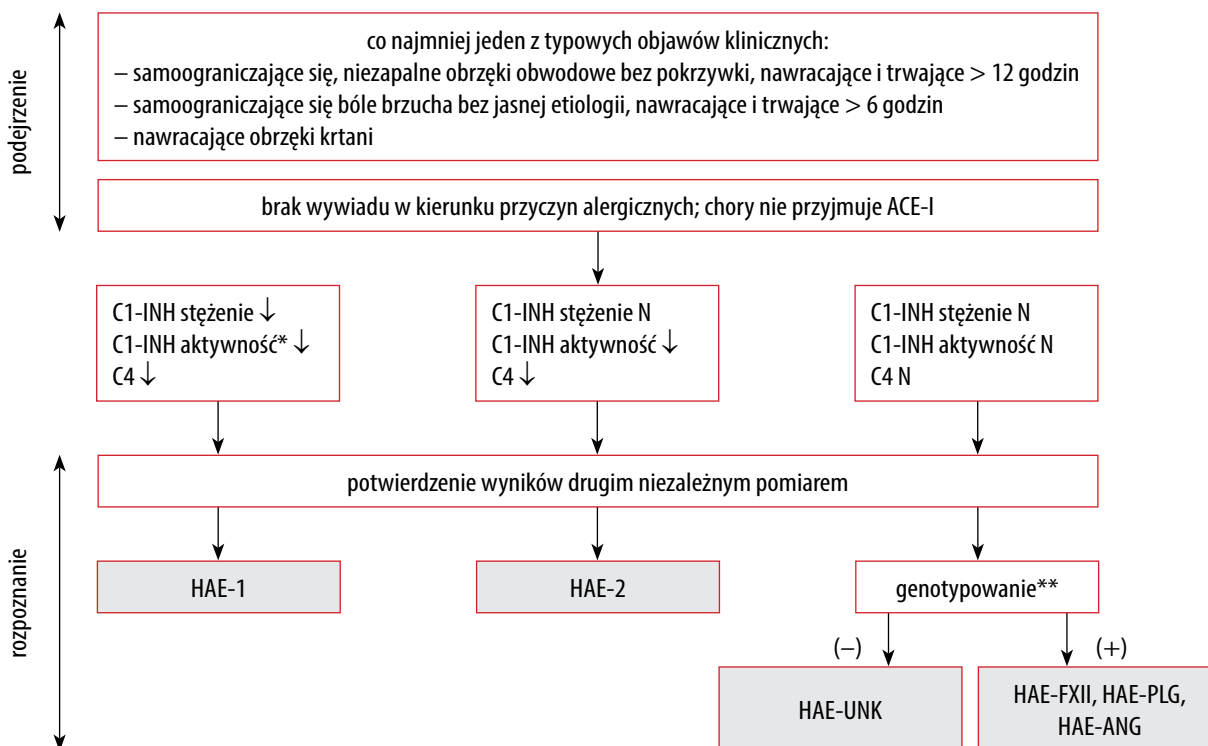
Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym jest następujące (ryc. 2):

- w przypadku zmniejszonego stężenia zarówno C4, jak i C1-INH należy rozpoznać HAE-1;
- gdy stężenie C4 jest zmniejszone z jednoczesnym prawidłowym lub podwyższonym poziomem C1-INH, należy oznaczyć aktywność C1-INH; jeśli jest ona obniżona, u pacjenta można rozpoznać HAE-2;
- jeżeli wszystkie badania (stężenie C4 i C1-INH oraz aktywność C1-INH) są prawidłowe, powinno się rozważyć rozpoznanie wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych z prawidłowym stężeniem C1-INH i przeprowadzić, w miarę dostępności, badania mutacji genów dla czynnika XII, angiopoetyny 1 i plazminogenu; w przypadku zidentyfikowania mutacji należy rozpoznać odpowiednio HAE-FXII, HAE-ANG, HAE-PLG; HAE-FXII obserwuje się przede wszystkim u kobiet, u których objawy są głównie estroge-

nozależne; rzadko jest to przyczyna obrzęków u mężczyzn; HAE-UNK jest rozpoznaniem z wykluczenia, dlatego w różnicowaniu wskazane jest uwzględnienie częstszych postaci nabytych obrzęków naczyń ruchomych, które mogą incydentalnie wystąpić niezależnie u członków tej samej rodziny [51, 52, 56, 57].

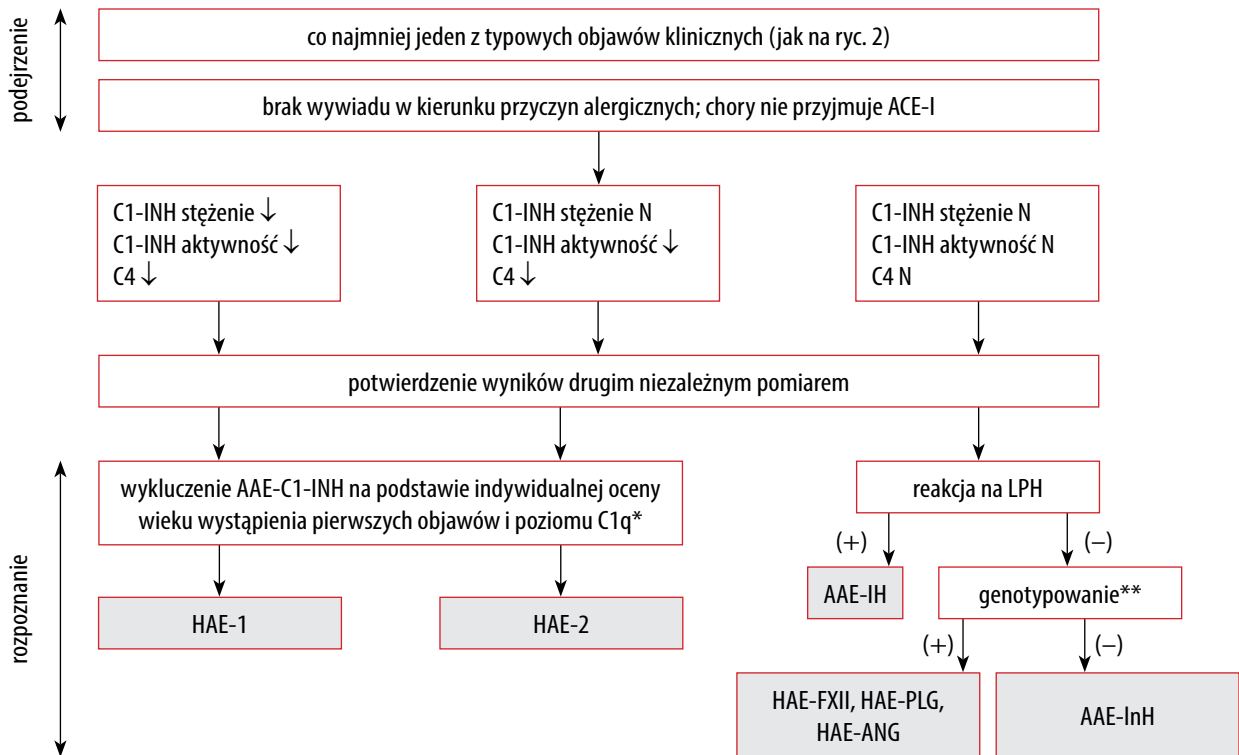
Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym jest następujące (ryc. 3):

- podobnie jak w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego zmniejszone stężenia zarówno C4, jak i C1-INH świadczą o rozpoznaniu HAE-1, natomiast zmniejszone stężenie C4 i aktywność C1-INH przy prawidłowym stężeniu C1-INH – o rozpoznaniu HAE-2; ujemny wywiad rodzinny wskazuje na występowanie u pacjenta nowej mutacji;
- przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania należy wykluczyć AAE-C1-INH, uwzględniając wiek chorego i poziom C1q; objawy HAE-C1-INH rozpoczynają się najczęściej w dzieciństwie lub okresie pokwitania, rzadko później; z kolei obrzęki w przebiegu AAE-C1-INH pojawiają się po 40. roku życia, rzadko wcześniej [58], towarzysząc zwykle zaburzeniom hematologicznym (proces limfoproliferacyjny, MGUS) lub autoimmunologicznym; poziom C1q jest obniżony u ok. 75% chorych z AAE-C1-INH, ale przejściowo może być zmniejszony także w HAE-C1-INH [57].



RYCINA 2. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym [51, 52, 56, 57]

N – w normie, pozostałe skróty – w tekście, *oznaczenie aktywności C1-INH nie jest niezbędne do rozpoznania HAE-1, **jeśli dostępne.



RYCINA 3. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym [51, 52, 56, 57, 59]

N – w normie, LPH – leki przeciwhistaminowe, pozostałe skróty – w tekście *patrz tekst, **jeśli dostępne.

W przypadku AAE-C1-INH stwierdza się obniżone C1q u pacjenta z typowymi obrzękami i towarzyszącą chorobą podstawową, podczas gdy wczesny początek objawów i prawidłowe C1q wskazują na wystąpienie nowej mutacji u pacjenta z HAE-C1-INH. W sytuacjach pośrednich należy uwzględnić oba rozpoznania i wykonać badania przesiewowe w kierunku schorzeń limfoproliferacyjnych, chorób autoimmunologicznych i MGUS (morfologia z rozmazem, OB, CRP, proteiogram i oznaczenie łańcuchów lekkich w dobowej zbiorce moczu) [1]. W razie stwierdzenia nieprawidłowości konieczna jest dalsza, pogłębiona diagnostyka.

Jak wcześniej zaznaczono, w trudnych diagnostycznie przypadkach pomocne są badania genetyczne [21, 55].

- jeśli zarówno stężenie C4, jak i stężenie oraz aktywność C1-INH są prawidłowe, kolejnym krokiem jest próba leczenia preparatami przeciwhistaminowymi; z wyboru stosuje się preparaty drugiej generacji, które należy podawać przynajmniej przez miesiąc lub przez okres pozwalający na ocenę skuteczności terapii (ocena częstości występowania napadów); zaleca się rozpoczęcie leczenia od podwójnej dawki, którą można zwiększyć w razie potrzeby do czterokrotności podstawowej dawki dobowej [59]; u pacjentów z nabytym obrzę-

TABELA 2. Typowe wyniki badań laboratoryjnych w obrzękach naczynioruchowych [52, 57]

Typ obrzęku naczynioruchowego	Stężenie C1-INH	Aktywność C1-INH	C4	C1q	Inne badania
HAE-1	↓	↓	↓	N	mutacja genu SERPING1*
HAE-2	N/↑	↓	↓	N	mutacja genu SERPING1*
HAE-FXII, HAE-ANG, HAE-PLG	N	N	N	N	mutacja danego genu
HAE-UNK	N	N	N	N	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych
AAE-C1-INH	N/↓	↓	↓	↓**	obecne przeciwciała przeciw C1-INH (tzw. typ 2 AAE-C1-INH)
AAE-IH, AAE-InH, AAE-ACE-I	N	N	N	N	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych

Skróty: patrz tabela 1. *Zwykle badanie genetyczne nie jest konieczne dla potwierdzenia rozpoznania. **W części przypadków C1q może być prawidłowy.

kiem idiopatycznym histaminozależnym (AAE-IH) postępowanie to prowadzi do spektakularnego zmniejszenia się lub całkowitego przerwania epizodów obrzęków; jeśli natomiast leczenie to nie wpływa na częstość występowania napadów, należy rozważyć dwa możliwe rozpoznania: HAE z prawidłowym C1-INH (postępowanie jak wyżej) albo nabyty obrzęk idiopatyczny niezależny od histaminy (AAE-InH).

Typowe wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych typach obrzęków przedstawiono w tabeli 2 [57]. W przypadku rozpoznania wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zaleca się wykonanie u rodzeństwa oraz wstępnych i zstępnych chorego diagnostycznych badań laboratoryjnych w kierunku HAE [52]. Ze względu na wagę rozpoznania należy zwrócić uwagę na prawidłowe wykonanie badań laboratoryjnych. Ochłodzenie próbek krwi może powodować aktywację układu dopełniacza, dlatego zaleca się ich transport i przechowywanie w temperaturze pokojowej. Zamrożenie po odwirowaniu jest dopuszczalne, jeśli oznaczenie nie może być wykonane tego samego dnia. Szczególnie wrażliwe na błędy przedlaboratoryjne jest badanie aktywności C1-INH – zastosowanie cytrynianu sodu jako antykoagulantu zmniejsza wpływ przechowywania i zmian temperatury na wynik. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości optymalnym rozwiązaniem jest potwierdzenie wyników laboratoryjnych w ośrodku HAE z doświadczeniem w tym zakresie [57, 60].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowanie dr hab. n. med. Katarzynie Grzeli z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz dr Iwonie Poziomkowskiej-Gęsickiej z Zakładu Alergologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie za uwagi pomocne w zredagowaniu ostatecznej wersji tekstu.

WKŁAD AUTORÓW

GP: zredagowanie ostatecznej wersji tekstu, udział w napisaniu manuskryptu, krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji; JG, AJ, AK, TM, KO, EP, MS, MSt: udział w napisaniu manuskryptu, krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji; KO: krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Nie występuje.

PIŚMIENNICTWO

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16.
2. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.
3. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; 95: 362-7.
4. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Sci* 1963; 31: 37-44.
5. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 333-47.
6. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009-1017.
7. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442-50.
8. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema. *Lancet* 2012; 379: 474-81.
9. Morgan BP. Hereditary angioedema: therapies old and new. *N Engl J Med* 2010; 363: 581-3.
10. van Geffen M, Cugno M, Lap P, et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 472-8.
11. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114: 3-9.
12. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 193-204.
13. Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A. Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology* 1996; 33: 361-4.
14. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Heat shock protein 90 catalyzes activation of the prekallikrein-kininogen complex in the absence of factor XII. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 896-900.
15. Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998; 199: 358-65.
16. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
17. Blanch A, Roche O, Urrutia I, et al. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1330-5.
18. López-Lera A, Favier B, de la Cruz RM, et al. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1307-10.

19. Bissler JJ, Cicardi M, Donaldson VH, et al. A cluster of mutations within a short triplet repeat in the C1 inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9622-5.
20. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001; 98: 157-63.
21. Germeris AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 170-82.
22. Kalmár L, Hegedüs T, Farkas H, et al. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat* 2005; 25: 1-5.
23. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy* 2015; 70: 1004-12.
24. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007; 120: 987-92.
25. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
26. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-104.
27. Bouillet L, Ponard D, Rousset H, et al. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1063-5.
28. Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest* 2015; 125: 3132-46.
29. de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1414-23.
30. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 669-90.
31. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema – occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 149-55.
32. Jolles S, Williams P, Carne E, et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 59-67.
33. Breitbart SI, Bielory L. Acquired angioedema: autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 428-34.
34. Mandle R, Baron C, Roux E, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an autoantibody to the reactive center region of C1 inhibitor. *J Immunol* 1994; 152: 4680-5.
35. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature* 1986; 323: 722-4.
36. He S, Tsang S, North J, et al. Epitope mapping of C1 inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Immunol* 1996; 156: 2009-13.
37. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1987; 316: 1360-6.
38. Varga L, Széplaki G, Visy B, et al. C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naïve patients. *Mol Immunol* 2007; 44: 1454-60.
39. Lasek-Bal A, Holecki M, Handzlik-Orlik G, et al. Hereditary angioedema with dominant cerebral symptoms finally leading to chronic disability. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 135: 38-40.
40. Bork K, Brehler R, Witzke G, et al. Blindness, tetraparesis, and other signs of irreversible brain damage in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 520-1.
41. Bonnaud I, Rouaud V, Guyot M, et al. Exceptional stroke-like episodes in a patient with type I autosomal angioedema. *Neurology* 2012; 78: 598-9.
42. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-15.
43. Caminoa M, Caballero T, Pérez-Fernandez E, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: clinical descriptive study in an international cohort. *Allergy* 2013; 68: 61-1.
44. Visy B, Füst G, Bygum A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007; 12: 251-7.
45. Zotter Z, Veszeli N, Kóhalmi KV, et al. Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy* 2016; 71: 1791-3.
46. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 44.
47. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, et al. Psychometric field study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 464-73.
48. Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 261-6.
49. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 298-303.
50. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
51. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (Suppl 3): S51-131.
52. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018 Jan 10. doi: 10.1111/all.13384.
53. Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 11.
54. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, et al. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55: 145-7.
55. Ebo DG, Van Gasse AL, Sabato V, et al. Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 277-9.e1.
56. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24.
57. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, et al. “Nuts and bolts” of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 140-51.

58. Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Exp Immunol* 2017; 188: 148-53.
59. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (Suppl. 1): S145-56.
60. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pursun E, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008; 338: 14-20.