

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2743.

BALLA ZSUZSANNA ERIKA

Vaszkuláris patofiziológia / atherosclerosis
című program

Programvezető: Dr. Prohászka Zoltán, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Farkas Henriette, egyetemi tanár

A bradykinin mediálta angioödémák etiológiájának vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Balla Zsuzsanna Erika

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kraxner Helga, Ph.D, egyetemi adjunktus
Dr. Baló-Banga József Mátyás, habilitáció, egyetemi magántanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Charaf Hassan, az MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Kellermayer Miklós, az MTA doktora, egyetemi tanár

Budapest
2022

TARTALOMJEGYZÉK

1	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	6
2	BEVEZETÉS.....	9
2.1	Történelmi háttér.....	9
2.2	Az angioödéma	10
2.3	Az angioödémák osztályozása	11
2.3.1	Hisztamin mediálta angioödéma	11
2.3.1.1	IH-AAE - Idiopátiás hisztamin mediálta szerzett angioödéma.....	12
2.3.2	Bradykinin mediálta angioödémák.....	12
2.3.2.1	A bradykinin.....	12
2.3.2.2	A C1-inhibitor	13
2.4	A szerzett angioödémák.....	15
2.4.1	ACEI-AAE - Angiotenzinkonvertáló enzim gátló szedése okozta szerzett angioödéma	15
2.4.2	C1-INH-AAE - C1-inhibitor-deficienciával járó szerzett angioödéma....	18
2.4.3	InH-AAE - Idiopátiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma.....	18
2.5	Örökletes angioödémák	18
2.5.1	C1-INH-HAE - C1-inhibitor-deficienciával járó örökletes angioödémák	19
2.5.1.1	A C1-INH-HAE betegség patomechanizmusa.....	19
2.5.1.2	A C1-INH-HAE betegség klinikai tünetei	22
2.5.1.3	C1-INH-HAE rohamokat kiváltó tényezők.....	25
2.5.1.4	A C1-INH-HAE rohamok akut kezelése.....	26
2.5.1.5	Rövid távú profilaktikus kezelés	27
2.5.1.6	Hosszú távú profilaktikus kezelés	27

2.5.2	A normál C1-inhibitor funkcióval járó örökletes angioödémák (nC1-INH-HAE, U-HAE).....	28
2.6	A bradykinin mediálta angioödémák diagnosztikája.....	31
2.6.1	Laboratóriumi diagnosztika.....	31
2.6.2	Képalkotók szerepe a diagnosztikában.....	33
2.7	Életminőség felmérése az angioödémás betegek körében.....	34
3	CÉLKITŰZÉSEK.....	36
3.1	A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében.....	36
3.2	A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában.....	36
3.3	Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában.....	37
4	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	38
4.1	A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a <i>F12</i> és <i>PLG</i> génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában....	38
4.2	A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában.....	39
4.3	Az AE-QoL kérdőív szerkezete.....	40
4.3.1	Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában.....	41
5	EREDMÉNYEK.....	44
5.1	A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a XII-es faktor és <i>PLG</i> génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában.....	44
5.1.1	UAE előfordulása a C1-INH-HAE-s betegek körében.....	44
5.1.1.1	Családi anamnézisben előforduló UAE és a légúti obstrukció miatt bekövetkező halálozás előfordulása.....	44

5.1.1.2	UAE megjelenése a Központunkban gondozott C1-INH-HAE betegek körében.....	47
5.1.1.3	Dohányzás és UAE.....	48
5.1.1.4	2010-2020 között követett C1-INH-HAE betegek rohamainak megoszlása	49
5.1.2	UAE előfordulása a C1-INH-AAE-s betegek körében.....	51
5.1.3	UAE előfordulása a normál C1-INH szintet mutató örökletes angioödémás betegek körében.....	52
5.2	A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában	53
5.2.1	Az AE-s rohamok karakterisztikája és demográfiai jellemzői az ACEI kezelésben részesülő, visszatérő AE-s rohamokban szenvedő betegek körében	53
5.2.2	A betegeknél alkalmazott ACEI gyógyszerek.....	54
5.2.3	A komplementrendszer laboratóriumi és genetikai vizsgálata	54
5.2.4	A C1-INH-deficiens betegek eseteinek bemutatása	56
5.3	Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában	60
5.3.1	C1-INH-HAE betegek	60
5.3.1.1	AE-QoL összpontszám értékelése (nemenként, korcsoportonként és nemek és korcsoportonként).....	60
5.3.1.2	A négy domén értékelése	62
5.3.1.3	AE-QoL összpontszám és a domének megoszlása az AE rohamszám alapján	65
5.3.1.4	AE-QoL összpontszám és az AE rohamszám elemzése azon betegek esetében akik kevés rohamszám ellenére rossz életminőségről, illetve akik sok rohamszám ellenére jó életminőségről számoltak be	65
5.3.1.5	AE-QoL összpontszám valamint a domének és rohamok lokalizációi közötti korreláció.....	67

5.3.1.6	AE-QoL összpontszám és komplementparaméterek közötti korreláció 67	
5.3.1.7	Három egymást követő év AE-QoL adatával rendelkező betegek	69
5.3.2	C1-INH-AAE betegek	70
6	MEGBESZÉLÉS	71
6.1	A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a <i>F12</i> és <i>PLG</i> génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában	71
6.2	A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában	74
6.3	Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában	80
7	KÖVETKEZTETÉSEK	83
8	ÖSSZEFOGLALÁS	85
9	SUMMARY	86
10	IRODALOMJEGYZÉK	87
11	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	107
11.1	Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke	107
11.2	Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke	107
12	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	108

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAE	szerzett angioödéma (acquired angioedema)
AAS	Angioedema Activity Score
ACE	angiotenzinkonvertáló enzim
ACEI	angiotenzinkonvertáló enzim gátló (ACE-gátló, ACE inhibitor)
ACEI-AAE	angiotenzinkonvertáló enzim gátló szedése okozta szerzett angioödéma (acquired angioedema related to angiotensin converting enzyme inhibitors)
AE	angioödéma (angioedema)
AE-QoL	Angioedema Quality of Life
AgC1-INH	C1-inhibitor antigenikus szintje
ANGPT1-HAE	angiopietin 1 gén defektusa miatt kialakuló hereditár angioödéma (hereditary angioedema with angiotensin 1 gene mutation)
APP	X-Pro aminopeptidáz (aminopeptidáz P)
B1R	B1-kininreceptorok
B2R	B2-kininreceptorok
Bk	bradykinin
C1-INH	C1-észteráz inhibitor
C1-INH-AAE	C1-inhibitor-deficienciával járó szerzett angioödéma (acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency)
C1-INH-AE	C1-inhibitor-deficienciával járó angioödéma
C1-INH-HAE	C1-inhibitor-deficienciával járó öröklődő angioödéma (hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency)
C1q	komplement 1 fehérje q alegység
C1rs	komplement 1 fehérje rs alegység
C2	komplement 2 fehérje
C3	komplement 3 fehérje
C4	komplement 4 fehérje
CH50	teljes komplement aktivitás
CPN	karboxipeptidáz N
CRP	C reaktív protein
DLQ	Dermatology Life Quality Index

DPP-IV	Dipeptidil peptidáz-4
EM	erythema marginatum
F12	XII-es véralvadási faktor génje
fC1-INH	C1-inhibitor funkcionális aktivitási szintje
FFP	friss, fagyasztott plazma
FXII-HAE	XII-es véralvadási faktor gén mutációja miatt kialakuló hereditár angioödéma (hereditary angioedema with factor XII gene mutation)
GERD	gasztroözofageális reflux betegség (gastroesophageal reflux disease)
GI	gasztrointesztinális
HAE	hereditár angioödéma, örökletes angioödéma
HAE-QoL	Hereditary angioedema Quality of Life
HMWK	nagy molekulatömegű kininogén
HR-QoL	Health-related quality of life
HS3ST6-HAE	Heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 mutációja miatt kialakuló hereditár angioödéma
InH-AAE	idiopátiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma (idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema)
IH-AAE	idiopátiás hisztaminerg szerzett angioödéma (idiopathic histaminergic acquired angioedema)
IU	nemzetközi egység (international unit)
KKR	kinin-kallikrein rendszer
KNG1-HAE	kininogén 1 gén mutációja miatt kialakuló hereditár angioödéma (hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation)
LTP	hosszú távú profilaxis (long-term prophylaxis)
MBL	mannózkötő lektin (mannose binding lectin)
MGUS	nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
mTOR	mammalian target of rapamycin
MYOF-HAE	myoferlin gén mutációja miatt kialakuló hereditár angioödéma (hereditary angioedema with myoferlin gene mutation)
nC1-INH-HAE	normál C1-INH funkcióval járó hereditár angioödéma (hereditary

	angioedema with normal C1-inhibitor)
n.a.	nem értelmezhető (not applicable)
NK1	neurokinin 1 receptor
NO	nitrogén-monoxid
NSAID	nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug)
pdC1-INH	humán plazmából előállított C1-inhibitor
PLG-HAE	plazminogén mutáció okozta hereditér angioödéma (hereditary angioedema with plasminogen gene mutation)
PK	plazma prekallikrein
KK	plazma kallikrein
PRCP	proteáz prolikarboxi-peptidáz
QoL	életminőség, (Quality of Life)
STP	rövid távú profilaxis (short-term prophylaxis)
UA	felső légút (upper airway)
UAE	felső légúti angioödéma (upper airway angioedema)
U-HAE	ismeretlen eredetű hereditér angioödéma (hereditary angioedema of unknown origin)

2 BEVEZETÉS

2.1 Történelmi háttér

Marcello Donato volt az első orvos, aki 1586-ban a „De Medica Historia Mirabili” című könyvében egyértelműen leírta az angioödémát (AE) egy fiatalember esetén keresztül, akinél a tünetek tojás elfogyasztása után alakultak ki. Az első részletes esetbemutatók gyűjteménye Heinrich Irenaeus Quincke (1882) nevéhez fűződik, aki az AE-t önálló entitásként határozta meg. Sok helyen a mai napig Quincke ödémának nevezik az arc és ajak területén jelentkező ödémákat.¹



1. ábra - Marcello Donato „De Medica Historia Mirabili” című könyvének előlapja (a), Quincke „Über akutes umschriebenes Hautödem” című írása (b), Osler „Hereditary angio-neurotic oedema” című publikációjában szereplő ödémás betegek családfája (c)^{1,2}

1888-ban Sir William Osler mutatott be egy öt generációt átölelő családot, ahol több családtagnál is jelentkeztek visszatérő ödémás duzzanatok melyeket gyakran erős hasi fájdalom kísért, de előfordult a családban halálos kimenetelű felső légúti ödéma (UAE) is. Osler a betegség összefoglalójaként igen pontos, a mai napig érvényes leírást adott. Definíciója szerint a betegség helyi duzzanatokkal jár a test különböző részein, állandó gasztrointesztinális (GI) zavarok és erős örökletes hajlam jellemzik (1. ábra).^{2,3} Az 1960-as évek elején az AE iránti érdeklődés új lendületet kapott, miután a háttérben zajló biokémiai útvonalakat és az érrendszer patofiziológiáját sikeresen azonosították. 1961-ben Irwin H. Lepow és munkatársai felfedezték a komplement első komponensének gátló fehérjéjét, melyet C1-észteráz-inhibitornak neveztek el (C1-INH).⁴ 1963-ban egy clevelandi kutatócsoport Virginia Donaldson irányításával meghatározta a C1-INH szerepét az AE patomechanizmusában.⁵ Innentől kezdve több kutatócsoportnak is az érdeklődési körébe került ez a ritka betegség. A C1-INH gén (*SERPING1*) szerkezetét,

kromoszómális elhelyezkedését Bock és munkatársai közölték 1986-ban.⁶ A tudományos kutatásoknak köszönhetően ma már több hatékonyabb és célzott terápiás készítmény is segíti a betegek jobb életminőségét, súlyos rohamaik számának a csökkentését.

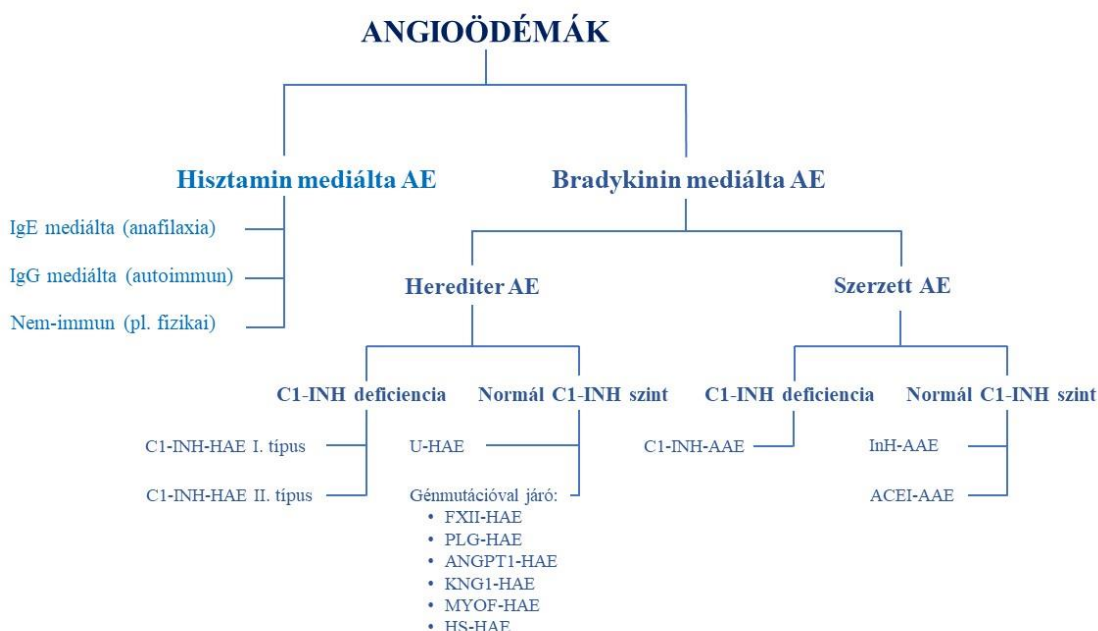
2.2 Az angioödéma

Az AE egy lokalizált, átmeneti, nem gyulladásos eredetű vizenyő, mely a szubkutiszban és a szubmukózában jelenhet meg. Vazoaktív mediátorok hatására a kapillárisok permeabilitása megnő, paroxizmális jelleggel a plazma az intravaszkuláris térből az extracelluláris térbe áramlik ödémát eredményezve.⁷ Az AE-kat az egyéb, kardiális, hepaticus vagy renális eredetű ödémáktól a kialakulás módja és az ödéma fennállásának és visszafejlődésének ideje segíthet elkülöníteni. Az AE esetében a tünetek gyorsan, percek, órák alatt alakulnak ki és spontán, rövid idő alatt (néhány órától pár napig) visszavonulnak. Az AE a gravitációtól független területeken jelentkezik, gyakran aszimmetrikusan. Szubkután érintettség esetén a végtagokon, mellkason, háton, nyakon, arcon, nemiszerveken jelentkezik, míg a szubmukózára lokalizálódó AE a felső légutak, illetve a GI traktus nyálkahártyáját érintik. Az AE-kat a résztvevő vazoaktív mediátorok alapján két nagy csoportra oszthatjuk: hisztamin és bradykinin (Bk) mediálta formákra. Meg kell azonban jegyezni, hogy leírták a substance P és a leukotriének vazoaktív mediátorként betöltött szerepét is.⁸

Az AE előfordulhat csalánkiütéssel vagy annak hiányában, lehet örökletes vagy szerzett formája.⁹

2.3 Az angioödémák osztályozása

A European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014-ben Cicardit és munkatársait kérte fel az AE egyéges klasszifikációjának kidolgozására, ugyanis addig nem létezett nemzetközileg is elfogadott, egységes rendszere az AE-knak. A munkacsoport által kidolgozott klasszifikáció az alapja a ma is használatos besorolásoknak is, ami 2014-hez képest új kórképekkel bővült.¹⁰⁻¹⁶ Az angioödémák osztályozását az 2. ábra mutatja be.



2. ábra - Az angioödémák osztályozása

2.3.1 Hisztamin mediálta angioödéma

Az urtikária olyan állapot, amelyet urtika (csalánkiütés, csalán göbcs), AE vagy mindkettő megjelenése jellemez. Az urtika esetében az ödéma a dermiszben, míg az angioödéma esetében a bőr mélyebb rétegében alakul ki. Akut urtikária esetén a tünetek 6 hétnél rövidebb ideig, krónikus formában 6 hétnél tovább állnak fenn. Az AE epizódok körülbelül 30%-át hízósejt mediátorok, például hisztamin (ez az úgynevezett allergiás útvonal) idézik elő.¹⁷ A tünetek kialakulhatnak spontán, vagy egyéb tényezők (pl. élelmiszer, gyógyszer, rovarméreg, UV fény, hideg, meleg, egyéb környezeti allergének, fertőzés, autoimmun betegség) hatására.¹⁸ Amennyiben az angioödémás tünetek ismétlődése exogén ingerhez kapcsolódik, és ezt Prick-teszttel vagy megnövekedett

specifikus IgE szinttel igazolni lehet, az az AE allergiás betegséghez kapcsolódó etiológiájára utal.

2.3.1.1 IH-AAE - Idiopátiás hisztamin mediálta szerzett angioödéma

Amennyiben az allergiás betegséget és egyéb tényezők szerepét is kizárták, a diagnózis idiopátiás hízósejt vagy hisztamin mediálta AE (idiopathic histaminergic acquired angioedema, IH-AAE).¹⁰

Az IH-AAE gyorsan (percek alatt) kifejlődik, a tünetek 6 órán belül elérik a maximumot és 24-48 óra alatt oldódnak, nincsenek jelen kiváltó tényezők; bármely életkorban előfordulhatnak, és az arc érintett a leginkább. A betegek jól reagálnak a nagy dózisú antihisztamin-, illetve akut kezelés részeként az epinefrin- és kortikoszteroid-terápiára.¹⁹

2.3.2 Bradykinin mediálta angioödémák

A Bk mediálta, visszatérő angioödémás rohamokra jellemző, hogy viszketés, bőrpír nem kíséri őket. A helyes diagnózis kérésére, valamint a konvencionális kezelés (antihisztaminok, kortikoszteroidok, epinefrin) alkalmazása fatális következményekkel járhat, ha gégeödéma alakul ki, mely a speciális terápia hiányában a felső légutak obstrukciójához, fulladáshoz vezethet.²⁰⁻²² Az akut has képéhez hasonló klinikai tüneteket mutató GI rohamok szükségtelen műtéti beavatkozásokat eredményezhetnek.²³

2.3.2.1 A bradykinin

Az AE kialakulásának patomechanizmusában különféle jelátviteli utaknak (pl. ANGPT1-Tie2), hormonális hatásoknak, és az autonóm idegrendszernek is szerepe van de a kinin-kallikrein rendszer (KKR) fő mediátora, a Bk is közvetítheti.²⁴

Az AE klinikai tünetei a Bk emelkedett koncentrációjának tulajdoníthatók. A vazodilatátor peptidek (kininek) családjába tartozik a nonapeptid (Bk) és az N-terminálison plusz egy lizin aminosavat tartalmazó decapeptid, a kallidin (lizil-Bk). A kininek a plazma kallikreinek (KK) hatására keletkeznek. A plazma prekallikrein (PK) a KK inaktív prekursora. A PK a plazmában negatív töltésű felszínnel érintkezve, valamint szubsztrátként az aktiválódó XII-es faktor hatására aktiválódik és KK képződik belőle, A KK egyrészt egy pozitív visszacsatolási mechanizmusban a XII. faktort XIIa faktorrá aktiválja másrészt a nagy molekulatömegű kininogénből (HMWK) Bk-t hasít le.²⁵ A KKR biológiailag aktív peptidek a G-proteinhez kapcsolt receptorok két különböző

típusán, a B1- és B2-kininreceptorokon (B1R és B2R) keresztül fejtik ki hatásukat, amelyek különböző molekuláris szinteken fejeződnek ki. Az elsődleges kininek, mint amilyen a Bk a farmakológiai hatásait főleg az endotélsejten jelenlevő konstitutívan kifejeződő B2R-hoz való kötődéssel fejtik ki. Ez nitrogén-monoxid (NO) termelődéshez, prosztaciklin képződéshez, emelkedett intracelluláris Ca^{2+} szinthez és hiperpolarizáló faktor kialakulásához vezet, ezáltal simaizom-összehúzódást, vazodilatációt és vaszkuláris permeabilitásfokozódást okoz.²⁶ A Bk nemcsak egy erős értágító, amely növeli a vaszkuláris endotélium áteresztő képességét, de részt vesz a koaguláció, fibrinolízis és komplementrendszer szabályozásában is.

A hosszabb felezési idejű másodlagos kininek (pl. des-arginin-9-bradykinin (des-Arg9-Bk), mely a Bk lebontása során keletkező aktív metabolit) azonban elsősorban B1R-hoz kötődnek. A B1R főként szöveti sérülés és gyulladás hatására expresszálódik a sejt felszínén, és amennyiben nincs lekötve a receptor, spontán aktivitást mutat és lebomlik. A des-Arg9-Bk kötődése megszakítja ezt a körfolyamatot, így a B1R stabilizálódik a sejtfelszínen, ami a citoszol kalciumion-koncentrációjának növekedéséhez vezet, és végső soron krónikus és akut gyulladásos válaszokat eredményez. A legújabb kutatások szerint ez is szerepet játszik az AE kialakulásában.²⁷

A Bk-t különböző peptidázok metabolizálják.²⁸ Ezeknek a peptidázoknak a természete a biológiai környezettől és a patofiziológiai háttértől függ. Emberi plazmában a Bk-t főleg három metallopeptidáz bontja: az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) és az X-Pro aminopeptidáz (aminopeptidáz P; APP). A harmadik enzim, a karboxipeptidáz N (CPN), egy kisebb, alternatív metabolikus útvonalat jelent az ACE-gátlás hiányában, továbbá felelős a Bk aktív metabolittá, des-Arg9-Bk-né történő átalakításáért. A des-Arg9-Bk farmakokinetikája hasonló a Bk-éhez, a Bk inaktiválódásában is részt vevő két metallopeptidáz által okozott bontás miatt rövid életideje van. Ebben az esetben azonban a fő inaktiváló utat az APP képviseli.²⁹

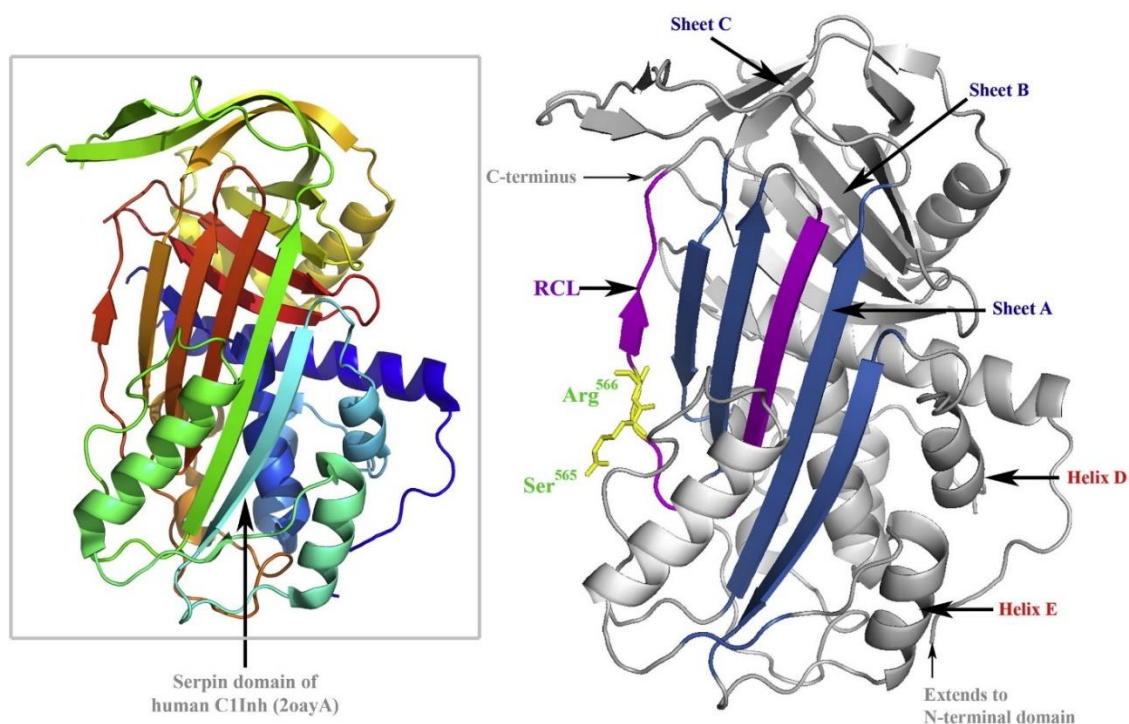
2.3.2.2 A C1-inhibitor

A C1-INH egy multifunkcionális szerin proteáz inhibitor (szerpin), amely különböző szerin proteázokat szabályoz, gátolja mind a koagulációs rendszer, mind a komplementrendszer fehérjebontó enzimeit. Ezáltal korlátozza a különböző gyulladásos

és koagulációs utakat, végeredményben pedig megakadályozza a Bk vazoaktív peptid termelését.³⁰

A C1-INH két doménból áll, egy C-terminálisból és egy N-terminális tartományból.

A C-terminális domén egyértelműen megmutatja a serpin jellemzőit, egy olyan fehérjeosztályét, amelynek változatos funkciói vannak, és amely az evolúció során erősen konzervált szerkezetű. Az N-terminális domén egyedi szekvenciával rendelkezik, nem homológ egyetlen ismert fehérjével sem. (3. ábra)



3. ábra - A C1-inhibitor fehérje felépítése³¹

A bal oldali ábrán a C-terminális közeli Serpin domén, a jobb oldali ábrán a teljes C1-INH molekula látható.

Az érett C1-INH 478 aminosavból áll, és erősen glikozilált; eddigi ismereteink szerint a legnagyobb ismert serpin.⁶ A C1-INH döntően a hepatocitákban termelődik, de ezen kívül számos más sejttípus is elő tudja állítani, mint pl. a monociták, mikroglia sejtek, fibroblasztok, endotélsejtek, a placenta és a megakariociták is.³² Számos célfehérjét gátol, beleértve a XIa és XIIa faktort, a thrombint, a plazmint, a szöveti plazminogén aktivátort, a PK-t, KK-t, a klasszikus útvonal aktivált C1s és C1r komponenseit és a komplement mannózkötő lektin (mannose binding lectin, MBL) útvonalának MASP proteináit.³³

A C1-INH-deficienciában szenvedő betegek egyetlen fiziológiásan működő C1-INH gént expresszálnak, ennek ellenére a várt 50%-os C1-INH plazmaszint helyett e betegekben mindössze 5-30%-os szinteket lehet mérni. A kutatások bebizonyították, hogy nemcsak a C1-INH termelésének zavara, hanem a C1-INH katabolikus rátája is emelkedettebb a C1-INH deficienciával járó örökletes angioödémában (C1-INH-HAE) szenvedő betegek esetében összehasonlítva az egészséges populációval. Ez magyarázhatja, hogy miért kevesebb a C1-INH plazmaszintje 50%-nál.^{34,35}

2.4 A szerzett angioödémák

2.4.1 ACEI-AAE - Angiotenzinkonvertáló enzim gátló szedése okozta szerzett angioödéma

Az ACEI-ok a hipertónia, ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, szívelégtelenség, akut miokardiális infarktust követő másodlagos prevenció, valamint nem-diabéteses és diabéteses glomerularis nefropátia esetén első vonalbeli terápiás szereknek számítanak, így a világon kb. 40 millió beteg részesül ebben a kezelésben.³⁶

Az ACE egyrészt az angiotenzin I-ből angiotenzin II-vé történő átalakulást katalizálja, továbbá jelentős szerepet játszik a vasodilatator hatású Bk inaktiválásában, mind a szisztémás keringésben, mind a szövetekben. A Bk erős értágítóként szolgál, NO-t és prosztaticiklint (PGI₂) szabadít fel, ami vérnyomáscsökkentéshez vezet. Ezért az ACE gátlásának következménye a Bk lebontásának gátlása, mely emelkedett Bk szintet eredményez, ami hozzájárulhat az ACE-gátlók további értágító hatásához. Többek között e mechanizmusok következtében csökken a vérnyomás. Az ACEI kezelésnek azonban számos mellékhatása ismert, melyek közül a leggyakoribb a köhögés (5%). A betegek kevesebb mint 1%-ában fordul elő szédülés, GI és vesediszfunkció, hiperkalémia, bőrkiütés.³⁷ Az AE előfordulása az ACEI-t szedők körében a kaukázusi populációban kb. 0,1-0,7% között mozog, de ez a csekély előfordulási arány az ACEI-ok egyre inkább széles körben történő alkalmazása miatt jelentős betegszámot jelent, továbbá emelkedő incidenciával kell számolni.³⁸⁻⁴⁰

Az AE-s rohamok miatt orvoshoz fordulók kb. 30-60%-át az ACEI-ok okozzák.⁴¹ Az ACEI-ok által kiváltott szerzett angioödéma (ACEI-AAE) kialakulására metabolikus, genetikai, epidemiológiai tényezők hajlamosíthatnak. Gyakrabban fordul elő nőknél, 65 év felett, afroamerikaiakban, olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében

gyógyszer indukálta bőrkiütés vagy szezonális allergia szerepel, továbbá dohányosokban, valamint aszpirin, sztatin, NSAID, DPP-IV gátlók és mTOR gátlók egyidejű szedése esetén.^{10,39,42} Bár az ACEI-kal kapcsolatos mellékhatások pontos mechanizmusa nem teljesen ismert, az ACEI-ok gátolják a Bk és a substance P kinináz II ACE általi lebontását. Ezenkívül a Bk aktív metabolitját (des-Arg⁹-Bk) a kinináz I katalizálja, és lebomlását részben az ACE szabályozza.⁴³ A fentiek miatt a substance P a neurokinin 1 (NK1) receptorokon keresztül a citoszolikus kalcium koncentrációjának átmeneti növekedését eredményezi. Ez a kölcsönhatás több sejtrendszerben is előfordul, és részt vesz az exokrin és endokrin mirigyek szekréciójában, fájdalomátvitelben, értágulatban, sejtproliferációban, az erek permeabilitásának növelésében.⁴⁴ A C1-INH deficienciához társuló angioödémákhoz (C1-INH-AE) hasonlóan az ACEI-AAE is feltehetően a Bk megemelkedett plazmaszintjével függ össze, azonban míg a C1-INH-AE-k esetében a Bk fokozott termelődése áll a háttérben, az ACEI-AAE-ban a Bk csökkent lebontásából eredő Bk felhalmozódás az ok.

A citokinek lebontásának károsodását a C-reaktív fehérje (C-reaktív protein, CRP) szintjének emelkedésével szintén az ACEI-AAE egyik mechanizmusaként tartják számon. Az ACEI-AAE betegeknél jelentősen megnő a CRP szintje a többi típusú AE-hoz képest, mely a gyógyszer elhagyása után 3-6 hónappal normalizálódik.⁴⁵

Adam és munkatársai 2002-ben vizsgálták az ACEI-AAE-ban átesett csoportban az APP és a CPN plazma aktivitását. A gyógyszerrel kezelt és angioödémás csoportban jelentősen alacsonyabb volt a plazmában mért APP aktivitás, mint azoknál, akiknél nem jelentkezett ödéma. A CPN plazmaaktivitása nem különbözött statisztikailag a betegcsoportok között. Mivel az APP jelentős szerepet játszik a plazma Bk katabolizmusában, ACE gátlásakor az APP alacsonyabb plazmakoncentrációja (amelyeket korábban ACEI-AAE esetén tapasztaltak), bizonyos esetekben az AE kialakulásának hajlamát jelezhetik.⁴⁶

Bár az ACEI-AAE egy önálló csoportot képez a Bk mediálta AE-k között, az ismert, hogy az ACEI hatásmechanizmusú gyógyszerek provokálhatják és súlyosbíthatják a C1-INH-AE-s epizódokat.^{47,48} Az AE az ACEI kezeléstől számítva néhány órán belül vagy akár hosszú, tünetmentes időszak után is kialakulhat, de gyakoribb az első hónapon belül. Gyakrabban jelentkeznek a rohamok a fej-nyaki lokalizációban: arcon, szemhéjakon, ajkakon, nyelven illetve a felső légutak területén (4. ábra).



4. ábra - ACEI kiváltotta angioödéma a nyelv súlyos illetve a szublingvális régió közepesfokú érintettségével (Saját képanyag)

Bár GI lokalizációban jelentkező AE-t ritkán találni az irodalomban az ACEI-AAE betegek körében, azonban ez szintén előfordulhat.⁴⁹ Az ACEI-AAE esetében jelenleg nincs olyan laboratóriumi vizsgálat, amellyel a kórképet diagnosztizálni lehetne. A diagnózist az anamnézisben szereplő ACEI szedése, az AE vonatkozásában negatív családi anamnézis, és egyéb az AE kiváltásban szerepet játszható egyéb faktorok, betegségek kizárásával történik. A mindennapi gyakorlatban jelenleg az ACEI-AAE betegek kivizsgálásakor a komplementvizsgálat nem tartozik a rutin vizsgálatok közé. Az ACEI-AAE kezelésének első lépcsője a gyógyszer leállítása, valamint tekintettel arra, hogy az AE leggyakrabban a felső légutakat érinti, a légút védelme (sz.e. endotraheális intubáció, traheotómia). Az ACEI leállítása után azonban még számolni kell az AE ismételt előfordulásával.⁵⁰

A kezelés első és legfontosabb lépése a gyógyszer felfüggesztése és cseréje más mechanizmusú antihipertenzív szerre.⁵¹

Bár a főszerepet itt is a Bk játssza, a mérsékeltebb esetekben gyakran alkalmaznak antihisztaminokat és glükokortikoszteroidokat, melyek azonban kevésbé hatásosak.⁵² A B2 receptor antagonistá icatibanttal történő kezelés bizonyult eddig a leghatásosabbnak az ACEI-AAE kezelésében, alkalmazása jelentősen lerövidítette az AE megszűnését a klasszikus gyógyszerekhez képest.^{53,54} A friss, fagyasztott plazma (FFP) szintén bizonyítottan hasznos ACEI által kiváltott AE kezelésében, azonban az FFP tartalmazhat olyan komplementkomponenseket is, amelyek az AE-t súlyosabbá és tartósabbá tehetik.⁵⁵

2.4.2 C1-INH-AAE - C1-inhibitor-deficienciával járó szerzett angioödéma

A C1-INH-AAE 1:100000 és 1:500000 közötti előfordulása a C1-INH-HAE prevalenciájának kb. tizede.⁵⁶

Patogenezisében az esetek egy részében a komplementrendszer klasszikus útjának aktiválódása miatt a C1-INH fokozott konzumpciója következik be, melynek háttérében gyakran limfoproliferatív, vagy daganatos kórképek állnak. Az elméletet alátámasztja, hogy amennyiben háttérbetegségként limfoproliferatív betegség áll fenn, annak gyógyítása az angioödémás tüneteket is megszünteti. Az AE később jelentkezik, mint az örökölt formában, általában 40 éves kor felett jelentkeznek a tünetek és a családi anamnézis negatív az AE vonatkozásában.⁵⁷⁻⁵⁹ A kialakulásnak egy másik módja szerint a C1-INH ellen autoantitestek képződnek, így gátolva a fehérje működését, ilyen autoantitestek keletkezhetnek limfoproliferatív, infektív vagy autoimmun (pl. SLE) megbetegedések során.⁶⁰ Az AE predilekciós helyei az arc, nyelv, középgarat, felső légutak területe, hasi tünetek ritkábban jelentkeznek.⁶¹ A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálata a diagnózis alapja. A vizsgálat a C1-INH- koncentráció, funkcionális aktivitása, a C4 és legtöbbször a C1q-szintjének csökkenését mutatja. A betegek egy részében C1-INH elleni antitestek is detektálhatóak.⁶²

2.4.3 InH-AAE - Idiopátiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma

Az idiopátiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma (InH-AAE) diagnózisa az ismert etiológiájú AE-val összefüggő egyéb típusok kizárásával történik, a családi anamnézis az AE-t illetően negatív és a betegség nem reagál antihisztaminra. A komplement laboratóriumi paraméterek normál tartományon belül vannak. Általában 30 év körül jelentkezik, és a betegek legnagyobb részben az arc ödémájáról számolnak be.⁶³

2.5 Örökletes angioödémák

Három nagyobb csoportot alkotnak az örökletes angioödémák (hereditary angioedema, HAE). Az I. és II. típust a C1-INH gén mutációi határozzák meg: vagy a C1-INH antigenikus szintje (AgC1-INH) csökkent (I. típus), vagy a C1-INH aktivitása alacsony (II. típus). A csökkent C1-INH aktivitás mindkét esetben a XII-es faktor és a KK fokozott aktivitását eredményezi, ami aktiválja a KKR-t, melynek eredménye a HMWK túlzott lebomlása és a Bk plazmaszintjének növekedése. A korábban III. típusú HAE-nak

nevezett, jelenleg a normál C1-INH szinttel járó örökletes AE-k csoportjába olyan AE típusok tartoznak, melyeket a KKR aktiválásában és a Bk termelésben részt vevő más gének (pl. *F12*, *PLG* és *KNG-1*) mutációi jellemeznék normál AgC1-INH és fC1-INH szint mellett.

2.5.1 C1-INH-HAE - C1-inhibitor-deficienciával járó örökletes angioödémák

A C1-INH-HAE-ban a *SERPING1* génben lép fel mutáció, mely autoszomális domináns öröklődésű.^{64,65} Előfordulási gyakorisága körülbelül 1:50000-hez. Közel 750 patogén variánst fedeztek fel eddig, melyek közül a legtöbb autoszomális domináns módon öröklődik, azonban az esetek körülbelül 25%-a de novo mutációkból származik.⁶⁶

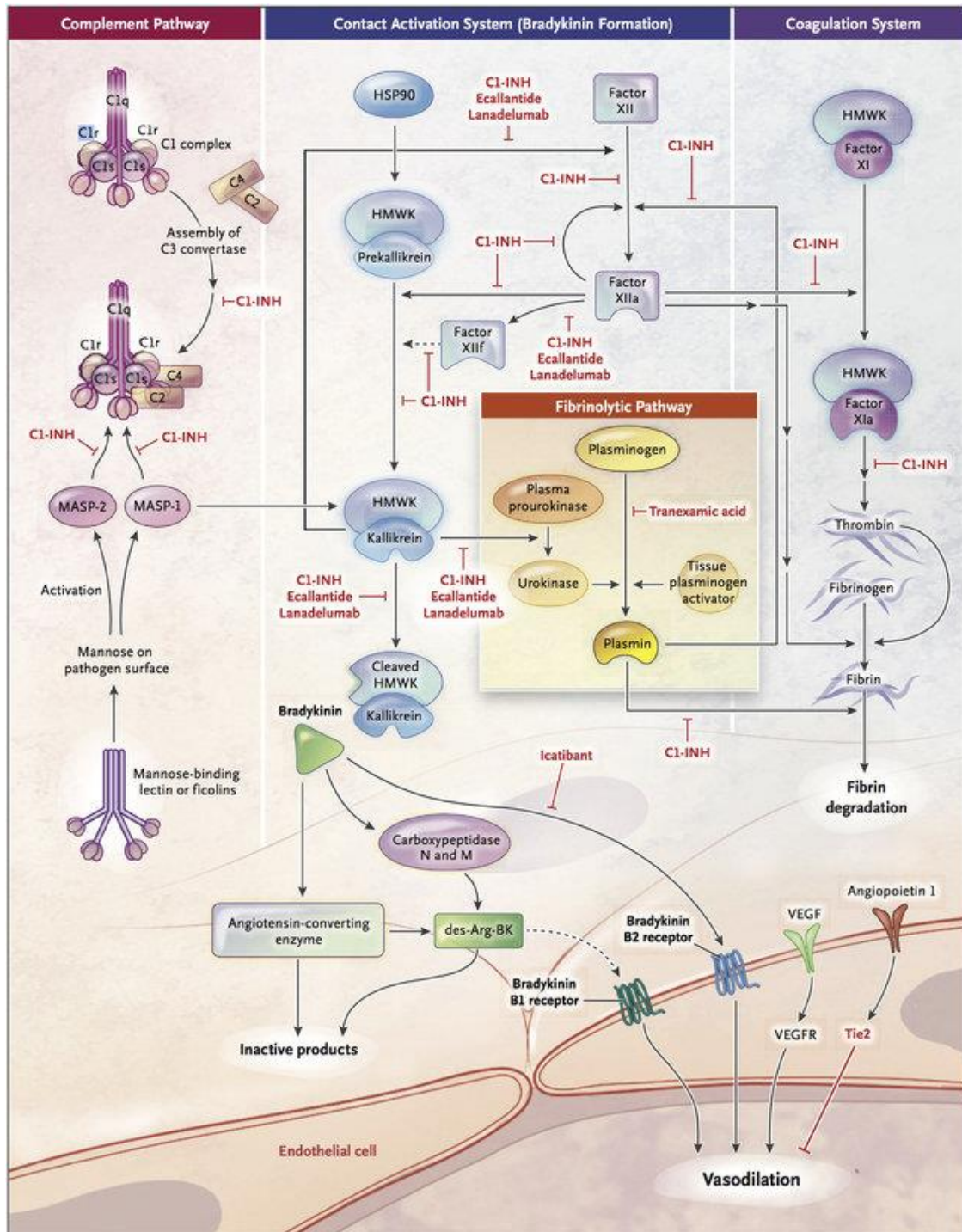
A diagnózis a C1-INH funkció mérésén alapul, ugyanis ezzel diagnosztizálható a C1-INH-HAE mindkét típusa.⁶⁷ A C1-INH-HAE I. típusában (az esetek 80-85%-át teszi ki) nem termelődik megfelelő mennyiségű C1-INH fehérje, ezáltal mind a C1-INH antigenikus koncentrációja, mind a funkcionális aktivitása alacsony lesz. A II-es típust (kb. 15%) normál vagy emelkedett antigenikus szint jellemzi, de a C1-INH funkcionális aktivitása (fC1-INH) csökkent a fehérje diszfunkciója miatt.⁶⁴

2.5.1.1 A C1-INH-HAE betegség patomechanizmusa

Az angioödémás rohamok kialakulásában jelentős szerepe van a kontaktrendszer aktiválódásának. A KKR rendszer a HMWK szubsztrátból és három proenzimből, a PK, a XI és a XII-es faktorokból (FXII, Hageman faktor) áll. A KKR aktiválódásának első lépése, hogy a FXII nagy affinitással kötődik a negatív töltésű, hidrofil felületekhez (pl. üveg), de autoaktiválódhat DNS, RNS, különböző fehérjék hatására is. A KKR *in vivo* aktiválása a plazmában akkor kezdődik, amikor a HMWK és a PK, amely komplexben kering, az endotélsejteken lévő receptorkomplexhez kötődik, amely a gC1q-receptorból (gC1qR), az urokináz-plazminogénaktivátor-receptorból (uPAR) és a citokeratin-1 receptorból (CK-1) áll. Kötődés után, a PK kétféle módon aktiválódhat KK-né, vagy az aktivált FXII (FXIIa) által, amely ugyanahhoz a receptorkomplexhez kapcsolódhat, mint a HMWK, vagy a sejthez kötött proteáz prolilkarboxi-peptidáz (PRCP) által. A KK egy pozitív visszacsatolás útján újabb XII faktor molekulákat aktivál.^{68,69} A XIIa nemcsak a PK-KK átalakulást katalizálja, hanem a XI-es faktort is aktiválja (ez a folyamat köti össze a kontakt rendszert a véralvadási rendszer intrinszik útjával). A KK egyrészt hasítja a

HMWK-t, melynek hatására Bk szabadul fel, másrészt a KK is képes hasítani az FXIIa-t, ezáltal egy kisebb, aktív proteázt, a FXIIf-t (más néven β FXIIa) alakítva ki, amely aktiválhatja a klasszikus komplementutat. A Bk a B2 receptorhoz kapcsolódva a korábban már részletezett úton vezet AE-hoz. A C1-INH szabályozza a komplementrendszer aktivációját, a koagulációt és a kontakt kaszkádokat, azonban a fehérje kóros működése miatt mindhárom kaszkád szabályozatlan a HAE-ban (5. ábra).^{8,70,71}

A fent részletezett folyamatokból is látható, hogy amennyiben C1-INH-deficiens betegnél ACEI-t alkalmazunk, a Bk szintje emelkedik. Ennek oka egyrészt a C1-INH- deficiencia miatti fokozottan aktiválódó KKR, másrészt a Bk ACEI általi lebontás gátlása miatt. A normál C1-INH szinttel járó hereditár AE-k esetén a patomechanizmus még nem tisztázott, de a a FXII-HAE és PLG-HAE betegek esetében a Bk játssza a főszerepet, míg az egyéb leírt mutációk az endotélium kóros működését okozhatják.⁷²



5. ábra - A komplement, a koagulációs és a kontakt kaskádok diszregulációja örökletes angioödémában⁷¹

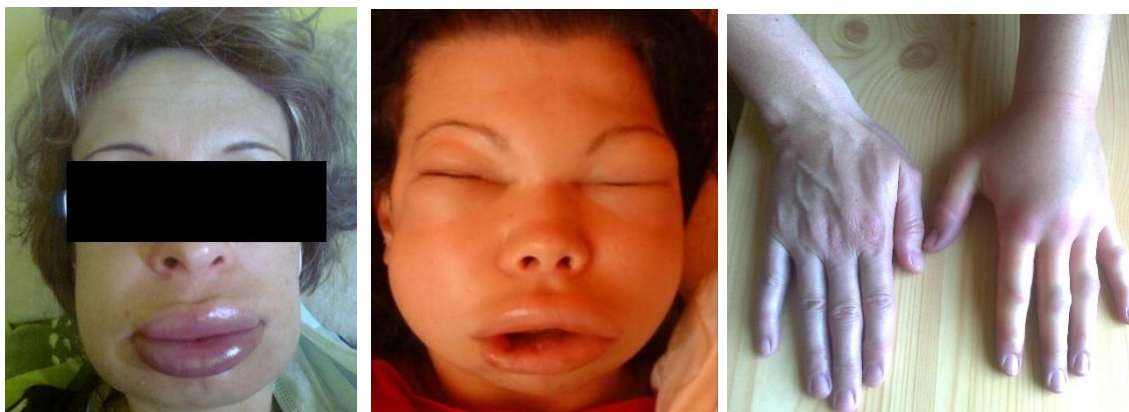
A C1-INH kieső gátló hatásait és az ezek hiányában egyes szubsztitúciós lehetőségeket szintén bemutatja az ábra.

2.5.1.2 A C1-INH-HAE betegség klinikai tünetei

A betegség igen változatos klinikai lefolyást és tüneti megjelenést mutat, azonban minden betegnél közös a visszatérő AE. A hisztamin mediálta formától való elkülönítésében segítséget nyújthat, hogy a HAE-s rohamokat nem kíséri csalánkiütés, viszketés. Az ödémás duzzanatok megjelenése lassabban éri el a maximumot, de jellemzően az első 12-24 órában bekövetkezik a tünetek tetőzése, melyet lassú, 2-5 napig tartó regresszió követ. Az AE megjelenésének lokalizációja szerint két csoportot szokás elkülöníteni: a szubkután AE-s rohamok az arc, nyak, mellkas, törzs, végtagok és külső genitáliák területén jelentkeznek, míg a szubmukózos rohamok a felső légutak és a GI traktus nyálkahártyáját érinthetik.

Amennyiben az AE-s duzzanat csak egy régiót érint, úgy monolokalizációs, míg több testrész érintettsége esetén multilokalizációs besorolást kapnak. Fontos megemlíteni, hogy a multilokalizációs rohamok sem szisztémásak.⁷³ Az első HAE tünetek a betegek több mint felében 10 éves kor előtt jelentkeznek, de 20 éves korukig a betegek 90%-a tapasztal egy vagy több rohamot.⁷⁴

Érdekes eredményt mutatott Banerji és munkatársainak felmérése, melyben a C1-INH-HAE-s betegek többsége (85,9%) 18 éves kora előtt tapasztalta az első HAE-tüneteket, ez az arány a normál C1-INH funkcióval járó hereditár angioödémában (nC1-INH-HAE) mindössze 59,4% volt. Az utóbbi csoport tagjai idősebbek voltak, amikor első AE tüneteiket tapasztalták.⁷⁵ Több vizsgálat is igazolta, hogy minél korábban jelentkeznek a tünetek, annál súlyosabb lesz a C1-INH-HAE későbbi lefolyása.^{76,77} Szinte minden HAE-ban szenvedő beteg tapasztalt valamilyen bőrduzzanat epizódot, és ezeknek az epizódoknak körülbelül 90%-a a végtagokon fordult elő (6. ábra). Az arcon és a nemiszervek területén az összes AE roham kb. 3%-a, illetve 4%-a fordul elő, azonban ennek ellenére mégis a betegek 80%-ánál fellép arc, és harmaduknál a genitális traktust érintő AE (6. ábra).⁷⁶



6. ábra - Angioödéma az ajkakon, az arcon illetve a bal kézfejen hereditár angioödémában (Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ képanyagából)

A betegek több mint 90%-ában lépett már fel a GI traktusra lokalizálódó AE-s roham, mely intenzív hasi fájdalom mellett hányingerrel, hányással, hasmenéssel is járhat, akár aszciteszhez vezetve vagy hipovolémiás sokkig fokozódva. A tüneteket a vékonybél falának átmeneti ödémája okozza, amely részleges vagy teljes bélelzáródáshoz vezet. A hasi panaszok háttérében gyakran, tévesen akut hasi katasztrófát diagnosztizálnak a betegeknél, melynek következménye a helytelen indikáció miatti felesleges műtéti beavatkozás (laparotómias hasi műtét, appendektómia).^{76,78-81} Az oropharynx vagy a nyelvcső érintettsége diszfágiát okozhat.⁸² Beszámoltak már a máj érintettségéről is, amit az akut roham során mért emelkedett transzaminázszintek, illetve reverzibilis parenchyma károsodások jeleztek az UH vizsgálat során, valamint a hasnyálmirigy HAE rohamáról, mely alkalmával a Wirsung-vezeték részleges elzáródása pankreatitiszhez vezetett.^{83,84}

A felső légúti angioödéma (upper airway angioedema, UAE) a C1-INH-deficienciák ritka, de életveszélyes megnyilvánulása. A C1-INH-HAE betegek körében végzett több retrospektív kutatás is azt találta a családi anamnézis feltárása során, hogy az érintett, de nem diagnosztizált felmenők 40-56%-a fulladás miatt hunyt el, mely egyértelműen rámutatott arra, hogy az adekvát kezelés nélkül, ezen betegek fulladás miatti mortalitása igen nagy.^{85,86}

Cicardi és munkatársai felállították a HAE triázs rendszert, amelyben a besorolás a különböző lokalizációjú rohamok és a légzési distressz kapcsolatán alapul. Az AE

értékelésénél figyelembe kell venni a duzzanat helyét és mértékét, a tünetek időtartamát és a progresszió sebességét (7. ábra).⁸⁷

<p>ÉLETVESZÉLYES</p> <ul style="list-style-type: none"> • arc, szájüreg, nyak ödémája a következő tünetek egyikével: <ul style="list-style-type: none"> • dysphonia • stridor • légúti distressz • oxigén deszaturáció
<p>NEM ÉLETVESZÉLYES</p> <ul style="list-style-type: none"> • szájüreg, garat, arc vagy nyak ödémája • dysphagia jelenlétében • gombócérzés a torokban
<p>KEVÉSBÉ SÚLYOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • egyéb bőrterületek (végtagok, nemi szervek) érintettsége

7. ábra - A hereditár angioödémás rohamok triázs beosztása⁸⁷

Bork és munkatársai 2006-ban publikált vizsgálatukban számoltak be fejfájáshoz kötődő, központi idegrendszeri HAE rohamról, mely a rohamok 0,7%-ában jelentkezett. Analgetikumokra nem, de C1-INH koncentrátum beadását követően mindegyik roham 1 órán belül megszűnt.⁷⁶ Szintén ebben a vizsgálatban számoltak be egyéb, ritkán érintett testrészekről: a húgyhólyag mukózájának anuriát, vizeletretenciót okozó ödémájáról; vesekólika képében jelentkező veseödémáról, vagy az izmokat, váll-és csípőízületet érintő rohamokról.⁷⁶

A prodromális tünetek közé tartozik a fáradtság, rossz közérzet, myalgia, ingerlékenység, hányinger vagy más gyomor-bélrendszeri tünetek, melyek a betegek több, mint 80%-ában jelentkeznek.^{88,89} A HAE-s betegek 42-58%-ában az AE előtt vagy akár önálló tünetként is a bőrön vöröses, hálózatos, térképszerű rajzolat, erythema marginatum (EM) jelenhet meg (8. ábra).⁹⁰⁻⁹² A prodromális tünetek általában az AE megjelenése előtt 24 órán belül jelentkeznek, bár nem minden EM-t követ AE epizód. Kialakulása nem tisztázott. Köhalmi és munkatársai vizsgálatuk során az EM alatt emelkedett D-dimer szintet,

csökkent C3, C1-INH és C4 szintet találtak, ami arra utal, hogy az EM a HAE rohamok első fázisa lehet.^{93,93}

A betegség epizodikus jellege ellenére jelentős negatív hatással lehet a betegek társadalmi, gazdasági és családi életére.



8. ábra - Erythema marginatum a felkaron és a háton (Saját képanyag)

2.5.1.3 C1-INH-HAE rohamokat kiváltó tényezők

Bár az AE-s rohamok többnyire spontán jelentkeznek, bizonyos tényezők is szerepet játszanak a rohamok kiváltásában. A trigger faktorok közül a mentális és/vagy fizikai stressz a leggyakrabban megnevezett.⁹⁴ Jelentős tényező a fizikai igénybevételhez kötődő, mechanikai traumát követően fellépő AE (pl. gépelés, írás, kalapálás, biciklizés, magassarkú cipő viselése). AE-s rohamhoz vezethetnek fizikai sérülések, baleseti traumák, műtéti beavatkozások (beleértve a fogászati, maxillo-facialis, fül-orr-gégészeti területen végzett műtéteket, nyelvpiercing behelyezését, endolaryngealis intubációt, nőgyógyászati műtéteket).⁹⁴⁻⁹⁷ A fogászati és műtéti beavatkozások előtt az UAE rohamok elkerülése céljából kiemelten fontos, hogy a beteg preprocedurális (rövid távú) rohammegelőző profilaxisban részesüljön. A fizikai traumákon kívül a felső légúti infekciók, hideg-meleg expozíció, időjárásváltozás, bizonyos ételek (tojás, tej, csonthéjas gyümölcsök, tengeri halak) fogyasztása, rovarcsípések is provokálhatnak AE-t (a hisztaminerg, IgE-mediálta folyamatoktól a klinikai tünetek és allergológiai vizsgálat

alapján tudjuk elkülöníteni). A gyomor *Helicobacter pylori* fertőzöttsége gyakoribb hasi és GI rohamokhoz vezethet, ezért lényeges a beteg ezirányú vizsgálata, szükség esetén a kórokozó eradikálása.^{98,99} Nőkben gyakoribbá és súlyosabbá válhatnak a rohamok hormonális változásra, pl. pubertás környékén, a menstruáció időszakában, terhességben, szülést követően.¹⁰⁰⁻¹⁰² Az ösztrogén tartalmú fogamzásgátlók, az ACEI-ok AE-t provokáló hatásuk miatt kontraindikáltak a HAE-s betegek kezelésében.^{94,103,104}

Minden betegnél különböző trigger faktorok azok, amelyek kiválthatják a rohamokat. Ezek azonosítása és elkerülése jelentősen javíthatja a betegek életminőségét, hatásos kezelését. Célszerű, hogy a betegek tüneti naplót vezessenek, amelyben részletesen feljegyzik a rohamaikat, beleértve a roham súlyosságát, az esetleges kiváltó okot, a kezelési módszert és a kezelésre adott választ.

2.5.1.4 A C1-INH-HAE rohamok akut kezelése

Amennyiben az AE-s roham érinti a felső légúti területeket, a légút elzáródása miatt fulladás léphet fel. A Bk mediálta AE-k nem reagálnak a konvencionális (epinefrin, glükokortikoszteroid, antihisztamin) terápiára. Légúti obstrukció esetén a beteget intubálni kell, ennek sikertelensége esetén sürgős konikotómiát majd/vagy traheotómiát kell végezni. A GI nyálkahártyát érintő ödémákat gyakran akut hasi kórképként diagnosztizálják, ezzel kitevé a beteget a felesleges műtéteknek. A fenti okok miatt minden beteget el kell látni igény szerinti (on-demand) kezeléssel.¹⁰⁵ A kezelést pedig a lehető leghamarabb meg kell, hogy kapja a beteg, ezáltal ugyanis jelentősen csökkenthető a roham megszűnéséig szükséges idő.¹⁰⁶

Az akut rohamok kezelésére jelenleg engedélyezett gyógyszerek közé tartoznak a C1-INH-t helyettesítő készítmények, például az intravénásan adható, humán plazmából előállított C1-INH (pdC1-INH) koncentrátumok (Berinert®, Cinryze® és Ceter®) vagy a rekombináns humán C1-INH (Ruconest®), illetve a szubkután adható B2 receptor antagonistá icatibant (Firazyr®) és a plazma kallikrein inhibitor ecallantide (Kalbitor®). Ezen gyógyszereken kívül két másik gyógyszer, egy orális kallikrein inhibitor (KVD900) és egy orális B2-receptor antagonistá (PHA-022121) áll klinikai fejlesztés alatt az ödémás rohamok akut kezelésére.

Bár a fenti gyógyszerek C1-INH-AAE-s betegségre nincsenek törzskönyvezve, de akut AE rohamban használatosak. A betegeket legalább két roham kezelésére elegendő gyógyszerrel szükséges ellátni.

Ahol ezek az elsőként választandó terápiák nem állnak rendelkezésre, a rohamokat FFP-val kell kezelni, mellyel pótolhatóak a hiányzó komplementfaktorok.¹⁰⁷

2.5.1.5 Rövid távú profilaktikus kezelés

Az AE-s rohamokat HAE-s betegeknél bizonyos műtétek és beavatkozások triggerelhetik, ezek közé tartoznak a fogászati beavatkozások, sebészeti trauma (hasi és nőgyógyászati műtétek), a felső GI traktus, illetve felső légút eszközös vizsgálatai, ill. ezen területek műtéti beavatkozásai (pl. endotrachealis intubáció, özofago-gasztroszkópia, bronhoszkópia).¹⁰⁸

A provokáló szerepük miatt a szöveti traumával járó eljárások, valamint az AE-s rohamokat kiváltó tényezőknek való kitettség előtt ajánlott a betegeket rövid távú (preprocedurális) profilaxissal (short-term prophylaxis, STP) ellátni, hogy megakadályozzuk a rohamok kialakulását.⁹⁶ Az elsőként választandó STP kezelésként a pdC1-INH koncentrátum ajánlott 1000 NE vagy 20 NE/ttkg dózisban a beavatkozás előtt 1 órával. Ritkábban, de az alkalmazott STP ellenére is kialakulhat AE, ezért fontos, hogy a betegek rendelkezésére álljon egy esetleges roham kezelésére alkalmas mennyiségű gyógyszer.^{108,109} Amennyiben pdC1-INH koncentrátum nem érhető el, attenuált androgén (pl. Danazol a műtét előtt 5 és azután 2-3 napig) vagy FFP adható profilaxisként, bár utóbbi alkalmazása kevésbé biztonságos.

2.5.1.6 Hosszú távú profilaktikus kezelés

A hosszú távú profilaktikus (long-term prophylaxis, LTP) terápia célja a rohamok kialakulásának megelőzése, a betegek életminőségének javítása. A betegek LTP-ra történő beállítása egyénre szabottan történik. Amennyiben az anamnézisben életet veszélyeztető AE-s rohamok szerepelnek, ha havonta egynél több súlyos AE-s roham lép fel, vagy a rohamok gyakran jelentkeznek (a mindennapi tevékenységek elvégzése havi 5 napnál többször akadályozott) mindenképpen ajánlott az LTP terápia bevezetése.¹¹⁰ A profilaktikus terápiák közé tartoznak a C1-INH koncentrátumok (pl. iv. Cinryze® és sc. Haegarda®/Berinert®), a plazma kallikrein gátló lanadelumab-flyo (sc. Takhzyro®), és

a kallikrein-gátló berotralstat (Orladeyo®).^{111–113} Korábban LTP-ként használták az attenuált androgéneket (danazol, stanazolol, oxandrolon), melyek nagy előnye az orális alkalmazhatóságuk volt. Tekintettel ezen gyógyszerek számos mellékhatására, a jelenlegi irányelvek csak második vonalban javasolják a használatukat.¹¹⁴ A korábban szintén LTP-ként használt antifibrinolitikumok (tranexámsav vagy epsilon-aminokapronsav) a korlátozott hatékonyság miatt szintén nem alkalmasak elsővonalbeli terápiaként való használatra.¹¹⁵

A FXIIa-t gátló monoklonális antitest, a garadacimab megakadályozza az ödéma kialakulásához vezető események kaszkádját. A Fázis 2 vizsgálatok során a gyógyszer 88-98%-ban csökkentette a rohamok számát a betegekben a placebohoz képest. Jelenleg a gyógyszer Fázis 3 vizsgálatainak kiértékelése és open-label szakaszba történő belépése zajlik.¹¹⁶ A C1-INH-HAE-ban alkalmazott gyógyszerek támadáspontjait a 9. ábra mutatja be.

2.5.2 A normál C1-inhibitor funkcióval járó örökletes angioödémák (nC1-INH-HAE, U-HAE)

Bork és munkatársai 2000-ben egy új típusú HAE-t azonosítottak, amelyet a plazma normális C1-INH aktivitása jellemezett.¹¹⁷ Szintén ebben az évben Binkley és munkatársai is beszámoltak egy családról, melynek 7 nőtagjában jelentkeztek a HAE-ban előforduló AE-s rohamok terhesség, vagy ösztrogénbevitel esetén.¹¹⁸ Mivel mindkét csoportban az érintettek kizárólag nők voltak, ezért kezdetben az "ösztrogénhez kapcsolódó örökletes angioödéma", illetve „III-as típusú angioödéma” kifejezéseket használták. Később férfiakban is beszámoltak ebbe a csoportba tartozó AE-ről, ezért a Herediter Angioedema Nemzetközi Munkacsoport a „normál C1-INH szinttel járó hereditár angioödéma” kifejezést javasolta a betegség leírására.^{10,119} A nC1-INH-HAE csoportban jelenleg 7 formát különítünk el, a hereditár angioödéma az angiopoietin 1 gén mutációjával (ANGPT1-HAE); hereditár angioödéma a *F12* gén mutációjával (FXII-HAE); hereditár angioödéma a kininogen 1 gén mutációjával (KNG1-HAE), hereditár angioödéma a plazminogén gén (*PLG*) mutációjával (PLG-HAE), hereditár angioödéma a myoferlin gén mutációjával (MYOF-HAE), hereditár angioödéma a heparán szulfát-glukozamin-3-O-szulfotranszferáz 6 mutációjával (HS3ST6-HAE), hereditár angioödéma ismeretlen eredettel (U-HAE).^{11–16} A KKR nemcsak a komplement, hanem a véralvadási és a

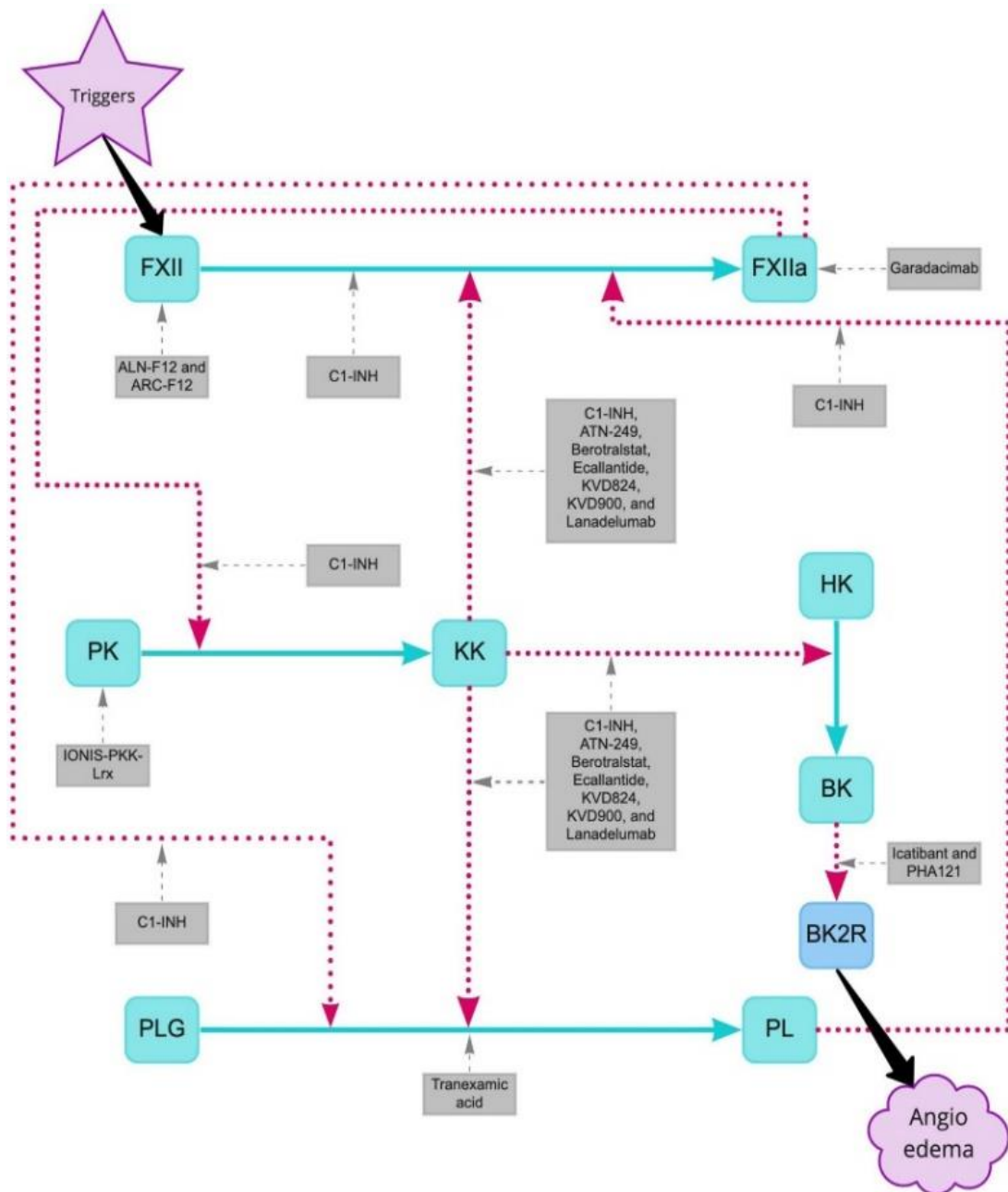
fibrinolitikus útvonalakhoz is kapcsolódik. Amennyiben ezen útvonalak bizonyos fehérjében rendellenesség lép fel, AE kialakulásához vezethet.

A FXII-HAE esetében feltételezik, hogy a *F12* génmutációk miatt a FXII fehérjében kóros glikoziláció megy végbe, melynek eredménye a FXII fokozott autoaktivációja, mely a KKR túlzott aktivitásához, ezáltal megnövekedett Bk termeléshez vezet.¹²⁰ Kimutatták, hogy az angiopoietin-1 csökkenti a Bk által kiváltott plazmakilépést, a többi nC1-INH-HAE típus AE-t okozó patofiziológiájáról eddig kevés ismeretünk van.¹²¹

A nC1-INH-HAE csoportban az AE-s tünetek általában később jelentkeznek, mint a C1-INH-HAE-ben szenvedő betegek esetében. Az AE-s rohamok eltérő mintázatot mutatnak a két csoportban. A nC1-INH-HAE csoportban a tünetek ritkábbak, hosszabbak a rohammentes periódusok és gyakoribbak a monolokalizációjú AE-s rohamok. A szubkután duzzanatok leggyakrabban az arcon jelentkeznek és sokkal ritkábban a végtagok és nemiszervek területén. EM-ot nem jelentettek a nC1-INH-HAE csoportból. Jelentős eltérés figyelhető meg a szubmukózus lokalizációjú AE-s rohamokban is. A nC1-INH-HAE csoportban a betegek több, mint felénél jelentkeztek monolokalizációjú nyelvödémák (ez a C1-INH-HAE-ban a beteg mindössze 5-6%-ánál fordul elő), azonban a has területét érintő AE-k lényegesen ritkábbak, mint a C1-INH-HAE betegcsoportban.^{119,122}

Bár a kutatások még nem bizonyították egyértelműen, hogy ezen csoportban is a Bk lenne az AE fő mediátora, azonban a Bk B2 receptor antagonistá icatibant hatásosnak bizonyult a rohamok akut kezelésében.¹²³ A rohamok visszavonulásának idejét az alkalmazott pdC1-INH koncentrátum is egyértelműen rövidítette.^{72,123}

Azokban az esetekben, melyekben a betegnél a fenti tünetek jelentkeznek, és ezek az AE-s tünetek családi halmozódást mutatnak, azonban a fC1-INH és az AgC1-INH szintje normális valamint nem mutatható ki sem a C1-INH-HAE-ra, sem a nC1-INH-HAE-ban eddig megismert mutációk közül egy sem, és kizárható az urtikáriával asszociált angioödéma, a diagnózis ismeretlen eredetű örökletes angioödéma (U-HAE).¹⁰



9. ábra - A C1-INH-HAE betegségben alkalmazott gyógyszerek¹²⁴

A kontaktrendszer aktiválását a FXII aktiválása indítja el, ami FXIIa kialakulásához vezet. A FXIIa aktiválja a plazma prekallikreint (PK) plazma kallikreinné (KK), ami viszont pozitív visszacsatolás útján szintén aktiválhatja a FXII-t, hogy több FXIIa-t termeljen. A KK lehasítja a bradykinint (BK) a nagy molekulatömegű kininogénből (HK). Végül a BK kötődik a bradykinin B2 receptorhoz (BKRB2). Ezenkívül a FXIIa és a KK aktiválhatja a plazmint (PL) a plazminogénből (PLG). A PL tovább stimulálja az FXII aktiválását. Az aktiválást piros pöttyös nyilak, a HAE gyógyszerek támadáspontjait pedig szürke pöttyös nyilak jelzik.¹²⁴

2.6 A bradykinin mediálta angioödémák diagnosztikája

2.6.1 Laboratóriumi diagnosztika

A Bk mediálta AE diagnosztizálása a komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatával történik. A klasszikus komplement útvonal aktiválódásának folyamatában a C1-komplexből származó C1q felismeri az antigén-antitest immunkomplexeket, majd miután kapcsolódott vele, a folyamat a C1q konformációs változását idézi elő. Kialakul a C1q, 2 C1r és 2 C1s molekulából álló komplex, mely a C4-et és C2-öt hasítja C4a, C4b illetve C2a és C2b-re. A C4b2b összekapcsolódva C3-konvertázt alkotnak, mely a C3-at majd a C5-öt fogja hasítani. Ez utóbbi elindítja a terminális utat. A lektin útvonal felépítése igen hasonló, de itt a C1q helyett az MBL indítja el.¹²⁵ A C4, a veleszületett immunitás egyik fő eleme, segít a behatoló mikrobák azonnali felismerésében és eltávolításában, alapvető szerepet játszik mind a klasszikus, mind a lektin komplement útvonal működésében. A C4 teljes vagy részleges hiánya a fertőzések iránti fokozott fogékonysághoz és az autoimmun betegségek gyakoribb előfordulásához vezet.¹²⁶ A C1-INH inaktiválja a klasszikus útvonal C1r és C1s enzimjeit és a lektin útvonal MBL szerinproteázait, a MASP-1-et és MASP-2-t.¹²⁷ C1-INH deficienciában kiesik a C1 a C1-INH gátlása alól és ezáltal a C2 és a C4 is nagyobb mértékben fog aktiválódni, tehát a C4 szintje a betegségben alacsony lesz. A C1q C1-INH-HAE-ban általában normális, ugyanis itt a C1 aktiválódása spontán következik be, nem történik meg a C1q konzumpciója, mivel nem egy valódi aktivátor aktiválja a C1-et, hanem kiesik a C1-INH gátlása alól. C1-INH-AAE-ban azonban autoimmun vagy hemato-onkológiai betegségek kapcsán történik a komplement aktiváció, ami mind a C1q, mind a C1-INH csökkent szintjéhez vezet.¹²⁸

A komplementvizsgálatok első lépéseként el kell végezni a C1-INH fehérjék antigenikus szérumkoncentrációjának valamint a fC1-INH és a C4 koncentráció mérését, melyet ki lehet egészíteni a klasszikus összkomplement (CH50), a C3 koncentrációjának meghatározásával. A C4-szint általában csökkent C1-INH- deficienciában, azonban ez az eltérés önmagában nem elég szenzitív és specifikus a diagnózishoz, ezért nem ajánlott a C1-INH-HAE betegek szűrésére. A klasszikus összkomplement az esetek többségében C1-INH-deficienciában szintén csökkent, de akár normál értéket is mutathat.

A C1-INH-HAE I. típusa akkor állapítható meg, amennyiben a C4, illetve az AgC1-INH és fC1-INH szintje egyaránt alacsony. A II. típusban a C4 szintje alacsony, azonban a C1-INH koncentráció emelkedett vagy normális, melyhez alacsony fC1-INH társul, abban az

esetben, amennyiben az előbb leírt eredményeket látjuk, javasolt a C1q szintjének meghatározása, mely jellemzően normális az örökletes formában, és alacsony a C1-INH-deficiencia szerzett formájában. A C1-INH-AAE esetében az anti-C1-INH antitestek jelenléte is alátámasztja a diagnózist (azonban ez nem minden beteg esetében pozitív).¹²⁹ C1-INH-HAE esetében a *SERPING1* gén genetikai vizsgálata nem szükséges a diagnózis felállításához, de támogathatja azt. Genetikai vizsgálat indokolt a prenatális diagnosztikában, mozaicizmusban, és olyan esetekben amikor a laboratóriumi eredmények nem egyértelműek (pl. kisgyermekes esetekben) de ismert a szülő genetikai mutációja.¹³⁰ A Bk mediálta AE-ban a komplement laboratóriumi vizsgálat várható eredményeit az 1. táblázat mutatja be.

Amennyiben a betegnél igazolódik a HAE bármelyik formája, mindenképpen szükséges a beteg egyenesági hozzátartozóinak a vizsgálata. C1-INH-HAE esetében komplement laboratóriumi, nC1-INH-HAE esetében pedig az ismert genetikai mutációk irányába történő vizsgálat.¹³¹ Akár az első HAE roham is megjelenhet életveszélyes UAE-s rohamként, ezért szükséges, hogy a kiszűrt, de tünetmentes hozzátartozókat is ellássuk minimum két akut AE-s roham kezelésére elegendő gyógyszerrel.²⁰

Újszülöttek esetében a komplement és/vagy genetikai vizsgálat történhet a köldökzsinórvérből, illetve perifériás vérből is. A komplementrendszer csecsemőkorban még fejletlen, ennek következménye, hogy a betegség hiányában is alacsonyabb C1-INH és C4 szinteket mérhetünk. Ezen paraméterek kezdeti értékei a felnőtt értékek 30-50%-ának felelnek meg, ami fals pozitív diagnózishoz vezethet. A komplement laboratóriumi értékek 6-12 hónapos korra érik el a felnőttkori szintet, ekkor, amennyiben újszülöttkorban történt komplement laboratóriumi vizsgálat, 1 éves kor után meg kell ismételnünk a laborvizsgálatot.¹³² Genetikai vizsgálattal már újszülöttkorban pontos diagnózist kapunk. Minden gyermeket C1-INH-HAE-s betegnek kell tekinteni, amíg a fenti vizsgálatokkal az ellenkezőjét be nem bizonyítjuk.

A nC1-INH-HAE gyanúja esetén a genetikai vizsgálat elvégzése elengedhetetlen.

1. táblázat - A bradykinin mediálta angioödémák komplement eltérései és a kóroki mutációval érintett gének

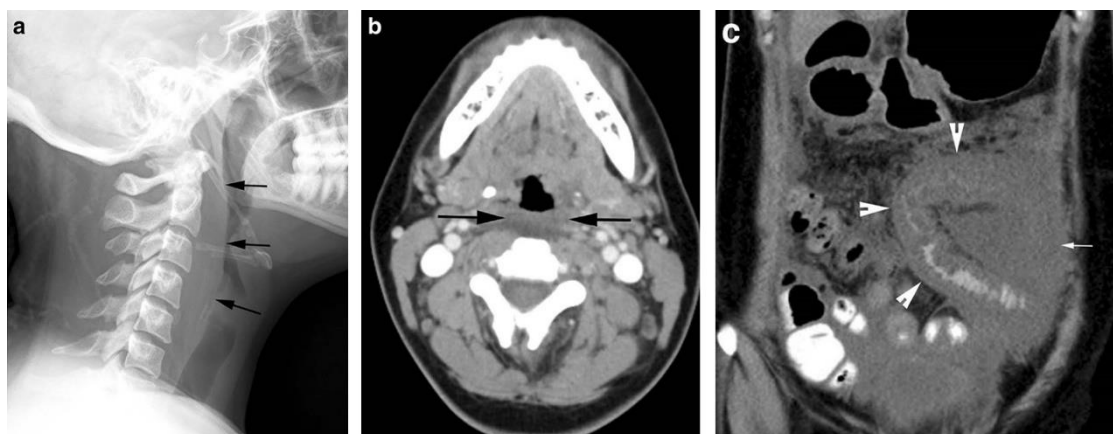
DIAGNÓZIS	KOMPLEMENT LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI							Mutációval érintett gén
	C4 (0.15-0.55 g/L)	C1-INH antigenikus szintje (0.15-0.30 g/L)	C1-INH funkcionális aktivitás (70-110%)	C1q (60-180 mg/L)	Anti C1-INH IgG (0-2 mU/L)	Anti C1-INH IgA (0-0.6 mU/L)	Anti C1-INH IgM (0-12 mU/L)	
C1-INH-HAE I. típus	↓	↓	↓	N	N	N	N	<i>SERPING1</i>
C1-INH-HAE II. típus	↓	N/↑	↓	N	N	N	N	
C1-INH-AAE	↓	↓	↓	↓	+/-	+/-	+/-	-
ACEI-AAE	N	N	N	N	N	N	N	-
InH-AAE	N	N	N	N	N	N	N	-
FXII-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>F12</i>
PLG-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>PLG</i>
ANGPT1-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>ANGPT1</i>
KNG1-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>KNG1</i>
MYOF-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>MYOF</i>
HS3ST6-HAE	N	N	N	N	N	N	N	<i>HS2ST6</i>
U-HAE	N	N	N	N	N	N	N	nem ismert

Vastag keretben a C1-INH-deficiencia következtében kialakuló betegségek szerepelnek, míg világoskék háttérrel a szerzett kórképeket jelöltük.

2.6.2 Képkalkotók szerepe a diagnosztikában

A radiológiai vizsgálatok kizárólag akut rohamok esetében lehetnek informatívak, ekkor azonban segítségünkre lehetnek a differenciáldiagnosztikában. A képi eredmények a különböző etiológiájú AE-k esetében azonban meglehetősen hasonlóak.¹³³ A UAE-k esetében a gége, garat ödémája és a prevertebrális lágyrészek duzzanata kimutatható röntgen, CT és MR vizsgálatokkal. A szintén ödémás kísérőjelenségeket mutató egyéb betegségekre, például a tályogra, patológiás nyirokcsomóra, térfoglalásra jellemző radiológiai eltérések hiánya segíthet az etiológia tisztázásában (10. ábra).¹³⁴ A bél lumenének beszűkülése vagy esetenként a bél disztenziója jelentkezhet. CT vagy MR felvételeken egyaránt megjelenhet a bélfal megvastagodása, mezenterikus, retroperitonealis ödéma, aszcitesz, tágult mezenterikus vénák, a bél tágulása, folyadékpanasz az érintett bélszakaszban. Amennyiben a képkalkotó vizsgálatok során látott eltérések néhány óra, vagy pár nap alatt regrediálnak, szintén erősítheti a gyanút az AE irányába, hiszen ez egyéb gyulladáshoz vagy infektív bélbetegségek esetén nem fordul elő (10. ábra).¹³⁴ Mivel a HAE-ben szenvedő betegek gyakran akut hasra emlékeztető klinikai tünetekkel jelentkeznek, ez nemcsak szükségtelen műtéti beavatkozásokhoz vezet, hanem fennáll a kockázata a gyakori CT vizsgálatoknak is, mellyel jelentősen emelkedik a betegek ionizáló sugárterhelésnek való fokozott kitétsége. Ezért javasolt,

hogyan amennyiben a diagnózis már felállításra került, de további képalkotás is szükséges, úgy az MRI modalitás legyen a választandó képalkotó módszer.¹³⁴



10. ábra - Felső légúti és abdominális angioödéma röntgen és CT képei¹³⁴

Az a. röntgenfelvételen a prevertebrális lágyrészek kiterjedt duzzanata látható. A b. képen egy axiális síkú CT felvétel ábrázolja a prevertebrális lágyrészdémát (fekete nyilak). A c. egy koronális síkú felvétel, melyen a bélfal ödémája (fehér nyílhegyek) és az ekörül elhelyezkedő aszcitesz látható a homogén echoszegény területen (fehér nyíl).¹³⁴

2.7 Életminőség felmérése az angioödémás betegek körében

A C1-INH-HAE-s betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét jelentősen befolyásolja, hogy az angioödémás rohamok súlyossága és frekvenciája előre nem megjósolható, egyénen belüli és egyének közötti különbségeket mutat.¹³⁵ A kiterjedésétől és lokalizációjától függően az AE fájdalmas lehet, ami ezáltal jelentős hatást gyakorol a betegek mind testi, mind mentális egészségére. A rohamok korlátozzák a betegeket a mindennapi tevékenységeik elvégzésében, váratlan és gyakori távolléthez vezethetnek a munkából vagy az iskolából, továbbá negatív hatással lehetnek a karrierre, a munkavégzés hatékonyságára, a tanulásra, illetve a társadalmi életre és a kapcsolatokra. A visszatérő AE-ban szenvedő betegeket általában megbízhatatlan alkalmazottaknak tekintik, továbbá a betegek többsége folyamatosan fél az új rohamok megjelenésétől.¹³⁶ Több tanulmány is igazolta, hogy a C1-INH-HAE-s betegek körében gyakrabban fordul elő depresszió és szorongás.^{137,138} Ennek megfelelően elmondható az, hogy az ismétlődő AE életminőségre gyakorolt hatása fontos, melyet figyelembe kell venni egyrészt a betegség általános terheinek felmérése, másrészt a kezelési stratégia kialakítása során. Az

egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) felmérésére kérdőívek állnak rendelkezésünkre. Ezeket a kérdőíveket két csoportba sorolhatjuk. Kezdetben a C1-INH-HAE-s betegek életminőség felmérésére általános és specifikus dermatológiai kérdőíveket használtak, mint például a leggyakrabban használt Short Form 12, Short Form 36 Health Surveyt, az EuroQol 5-öt vagy a Dermatology Life Quality Indexet,^{139–141} Ezen általános kérdőívek előnye, hogy segítségével különböző betegségeket tudunk összehasonlítani, azonban hátrányuk, hogy alacsony egy adott betegségre vonatkozó specificitásuk és szenzitivitásuk. Ahhoz, hogy egy adott betegség különböző terápiás eredményeit össze lehessen hasonlítani, szükséges egy betegségre specifikusabb kérdőív. Emiatt az utóbbi években több QoL kérdőív került kifejlesztésre a C1-INH-HAE betegek állapotának felmérésére. Jelenleg három AE specifikus kérdőív áll rendelkezésünkre.

Az első AE specifikus kérdőív az Angioedema Quality of Life questionnaire (AE-QoL), amely 17 elemből áll, 4 dimenzióra/ doménra osztva: Funkció, Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyenérzet és Táplálkozás. Ezen dimenziókat az elmúlt 4 hétre visszamenőleg vizsgálja. A kifejlesztésében különböző AE típussal (krónikus spontán urtikária, C1-INH-HAE, idiopátiás AE) rendelkező betegek vettek részt, így lehetőséget ad a különböző angioödémás betegségek összehasonlítására. Kifejlesztése óta széles körben használják a klinikai vizsgálatokban és a gyakorlatban egyaránt.^{142,143} 2016-ban Weller és munkatársai bizonyították, hogy összefüggés áll fenn az AE-QoL összpontszám és a kérdőív felvétele előtti 4 hétben lezajlott angioödémás rohamok száma, tehát a betegség aktivitása között, továbbá hogy az AE-QoL teljes pontszámának hat ponttal történő változása tekinthető jelentős változásnak a beteg számára.¹⁴⁴ A Hereditary Angioedema Quality of Life (HAE-QoL) az első C1-INH-HAE betegségspecifikus kérdőív, mely így lehetővé teszi a betegek alcsoportjainak összehasonlítását.^{145,146} Az Angioedema Activity Score (AAS) az első tünet-specifikus, szubjektív kérdőív, melyet az AE aktivitásának a vizsgálatára fejlesztettek ki. Ez a kérdőív az összes visszatérő AE-ra validált, beleértve a C1-INH-HAE-t. Az Urticaria Activity Score-ral együtt használva jól alkalmazható a csalánkiütést és angioödémás tüneteket is mutató krónikus spontán urtikáriás betegek esetében.¹⁴⁷

3 CÉLKITŰZÉSEK

3.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében

A vizsgálatunkban több kérdésre kerestünk választ:

1. Milyen a C1-INH-HAE betegek felmenői között légúti elzáródás miatt bekövetkező halálesetek előfordulása?
2. Milyen gyakran és milyen arányban fordul elő UAE az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott C1-INH-HAE, C1-INH-AAE, FXII-HAE és PLG-HAE betegek körében?
3. Kimutathatók-e, és ha igen, milyen trigger faktorok vezethetnek UAE kialakulásához?
4. Van-e összefüggés a C1-INH kiindulási funkcionális aktivitási szintje és az UAE megjelenése között?
5. Milyen kapcsolat figyelhető meg a *SERPING1* gén különböző mutációi és az UAE megjelenése között?
6. Van-e összefüggés a dohányzás és az UAE fellépése, valamint az UAE gyakorisága között?
7. Az UAE-k esetében milyen eltérő mintázat figyelhető meg a C1-INH-AAE és a C1-INH-HAE betegek esetében?

3.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

A C1-INH HAE és C1-INH-AAE-s betegek klinikai tünetei hasonlóak, mint az ACEI-AAE-s betegeké. A C1-INH hiánya vagy hibás működése a kontaktrendszer instabilitásához vezet, melynek eredménye az AE-s roham kiváltásában elsődlegesen szerepet játszó, túlzott Bk felszabadulás.

Ha tehát a C1-INH-deficienciában szenvedő betegek ACEI tartalmú gyógyszert kapnak, akkor nemcsak a betegségük miatt nő a Bk szint a keletkezési oldalon, hanem az ACEI hatása miatt a Bk lebontás csökkenése is emeli a Bk szintjét.

Úgy gondoltuk, hogy a komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának elvégzése nélkül ezek a C1-INH hiányos betegek tévesen az ACEI-AAE csoportba sorolódhatnak. A vizsgálatunk ezen szakaszában azon betegcsoportra fókuszáltunk, melyben a vizsgálat

alanyai ACEI tartalmú gyógyszert szedtek és visszatérő AE-s tüneteket mutattak. Vizsgálatunk a következő kérdésekre irányult:

1. Mennyi idő elteltével jelentkezett ezen betegekben az első AE a gyógyszer szedésétől számítva?
2. Milyen lokalizációkban jelentkeztek az AE-s epizódok?
3. Milyen hatóanyagtartalmú ACEI gyógyszert szedtek a betegek?
4. Az elvégzett komplementvizsgálatok mutattak-e eltérést?
5. Szükséges-e ezen betegcsoportban is elvégezni a diagnosztika részeként a komplement laboratóriumi vizsgálatokat?

3.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

Kutatásunk során elsődleges célunk a központunkban gondozott C1-INH-HAE-s és C1-INH-AAE-s betegek életminőségének felmérése volt az AE-QoL kérdőív segítségével, továbbá a kérdőívek kiértékelését követően kapott eredmények összevetése a betegsége jellemző klinikai adatokkal és komplement laboratóriumi paraméterekkel.

1. Megfigyelhető-e különbség az egyes nemekben, illetve a különböző korosztályokban mért életminőségi mutatók között?
2. Fennáll-e összefüggés az AE-QoL összpontszám, a különböző dimenziók/ domének (Funkció, Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyenérzet és Táplálkozás) megoszlása és az éves rohamszám között?
3. Van-e összefüggés az AE-QoL összpontszám és az éves kontrollvizsgálat során mért komplement laboratóriumi paraméterek között?
4. Milyen AE-QoL eredmények várhatók a C1-INH-AAE-s betegek esetében?

4 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a *F12* és *PLG* génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában

Felmérésünkben az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban 1990-2020 között gondozott 197 C1-INH-HAE (88 férfi, 109 nő), 3 FXII-HAE, 3 PLG-HAE és 20 C1-INH-AAE beteg kórtörténetét retrospektíven, hosszú távú nyomkövetéssel dolgoztuk fel. A diagnózist a családi anamnézis, a beteg kórtörténete, fizikális vizsgálata és a teljeskörű komplement laboratórium vizsgálat [klasszikus reakcióút összkomplement, C1q, C3, C4, AgC1-INH, a fC1-INH, anti-C1-INH antitestek (IgG, IgM, IgA)], illetve az nC1-INH-HAE betegek (FXII-HAE, PLG-HAE) esetében genetikai vizsgálat alapján állítottuk fel, ez utóbbit a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Kutatólaboratóriumának Molekuláris genetika részlege végezte.

A családi anamnézis felvétele alapján a C1-INH-HAE-s betegek központunkban nem gondozott felmenőit akkor soroltuk UAE roham légúti obstrukcióval járó halálos kimenetélébe, ha e családtag hirtelen kialakuló fulladásban vesztette életét, melyet más alapbetegség nem magyarázott.

A diagnosztizált betegek AE rohamainak számát és típusát az éves betegnaplóban szereplő adatok, a kórházi zárójelentések és ambuláns lapok feljegyzései alapján rögzítettük. Az UAE diagnózisát akkor mondtuk ki, ha gégeészeti fizikális vizsgálat igazolta a garat, gége területén levő AE-t és/vagy a beteg rekedtségre, hirtelen kialakuló gombócérzésre, nyelési vagy légzési nehezítettségre panaszkodott. Az ajak és a nyelv AE-ját nem soroltuk az UAE közé, mivel e területek ödémái a mesopharynx érintettsége nélkül nem okoznak légútelzáródást.

Minden C1-INH-hiánnyal diagnosztizált betegünket oktatásban részesítettünk a klinikai tünetekről, különös hangsúllyal az UAE kezdeti tüneteinek a felismeréséről, a tünetek lefolyásának egyéni variabilitásáról. Mindenkit elláttunk az AE roham akut kezelésére szolgáló, plazmából előállított C1-INH koncentráttal (Berinert, CSL Behring GmbH) vagy rekombináns C1-inhibitor koncentráttal (Ruconest, Pharming Healthcare, Inc), továbbá minden hereditár és szerzett C1-INH-deficiens, PLG-HAE és XII-HAE beteg számára biztosítva volt az icatibant (Firazyr, Takeda) elérhetősége. A már diagnosztizált betegek esetében minden esetben családfakutatást és családszűrést végeztünk.

Vizsgáltuk az UAE előfordulását, klinikai jellemzőit, és a provokáló tényezők szerepét. Statisztikai elemzésre a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) programot használtuk. A dohányzás és az UAE összefüggését Fisher exakt teszttel elemeztük, szignifikanciaszintnek a $p < 0,05$ -öt határoztuk meg. A kiindulási (a diagnózis idején mért) fC1-INH szint és az UAE előfordulásának összehasonlítására Mann–Whitney tesztet használtunk, és a $p < 0,05$ -öt tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az AE tünetek és a komplementparaméterek adatai rögzítésre kerültek az Országos Angioödéma Regiszterben.

A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta (etikai engedély száma: 19068/2018/EKU), továbbá a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el, a résztvevőktől tájékozott beleegyezést kaptunk.

4.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központba 2005-2019 között 3621 beteg érkezett AE iránydiagnózissal, közülük 149 beteg szedett ACEI-t. A betegek klinikai adatait prospektíven és egységes szempontok szerint vizsgáltuk az általunk erre a célra kialakított ambuláns lapok és kérdőívek segítségével. A magyar AE kivizsgálási protokollnak megfelelően a kivizsgálás első lépcsője a családi anamnézis felvétele, amelyben külön kérdés szerepelt arra vonatkozóan, hogy előfordult-e AE az elsőfokú rokonok körében. Az életvitelt (dohányzás, alkoholfogyasztás), a korábbi betegségeket, műtéteket, illetve az AE-s rohamok klinikai jellemzőit is regisztráltuk. Ez utóbbit az alábbi szempontok szerint végeztük: az anamnézisben szerepel-e ACEI-kezelés, egyéb lehetséges trigger faktorok feltárása, első AE tünet megjelenési ideje, lokalizációja, az ACEI típusa, a gyógyszeresedés időtartama, az ACEI elhagyását követő időszakban fellépő rohamok előfordulása, lokalizációja. Tíz különböző lokalizációt különböztettünk meg (szubkután: arc, nyak, törzs, végtag, genitalia; szubmukózus: ajak, nyelv, mesopharynx, larynx, has). Az ACEI-t szedő beteg esetében az első vizit alkalmával, az ACEI elhagyásával egyidőben minden esetben megtörtént a teljeskörű komplementvizsgálat (AgC1-INH, fC1-INH, C1q, C4, C1-INH elleni IgG, IgM, IgA

antitestek, klasszikus reakcióút összkomplement és C3 koncentráció) a C1-INH-hiány különböző típusainak kizárása céljából.

Az AgC1-INH szint meghatározását radiális immundiffúzióval végeztük.

A fC1-INH koncentrációjának mérése immunoassay kittel (Quidel, San Diego, CA) történt.

A C1q és a C1-INH-ellenes antitestek koncentrációját szendvics ELISA módszerekkel határoztuk meg.^{148,149} A CH50 vagy másnéven a klasszikus út teljes hemolitikus aktivitását hemolitikus vizsgálattal határoztuk meg. A C3 és C4 koncentrációkat turbidimetriával mértük (Cobas Integra 400 analizátor; Roche, Svájc). Amennyiben a komplementvizsgálattal a C1-INH-hiányt kizártuk, de a családi anamnézis pozitív volt AE tekintetében, úgy a központunkban elérhető *F12* és a *PLG* gén molekuláris genetikai vizsgálatát végeztük el. Ezen betegek klinikai és laboratóriumi adatai az Országos Angioödéma Regiszterben kerültek rögzítésre.

A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, továbbá a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el, a résztvevőktől tájékozott beleegyezést kaptunk.

4.3 Az AE-QoL kérdőív szerkezete

Az AE-QoL szerkezetileg négy dimenzióból/doménből, összesen 17 kérdésből és ezek értékelésére szolgáló pontrendszerből épül fel. A négy dimenzió közé tartozik a funkció, fáradtság/hangulat, félelem/szégyenérzet és a táplálkozás. A pácienseknek a kérdőív kitöltése előtti 4 hétről kellett nyilatkozniuk, arról, hogy a visszatérő duzzanatok (AE-k) mennyire és milyen gyakran korlátozták őket a mindennapi életük során. Az egyes dimenziókon belüli kérdésekre a következő válaszokat adhatták, amelyeket 1-től 5-ig pontoztunk: 1=Soha, 2=Ritkán, 3=Alkalmanként, 4=Gyakran, 5=Nagyon gyakran.¹⁴⁴ A kérdőív szerkezetét a 11. ábra mutatja be.

A kérdőív kiértékelése során a 17 kérdésre adott válasz alapján számoltuk ki a teljes összpontszámot, illetve az egyes doméneket is külön-külön vizsgáltuk. A Funkció doménben 4, a Fáradtság/Hangulat doménben 5, a Félelmek/Szégyen doménben 6, a Táplálkozás doménben 2 kérdés szerepel. Az AE-QoL domén pontszámokat, valamint az AE-QoL teljes pontszámot az alábbi képlet segítségével számoltuk ki: (adott domén összpontszáma – az adott doménbe tartozó kérdések száma) / (adott domén maximális

pontszáma – adott domén minimális pontszáma) x 100. Az AE-QoL domén pontszámok megfeleltek az egyes doméneken belüli elemek átlagának. A pontszámokat százalékosan adtuk meg. Ennek megfelelően mind a doméneken belüli pontszám, mind a teljes összpontszám 0, illetve 100 között változhatott. A magas érték a rosszabb, míg az alacsonyabb a jobb életminőséget jelentette.¹⁴²

A kérdőívek kiértékelése után a kapott eredményeket összevetettük a betegek nemével, életkorával, éves HAE rohamszámával és a rohamok lokalizációjával, valamint a komplement laboratóriumi paraméterekkel. Minden betegnél a kontrollvizsgálat idejétől számított egy éven belül előforduló rohamok számát és azok jellemzőit vettük alapul.

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott összesen 197 C1-INH-HAE beteg közül 125 felnőtt beteg jelent meg a vizsgálati időtartamban kontrollvizsgálaton. A 125 beteg közül 72 nő (18 év-86 év, medián: 41.5 év) és 53 férfi (18 év-76 év, medián: 43 év) vett részt. Ezen kívül a 2018-as évben kontrollvizsgálaton megjelent, 10 C1-INH-AAE-s beteget vontunk be a vizsgálatba. Az AE-QoL kérdőívek kiértékelését követően statisztikai elemzést végeztünk a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) program segítségével.

Az AE-QoL összpontszám és domének évenkénti eredménye közötti különbséget nem párosított t-teszt segítségével határoztuk meg. A különböző csoportok (nemek, korcsoportok) közötti különbség vizsgálatára Mann-Whitney tesztet használtunk. Azt, hogy az AE-QoL teljes pontszám értéke mutat-e összefüggést az éves rohamszámmal, lokalizációval és a kérdőívek kitöltésekor levett vérmintából meghatározott komplement paraméterekkel, Spearman-féle korrelációval vizsgáltuk. Statisztikailag a $p < 0,05$ értéket tartottuk szignifikánsnak.

4.3.1 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

Az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központban gondozott C1-INH-deficiens betegek évente legalább egy alkalommal kontrollvizsgálaton jelentek meg, melynek során rögzítettük az elmúlt egy év során jelentkező HAE-rohamok számát és típusát az éves betegnapló, kórházi zárójelentések, valamint az ambuláns lapon feljegyzett adatok alapján. Emellett a betegektől vett vérmintából komplementparaméterek (AgC1-INH, fC1-INH, C1q, C4, C1-INH elleni IgG, IgM, IgA antitestek, klasszikus reakcióút összkomplement és C3 koncentráció) kerültek

meghatározásra. Az AgC1-INH szint meghatározását radiális immundiffúzióval végeztük.

A fC1-INH koncentrációjának mérése immunoassay kittel (Quidel, San Diego, CA) történt.

A C1q és a C1-INH-ellenes antitestek koncentrációját szendvics ELISA módszerekkel határoztuk meg.^{148,149} A CH50 vagy másnéven a klasszikus út teljes hemolitikus aktivitását hemolitikus vizsgálattal határoztuk meg. A C3 és C4 koncentrációkat turbidimetriával mértük (Cobas Integra 400 analizátor; Roche, Svájc). Mind az angioödémás tünetek, mind a komplementparaméterek egyidejűleg rögzítésre kerültek az Országos Angioödéma Regiszterben is. A 2016. január 1. -2018. december 31. között végzett prospektív vizsgálatunk során a C1-INH-HAE betegek az éves kontrollvizsgálat során kitöltötték az életminőség felmérésére szolgáló kérdőívet (Angioedema Quality of Life Questionnaire – AE-QoL)^{144,147}. A C1-INH-AAE betegek esetében a 2018-as évben vezettük be az életminőség-felmérést, így az ő esetükben ezen egy év adata állt rendelkezésre.

AE-QoL

Kérdőív a visszatérő duzzanatot tapasztaló páciensek életminőségéről

Páciens neve: _____

Kérdőív készült: (ÉÉÉÉ-HHH-NN) ____ ____ ____

Bevezetés: Az alábbi kérdőívben egy kérdéssort talál. Kérjük, hogy alaposan olvasson el minden kérdést és az öt válaszából válassza ki azt az egyet, amely legjobban jellemző Önre. Kérjük, ne sokat töprengjen és ügyeljen rá, hogy minden kérdést megválaszoljon és minden kérdésre csak egy választ adjon, azaz minden kérdés esetében csak egy négyzetbe tegyen keresztet.

Adja meg, hogy az elmúlt 4 hét során milyen gyakran korlátozták Önt a mindennapi élet alábbi felsorolt területein a visszatérő duzzanatok (angioödémák). (Ehhez nem feltétlen szükséges, hogy ezen időszakban ténylegesen duzzanatok lépjenek fel.)	Soha	Ritkán	Alkalmanként	Gyakran	Nagyon gyakran
1. Munka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fizikai tevékenység	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Szabadidő	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Társadalmi kapcsolatok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Táplálkozás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A következő kérdésekkel (az utóbbi 4 hétre vonatkozóan) a visszatérő duzzanatokkal (angioödémákkal) összefüggésbe hozható nehézségekkel és problémákkal szeretnénk részletesebben foglalkozni.	Soha	Ritkán	Alkalmanként	Gyakran	Nagyon gyakran
6. Vannak-e nehézségei az elalvással?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Éjszakánként felébred-e?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nappal fáradt-e azért, mert éjszaka nem aludt rendszeren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Nehézségei vannak-e a koncentrációval?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Levertnek, kedvetlennek érzi-e magát?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Korlátoznia kell-e magát az ételek vagy az italok kiválasztásakor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Nyomasztják-e Önt azok a duzzanatok, amelyek a betegség révén a testen megjelennek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Fél-e attól, hogy hirtelen duzzanat léphet fel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Fél-e attól, hogy a duzzanat egyre gyakrabban megjelenhet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Szégyelli-e nyilvános helyek látogatását a visszatérő duzzanatok miatt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. A visszatérő duzzanatok zavarba hozzák vagy fenyegetik Önt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Fél-e attól, hogy a visszatérő duzzanatok kezelése hosszú távon negatív következményekkel járhat az Ön számára?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

11. ábra - Az AE-QoL kérdőív felépítése

A kérdőív adaptálását és fordítását magyar nyelvre a MOXIE GmbH végezte.

5 EREDMÉNYEK

5.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH-hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a XII-es faktor és PLG génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában

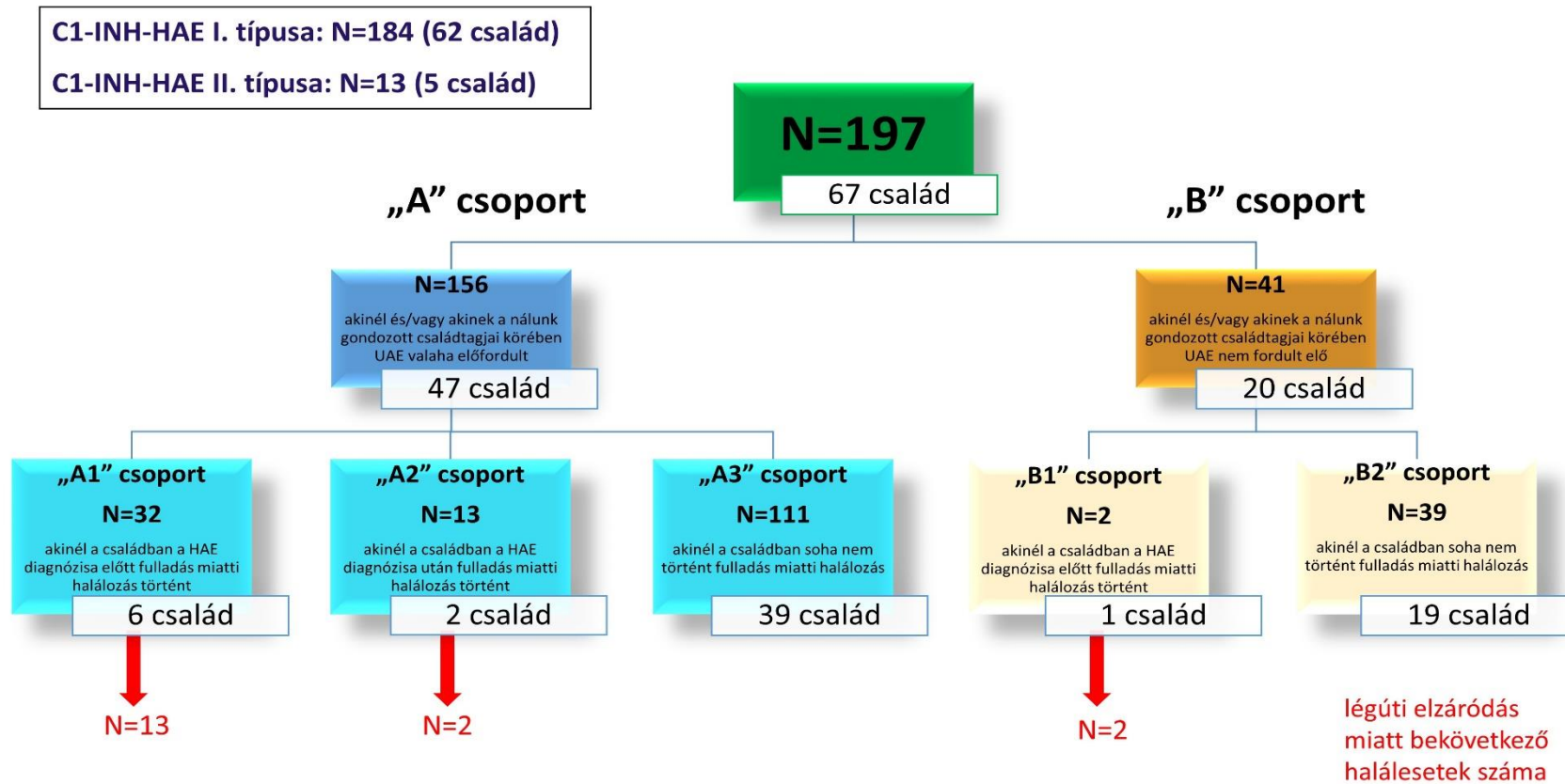
5.1.1 UAE előfordulása a C1-INH-HAE-s betegek körében

5.1.1.1 *Családi anamnézisben előforduló UAE és a légúti obstrukció miatt bekövetkező halálozás előfordulása*

156/197 olyan beteget gondozunk a központunkban, akinél és/vagy akinek a központunkban gondozott családtagjai körében valaha előfordult UAE, ez 47 családot érintett, őket az „A” csoportba soroltuk. A „B” csoportba azok kerültek, akiknél, illetve akiknek az általunk gondozott családtagjai közül senkinek nem volt UAE-ja, ez 41/197 betegnél (20 családból) állt fenn. Ezt követően mindkét csoportot tovább osztottuk, a fulladás okozta halálozás családi előfordulása alapján, mely részben a központunkban gondozásba nem vett betegeket is érintette. Az „A1” csoportban 32 beteg esetében (6 családból) a nem diagnosztizált felmenők közül 13-an haltak meg fulladásban. Az „A2” csoportba azok kerültek, amely családokban a C1-INH-HAE diagnosztizálását követően a gondozott betegek esetében lépett fel AE okozta légúti elzáródás miatti halálozás. 2 család összesen 13 tagja közül 2 betegünk halt meg UAE-ban (1 férfi és 1 nő, 23 és 37 évesen), a nem megfelelő compliance miatt. A pdC1-INH on-demand kezelés mindkettejük számára elérhető volt, de nem alkalmazták. Az egyik betegnek ez volt élete első UAE-ja, ugyanez a beteg a C1-INH-HAE II-es típusba tartozott (12. ábra). A „B1” csoportban egy család 2 tagjának nem diagnosztizált felmenői közül 2 fő halt meg fulladásban. Az A és B csoport fennmaradó tagjait (111 fő 39 családból („A3”) valamint 39 fő 19 családból („B2”)) azok alkotják, ahol légúti elzáródás miatt nem következett be haláleset.

A családi anamnézis felvétele során, mely minden beteg esetében az első vizsgálatnál történik, a családi felmenők közül összesen 24 esetben számoltak be elhalálozásról (ebbe csak a korábban elhunyt és angioödémás tüneteket mutató családtagokat értjük), ebből 15 esetben hirtelen fellépő légúti elzáródás miatt történt a halál, tehát a halálesetek 62,5 %-át okozta légúti elzáródás. A diagnózis felállítását követően, a gondozott C1-INH-HAE

betegeink közül összesen 14 fő hunyt el, közülük ketten felső légúti ödéma következtében, ez a halálesetek 14,3%-át jelenti a gondozott betegek esetében.



5.1.1.2 UAE megjelenése a Központunkban gondozott C1-INH-HAE betegek körében

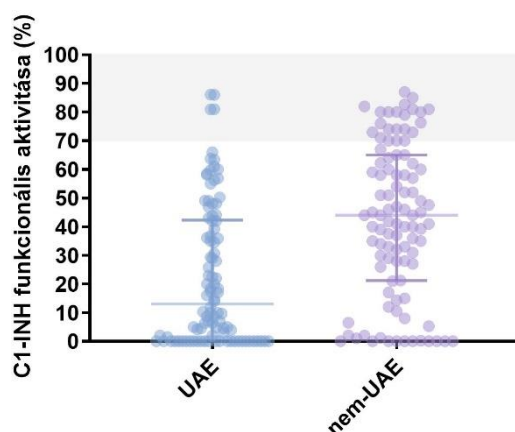
A központunkban gondozott C1-INH-HAE betegek 29017 HAE rohama közül 239 (0,8%), érintette az ajkat és nyelvet, 463 (1,6%) az arcot, 975 (3,4%) a felső légutakat, 987 (3,4%) a genitáliát, 9288 (32,0%) a GI traktust, és ezen felül 17065 (58,8%) szubkután roham zajlott le.

98 beteg volt a követési időnk alatt (56 nő, 42 férfi), aki élete során átélt UAE-t. Ebből 90 beteg a C1-INH-HAE I. típusába, míg 8 beteg a II. típusba tartozott. A vizsgálat során a hazai angioödéma regiszterben 184 C1-INH-HAE I-es típusú és 13 II-es típusú beteg szerepelt. A C1-INH-HAE I-es típusában a betegek 48,9%-a, míg a II-es típusban 61,5%-uk tapasztalt élete során UAE-t. A két csoport UAE előfordulásában Fischer exact teszttel nem igazolható szignifikáns különbség ($p=0,6356$).

Az első UAE megjelenésének mediánja 22 éves korban volt (min: 3 év, max: 64 év). A nemek között nem volt különbség az UAE előfordulását tekintve, a nők 50,5%-ában (56/111), míg a férfiak 48,8%-ában (42/86) jelentkezett.

A 98 főből, az első UAE roham (mely nem feltétlenül jelenti az első HAE rohamot) 58 főnél a C1-INH-HAE diagnózisa után jelent meg, 40 betegnél pedig a diagnózis előtt. Ez utóbbi csoportban az első UAE és a C1-INH-HAE diagnózisáig eltelt idő mediánja: 11 év volt (min: 1 éven belül, max: 54 év). Ezen csoport az UAE megjelenésekor vagy nem kapott kezelést, vagy konvencionális (epinefrin, szteroid, antihisztamin) terápiában részesült. 4 főnél (mind a négy férfi) került sor traheotómiára, egy betegnél négy alkalommal is, mert nem reagált egyszer sem a konvencionális kezelésre. Mindössze 10/98 fő volt, akiknél az első angioödémás roham UAE formájában nyilvánult meg.

A nők 14,2%-ánál (8/56) és a férfiak 16,7%-ánál (7/42) provokálta az első UAE-t fogászati beavatkozás vagy a száj, garat területén végzett műtét, illetve 1 betegnél az ACEI szedése okozott UAE-t a C1-INH-HAE diagnózisának felállítására előtt. Vizsgáltuk a fC1-INH a diagnózis felállításakor mérhető szintje és az UAE előfordulása közti összefüggést. Az UAE-t elszenvedők körében a medián fC1-INH szint 13% (25%, 75% percentilis: 0; 42,25) volt, míg az UAE-t nem tapasztalók körében ez az érték 44%-nak (21,2; 65) mutatkozott. A két csoport között szignifikáns különbség állt fenn ($p<0,0001$) (13. ábra).



13. ábra - A felső légúti ödéma és a diagnóziskori funkcionális C1-INH aktivitási szintek közötti összefüggés

Az UAE csoportba tartozó betegek szignifikánsan alacsonyabb fC1-INH szinttel rendelkeztek, mint azok, akiknek nem volt UAE a kórtörténetében ($p < 0,0001$). Az ábrán a medián értékeket és a 25% és 75% percentilist tüntettük fel.

195 beteg esetében rendelkezünk genetikai eredménnyel. Nonsense mutáció a *SERPING1* génben 16/98 (16,3%) esetben igazolódott az UAE-t tapasztaló betegek körében, míg az UAE nélküli csoportban 9/97 (9,3%) beteg esetében találtuk meg ezt a típusú mutációt. Splice-site mutáció 9/98 (9,2%) illetve 22/97 (22,7%) beteg esetében igazolódott (2. táblázat).

2. táblázat - A genetikai mutációk típusainak megoszlása a felső légúti ödémát tapasztaló és nem tapasztaló betegek körében

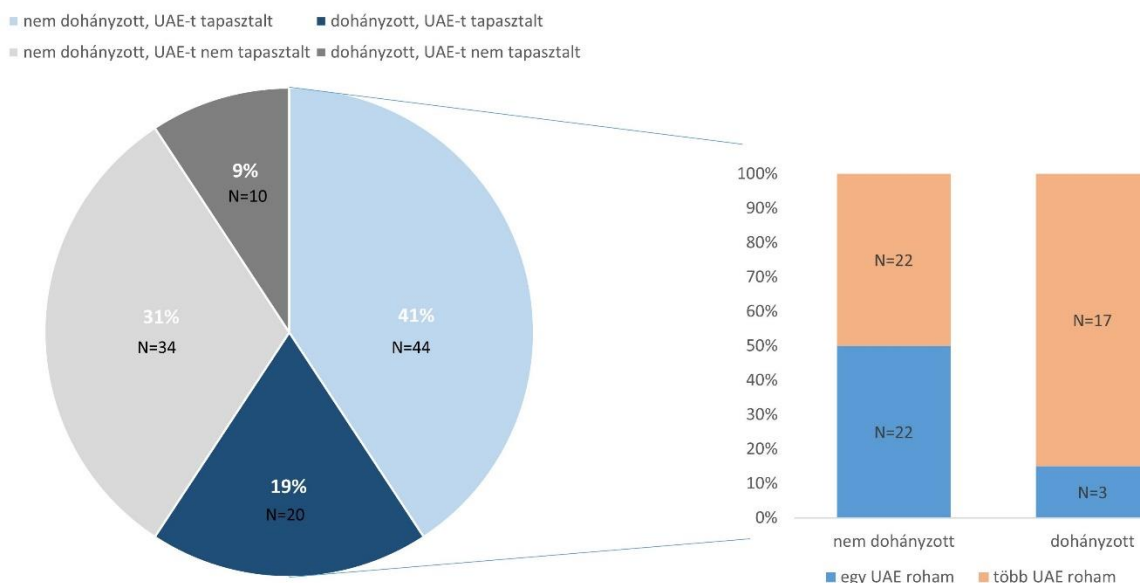
genetikai mutáció típusa	UAE volt (n=98); fő (%)	UAE nem volt (n=97); fő (%)
missense	29 (29,6%)	22 (22,7%)
nagy deléció	14 (14,3%)	9 (9,3%)
frameshift	25 (25,5%)	26 (26,8%)
introni	4 (4%)	0 (0%)
splice	9 (9,2%)	22 (22,7%)
nonsense	16 (16,3%)	9 (9,3%)
duplikáció	1 (1%)	9 (9,3%)

5.1.1.3 Dohányzás és UAE

2012-től kezdődően volt rendszeres információnk a betegeink dohányzási szokásairól, így az UAE-t tapasztalók csoportjában 68/98 főt tudtunk vizsgálni a dohányzási szokásaik

alapján. Közülük 4 fő gyakran változtatott a szokásain, ezért őket kizártuk az elemzésből. A 64 betegből 44 nem, míg 20 rendszeresen dohányzott. A 44 nem dohányzó beteg közül 50%-nál (n=22) csak egy, 50%-nál (n=22) több alkalommal jelentkezett UAE a vizsgált időszakban, míg a dohányzó betegek esetében ez az arány csak 15% volt (n=3), 85%-uknál több alkalommal jelentkezett UAE.

2012-től a UAE-t nem tapasztalóak közül 44 betegről rendelkezünk a dohányzási szokásokról rendszeres adatokkal, közülük 34 nem, 10 beteg azonban dohányzik. A dohányzás és az UAE fellépése között statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,0395$). A dohányosokban az UAE rohamok gyakrabban jelentkeztek, statisztikailag ez is igazolható volt ($p=0,0119$) (14. ábra).



14. ábra - A dohányzás és a felső légúti ödémás rohamok gyakoriságának előfordulása

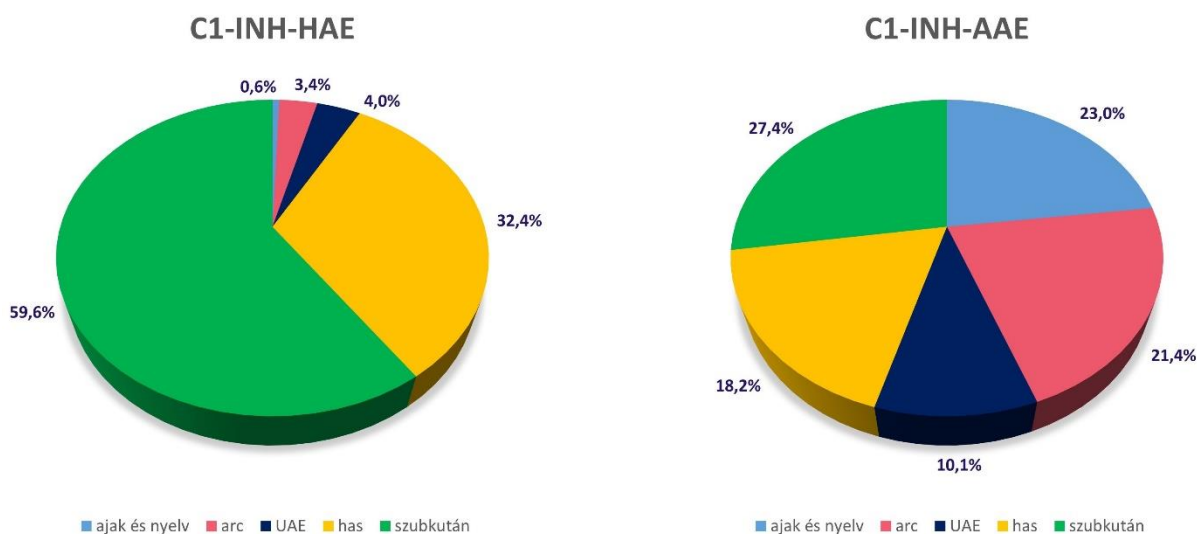
A 44 nem dohányzó beteg közül 22 betegnél csak egy alkalommal jelentkezett UAE a vizsgált időszakban. A 20 dohányzó beteg esetében csak 3 beteg volt, akinek egy és 17 beteg, akinek több alkalommal jelentkezett UAE-ja.

5.1.1.4 2010-2020 között követett C1-INH-HAE betegek rohamainak megoszlása

Szerettünk volna egy egységes képet kapni a rohamok megoszlásáról, ezért olyan betegeket vontunk be a csoportba, akikről 2010-2020 között 10 éves követési idővel rendelkezünk, ily módon 56 főt vizsgáltunk. Ezen betegek 7607 rohamát elemeztük: 47 ajak és nyelv (0,6%), 262 arc (3,4%), 301 UAE (4,0%), 2464 hasi (32,4%), 4533 szubkután roham (59,6%) zajlott le (15. ábra).

A 301 UAE-vel járó rohamnál provokáló tényezőt összesen 61 rohamnál neveztek meg a betegek. 16/301 roham (14 főnél) felső légúti infekciók következményeként lépett fel. Mechanikai traumát követően (hangterhelés (erőltetett, hangos beszéd, éneklés), forró-hideg ételek, italok fogyasztása) kialakult UAE-t 11/301 rohamnál lehetett azonosítani (7 főnél). Fogászati kezelést követően 4 esetben lépett fel UAE (4 főnél), míg a menstruáció ideje alatt 4 betegünkönél 6 roham jelentkezett. 23/301 UAE roham (14 fő) stresszt és fizikai kimerültséget követően jelentkezett. Az ACEI mindösszesen egy esetben provokált betegeink körében UAE-t.

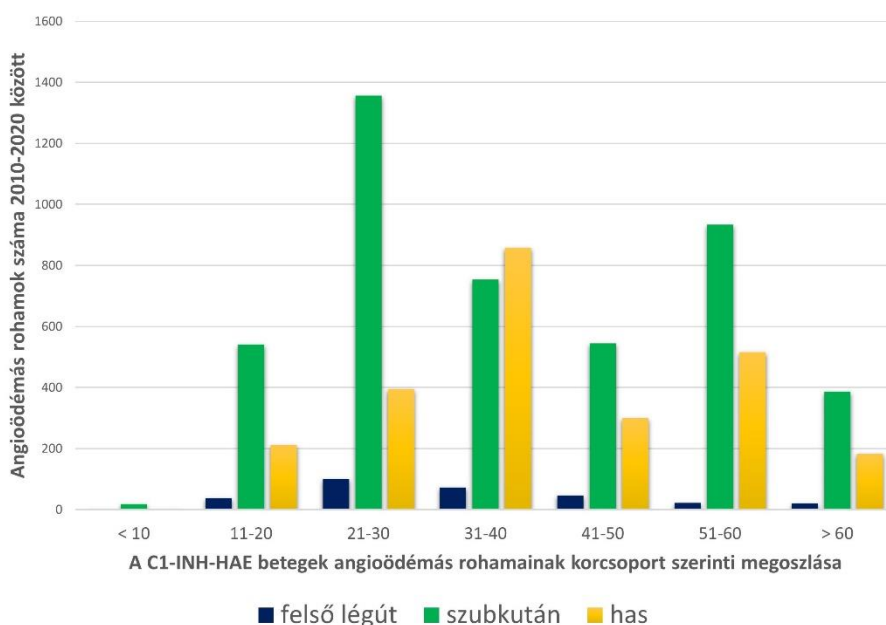
Vizsgáltuk, hogy az UAE rohamok milyen gyakran jelentkeztek: 16/56-nál (28,6%) a 10 év alatt csak egy alkalommal jelentkezett UAE, 32/56 betegnél (57,1%) 2-10 között volt a rohamok száma, 4 főnél (7,1%) 11-20 közötti rohamszámot, 4-nél (7,1%) pedig 20 felett volt az UAE rohamok száma.



15. ábra - Az angioödémás rohamok lokalizációjának megoszlása a C1-INH-HAE és C1-INH-AAE-s betegekben

A betegeink 149/301 UAE roham esetén pontosan feljegyezték, hogy mikor történt, ennek alapján az UAE rohamok előfordulásában 4 csúcs figyelhető meg: január, április, július és november hónapokban (január 17, február 12, március 10, április 18, május 13, június 12, július 17, augusztus 12, szeptember 5, október 10, november 15, december 8 roham). Khi négyzet illeszkedésvizsgálat során a hónapok között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,265$).

A betegeket 10 éves bontásban korcsoportokba rendeztük és összehasonlítottuk a rohamok különböző lokalizációját (16. ábra). A 4533 szubkután roham leginkább a 21-30 illetve az 51-60-as korosztályban jelentkezett, a hasi rohamok a 31-40 és szintén az 51-60-as korcsoportban, míg az UAE rohamoknál egy gyakorisági csúcs volt a 21-40 éves korosztályban.



16. ábra - A felső légúti, a szubkután és hasi C1-INH-HAE-s rohamok korcsoport és betegszám szerinti megoszlása

Az UAE rohamok korcsoportok szerint a következő eloszlást mutatták: 1 beteg (2 roham) 9-10 év között, 9 beteg (37 roham) 11-20 év között, 17 beteg (100 roham) 21-30 év között, 11 beteg (73 roham) 31-40 év között, 15 beteg (46 roham) 41-50 év között, 7 beteg (22 roham) 51-60 év között, 60 év felett 7 beteg (21 roham). A szubkután rohamok száma a következő eloszlást mutatta a korcsoportokban: 18 (10 éves kor alatt), 541 (11-20 év között), 1356 (21-30 év között), 753 (31-40 év között), 545 (41-50 év között), 933 (51-60 év között), 387 (60 év felett). A hasi rohamoknál a rohamszámok a következőképpen alakultak: 3; 211; 395; 857; 300; 516; 182.

5.1.2 UAE előfordulása a C1-INH-AAE-s betegek körében

A központunkban eddig gondozott 20 C1-INH-AAE beteg közül 13-ban fordult elő élete során UAE (6 nő, 7 férfi). A családi anamnézis az angioödémás rohamok vonatkozásában

minden betegnél negatív volt. Az első UAE megjelenésének medián ideje 60 éves korban volt (min: 41 év, max: 83 év). 5/13 betegnél az első AE roham UAE lokalizációban jelentkezett. Az első UAE során mind a 13 beteg konvencionális kezelésben részesült. 3/13 beteg (2 férfi, 1 nő) esetén került sor intubációra vagy traheotómiára. 8/13 betegnél az ACEI, mint provokáló faktor is megfigyelhető volt. A 20 beteg közül az ACEI összesen 9 betegnél provokált AE rohamot. 1 betegnél fogászati kezelést követően alakult ki UAE.

10/13 betegnél az első UAE rohamtól a C1-INH-AAE diagnózisára egy éven belül került sor. 3 beteg esetében az első UAE és a diagnózisig eltelt idő 2, 7 és 10 év volt, az előbbi betegnél krónikus limfoid leukémia állt a háttérben, míg az utóbbi két esetben alapbetegséget azóta sem diagnosztizáltunk. A betegek kis száma miatt itt az összes C1-INH-AAE-s beteget elemeztük a rohamok lokalizációja tekintetében. A 20 betegnek összesen 187 szubkután (27,4%), 157 ajak és nyelv (23,0%), 146 arc (21,4%), 124 GI (18,2%) és 69 UAE (10,1%) rohama volt (15. ábra). A C1-INH-HAE és AAE betegek UAE rohamainak előfordulása között (4% vs. 10,1%) az összes rohamszámhoz viszonyítva, szignifikáns különbség áll fenn ($p < 0,0001$), szintén szignifikánsan több idő telt el a C1-INH-HAE betegeknél (medián, 25 és 75% percentilis: 11; 1,250 és 23,36) az első UAE és a diagnózis között, mint a C1-INH-AAE betegek (0; 0 és 1) esetében ($p < 0,0001$).

5.1.3 UAE előfordulása a normál C1-INH szintet mutató örökletes angioödémás betegek körében

Központunkban 3 beteget (2 családból, 1 nő, 2 férfi) gondozunk a *PLG* K330E mutációja miatt. A 3 *PLG*-HAE beteg közül 2-nél lépett fel AE, az egyik betegnél 53 éves korában jelentkezett először, nyelvödéma formájában, a második betegnél 17 évesen arc, majd 40 évesen többször nyelvi és garat lokalizációban, melyet ennél a betegnél vélhetőleg ACEI (perindopril) szedése is provokált. Szintén 3 beteget (1 családból, 2 nő, 1 férfi) gondozunk a *F12* 9. exonjában 18 bázispáros duplikáció miatt (c894_911dup). Közülük csak egy betegnél fordult elő AE, 35 éves korában lépett fel arc, szemháj, ajak, garat és hasi ödémás roham. Egyik beteg sem dohányzott, illetve ezen családokban a felmenők között fulladásról nem tudunk.

5.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

5.2.1 Az AE-s rohamok karakterisztikája és demográfiai jellemzői az ACEI kezelésben részesülő, visszatérő AE-s rohamokban szenvedő betegek körében

Az AE-s betegek közül a vizsgált időszakban 149 kaukázusi rasszhoz tartozó beteg (58% nő (86) és 42% férfi (63)) szedett ACEI-tartalmú gyógyszert. A betegek 52%-a érkezett úgy központunkba, hogy még szedte az ACEI-t, míg 26%-uknál már az elsődleges ellátóhelyen lecserélték a gyógyszert és ezzel egyidejűleg irányították a beteget központunkba C1-INH hiány kizárására. A betegek 22%-ánál az elsődleges ellátóhelyen az ACEI kezelés felfüggesztésére sor került, de mivel ezt követően pár hónapon belül ismételt AE roham lépett fel további kivizsgálásra központunkba irányították.

Az ACEI-t szedő AE betegek medián életkora a tünetek megjelenésekor 57 év volt (min: 16 év, max: 87 év). A gyógyszer szedésétől az AE megjelenéséig eltelt medián idő 30 hónap volt (tartomány: 0 – 19,5 év; 25 és 75% percentilis 0, 71). Az első megjelenés alkalmával huszonhárom beteg számolt be arról, hogy az élete során már az ACEI szedése előtt is volt valaha AE-ja, de a gyógyszer szedése alatt az AE-s roham ismét megjelent, illetve súlyosabbá vagy gyakoribbá vált. Az ACEI szedés alatt megjelenő első AE roham a 149 beteg 50,3%-ában az arcon, 40,9%-ában az ajkakon és 33,5%-ában a nyelven jelent meg (a mesopharynxot 18,8%-ban, a végtagokat 18,8%-ban, a nyakat és a gége területét 7,4%-ban, a genitáliát 4%-ban, a törzset 3,4%-ban, a hasat pedig 2%-ban érintette.) 84 betegnél (56,3%) az első AE tünet multilokalizációban jelentkezett.

A 149 beteg közül a felső légutakat érintő AE súlyossága miatt 5 betegnél (3%) traheotómiára került sor. Az AE fennállásának időtartamára vonatkozóan a betegek 59%-a számolt be arról, hogy több mint egy napig álltak fenn a tünetek, 15%-uknál 12-24 óra alatt regrediált az AE, 24%-uknál pedig 12 órán belül szűnt meg. 2%-uk nem tudta meghatározni a pontos időtartamot.

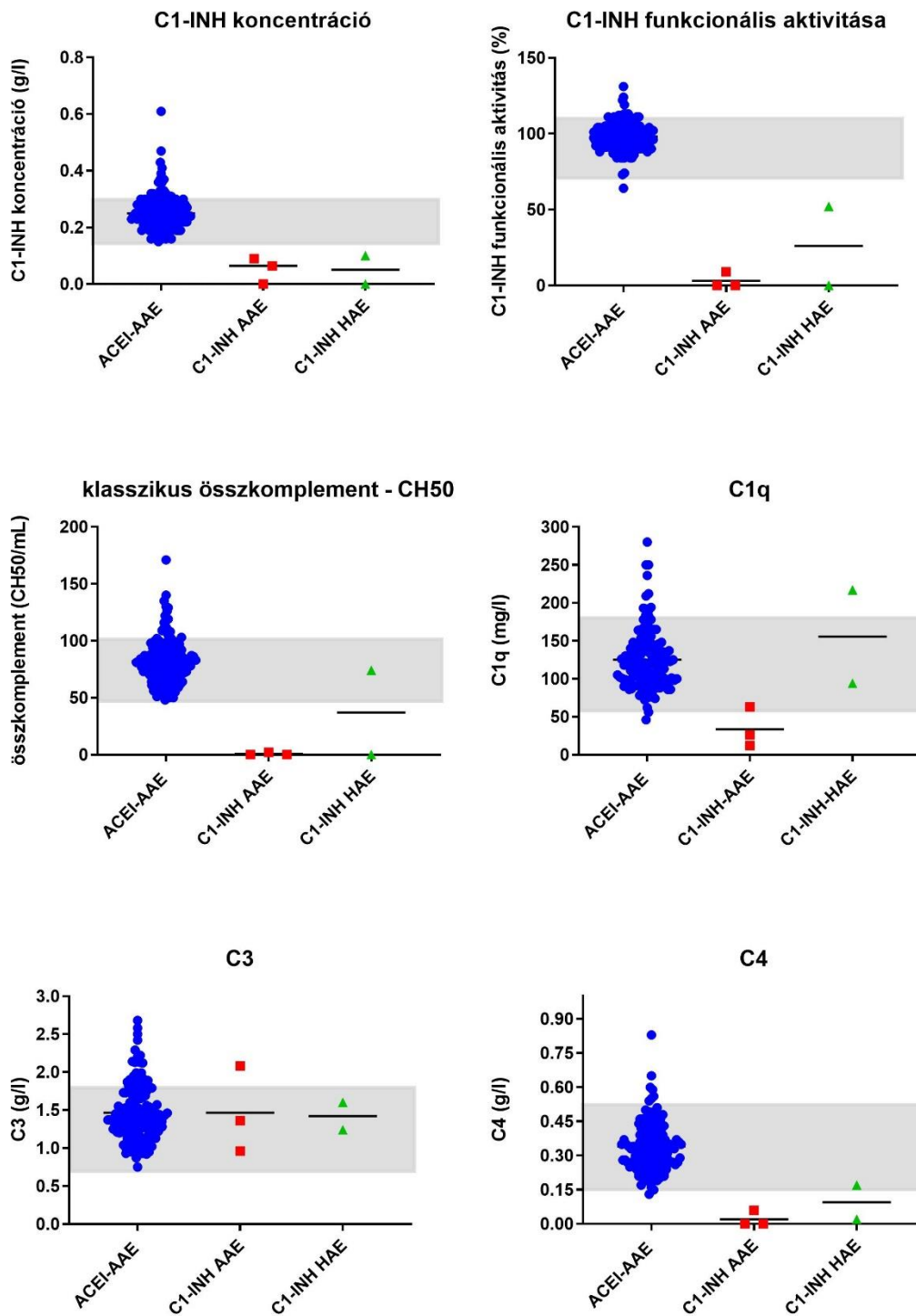
A Központunkban elvégzett első vizsgálatot követő, 2 hónapos nyomonkövetési időben a 149 beteg közül 60 (40,3%) számolt be arról, hogy az ACEI leállítását követően még jelentkezett AE rohama enyhébb formában, de hasonló lokalizációban.

5.2.2 A betegeknel alkalmazott ACEI gyógyszerek

Az ACEI-ok hatóanyag szerinti megoszlása a következőket mutatta: a betegek legnagyobb része perindopril kezelésben részesült, 32,9% (49 fő), ezt követte a ramiprillal történő kezelés 26,2%-kal (39 fő). A harmadik leggyakrabban alkalmazott ACEI szer az enalapril volt, 25,5%-kal (38), lisinopril a betegek 4,7%-a szedte (7 fő), quinapril 2,7% (4 fő), fosinopril és trandolapril a betegek 2-2%-a szedett (3-3 fő). A 149 beteg 1,3%-a (2 fő) benazepril kezelésben részesült, 2,7%-a (4 fő) nem tudta megmondani az első, illetve a kontrollvizsgálatok alkalmával sem, hogy milyen hatóanyagú ACEI-t szedett, és erről orvosi dokumentáció sem állt rendelkezésünkre. A 149 gyógyszer közül 106 monokomponens, míg 39 kombinált ACEI volt.

5.2.3 A komplementrendszer laboratóriumi és genetikai vizsgálata

A komplementvizsgálatok alapján 5 beteg esetében diagnosztizáltunk C1-INH-deficienciát. 3 esetben állapítottunk meg C1-INH-AAE-t, melynek hátterében egy esetben Non-Hodgkin limfómát, egy esetben myeloma multiplexet, egy betegnél nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátiát (MGUS) találtunk. 2 beteg esetében C1-INH-HAE-t diagnosztizáltunk, a *SERPING1* génben kóroki mutációt is igazoltunk. A 144/149 betegnél a komplement vizsgálatok normál értékeket mutattak, 1 esetben volt a családi anamnézis pozitív AE tekintetében. Ebben az esetben az elvégzett *F12* és a *PLG* gén molekuláris genetikai vizsgálata kóroki mutációt nem igazolt. A komplementvizsgálatok eredményeit a **17. ábra** mutatja be.



17. ábra - A 149 ACEI-t szedő, angioödémás tüneteket mutató beteg komplementvizsgálatának eredményei

A 144 ACEI-AAE beteg esetében a komplementparaméterek normálisak voltak, míg 5 beteg esetében C1-INH-hiány adott típusára jellemző mintázatokat adták.

5.2.4 A C1-INH-deficiens betegek eseteinek bemutatása

Első beteg (nő, 62 éves)

Anamnéziséből 15 éve ismert és azóta enalaprilrel kezelt hypertonia, valamint gasztroözofoageális reflux betegség (GERD) emelhető ki. Első AE rohama 62 éves korában, 172 hónapos ACEI szedést követően görcsös hasi fájdalom, hányás, székelési inger tünetek képében jelentkezett. Ezt követően 2-4 hetente ismétlődtek panaszai, melyekhez 1 alkalommal felkar (váll) és 3 alkalommal lábfej ödéma is társult. A hasi rohamok miatt hasi UH és CT vizsgálat történt, melynek során több alkalommal is szabad hasúri folyadékot mutattak ki. Központunkban történő megjelenésekor az ACEI-t elhagytuk és komplement vizsgálatot végeztünk, melynek során szerzett C1-INH hiány igazolódott, melyet követően rekombináns C1-INH koncentrátummal elláttuk. A beteg vallási okokból nem fogadott el vérkészítményt (3. táblázat). Részletes kivizsgálását követően a C1-INH-AAE háttérében Non-Hodgkin limfómát diagnosztizáltunk.

Az ACEI elhagyását követően, mely egybeesett a komplementvizsgálattal a betegnek a következő 2 hónapban két alkalommal enyhe szubkután ödémája jelentkezett a vállon és a combon, mely spontán regrediált. Ezt követően AE-s epizód nem jelentkezett.

3. táblázat - Az 5 C1-INH hiányos beteg komplementvizsgálatainak eredménye

	klasszikus út 48-103 (CH50/ml)	AgC1-INH 0,15-0,3 (g/l)	fC1-INH 70-110 (%)	C4 0,15-0,55 (g/l)	C1q 60-180 (mg/l)	anti-C1-INH IgG 0-2 (U/ml)	anti-C1-INH IgA 0-0,6 (U/ml)	anti-C1-INH IgM 0-12 (U/ml)	genetikai vizsgálat eredménye	diagnózis	hátér betegség
1.	0	0	9	0	26	0	0	0	n.a.	C1-INH-AAE	Non-Hodgkin lymphoma
2.	2	0,06	0	0,06	12	0	308	6	n.a.	C1-INH-AAE	Myeloma multiplex
3.	0	0,09	0	0	63	3,2	3,2	15	n.a.	C1-INH-AAE	MGUS
4.	74	0,1	52	0,17*	217	0,14	0,02	3,33	SERPING1 c.686-3C>G	C1-INH-HAE	n.a.
5.	0	0	0	0,02	94	0,09	0,36	0	SERPING1 c.982_982delA	C1-INH-HAE	n.a.

Az egyes komplementparaméterek alatt a referenciatartományt, zárójelben pedig a mértékegységeket adtuk meg. (n.a. = nem értelmezhető)

Második beteg (férfi, 59 éves)

Anamnéziséből 4 éve ismert, 3 éve perindoprillal kezelt hypertonia emelendő ki. Első AE roham 59 éves korában, 36 hónapos ACEI szedést követően jobb kéz- és lábfejen, arcon jelentkezett, mely az alkalmazott kezelés (metilprednizolon, antihisztamin) ellenére is csak napokkal később regrediált. Ekkor perindopril hatástartalmú gyógyszerét lecserélték amlodipin hatóanyagúra. Ezt követően 7 hónapig tünetmentes volt, azonban ezután ismét kézfej-, majd nyelv- és jelentős nyaki ödéma lépett fel, mely az alkalmazott antihisztamin-, metilprednizolon-, és epinefrinkezelés ellenére progrediált, és emiatt urgens konikotómiát majd traheotómiát kellett végezni. A dekanülálást követő 3. napon ismételt nehézlégzés jelentkezett, melynek háttérében gégeödéma állt, amely az alkalmazott kezelésre (metilprednizolon, antihisztamin, epinefrin) nem reagált kellő mértékben, emiatt a légszőkanült ismételten visszahelyezték. További kivizsgálásra Angioödéma Központunkba irányították. Komplementvizsgálattal szerzett C1-INH hiányt igazoltunk és pdC1-INH koncentráttal láttuk el (3. táblázat). Részletes kivizsgálása során, myeloma multiplex IgM kappa típusú háttérbetegségre derült fény.

Az ACEI elhagyását követően a betegnél ismételt AE csak 7 hónap múlva alakult ki, azonban ez már olyan súlyos volt és az alkalmazott szokásos kezelésre nem reagált, hogy a beteg traheotómián esett át.

Harmadik beteg (férfi, 74 éves)

Anamnéziséből 3 éve ismert és perindoprillel kezelt hypertonia emelendő ki. Első AE tünetei 71 évesen, egy évvel az ACEI kezelés megkezdése előtt jelentkeztek végtagi lokalizációban. Az ACEI szedésétől kezdve több alkalommal görcsös hasi fájdalma, arc-ajak- nyelv- és gégeödémája volt. Az AE-k mind gyógyszeres terápia nélkül, mind kombinált metilprednizolon és antihisztamin terápiát követően 2-3 nap alatt vonultak vissza. Perindopril elhagyása után többször jelentkezett még AE a fent megnevezett lokalizációkban, ezért irányították központunkba. Kivizsgálásakor szerzett C1-INH hiányt diagnosztizáltuk és pdC1-INH koncentráttal elláttuk (3. táblázat). Haematológiai konzíliumot követően a beteget MGUS (nem-IgM altípus: IgA lambda és IgG lambda típusú biklonális) miatt gondozásba vették.

A betegnél az ACEI tartalmú gyógyszer elhagyását követően (mely egybeesett a C1-INH diagnózisával, így elláttuk a megfelelő terápiával) 2 hónap múlva pdC1-INH terápiát igénylő arcra lokalizálódó AE jelentkezett.

Negyedik beteg (nő, 48 éves)

Anamnéziséből 3 éve ismert és perindoprillal kezelt hypertonia emelendő ki. Első AE epizódja 29 éves korában jelentkezett foggyulladás követő arcödéma formájában, ill. többször jelentkezett talpduzzanat. Ezt követően 19 évig tünetmentes volt, majd 37 hónapos perindopril kezelés után ajaködéma lépett fel, mely metilprednizolon és antihisztamin hatására csak minimális mértékben csökkent, 4 nap alatt regrediált teljesen, ezért irányították központunkba. Az ACEI-t elhagytuk és ezzel egyidejűleg komplementvizsgálatot végeztünk, melynek során C1-INH-HAE I. típusa igazolódott (3. táblázat). A genetikai vizsgálat során a *SERPING1* génben a c.686-3C>G kóroki mutációt azonosítottuk, pdC1-INH koncentráttal, valamint icatibanttal elláttuk. A családszűrést követően 12 családtagnál is igazoltuk a hereditér C1-INH hiányt.

A beteg gondozásba vétele megtörtént, az ACEI elhagyását és a C1-INH-HAE diagnosztizálását követően az eddigi 9 hónapos nyomonkövetési időszakban AE-s tünete nem volt.

Ötödik beteg (férfi, 48 éves)

Anamnéziséből 3 éve ismert, 1,5 éve ramiprillel kezelt hypertonia, malária, amöbiazis, IDDM emelendő ki. 12 éves korában ajkán jelentkezett először AE, ezt követően évekig tünetmentes volt. ACEI szedését követően az AE ismételten jelentkezett. Az AE rohamok változó gyakorisággal léptek fel, végtagok, arc, ajak, törzs, nyak, genitália, deréktáj, gége, nyelv, hasi lokalizációban fordultak elő. Egy alkalommal gégére terjedő ödéma miatt kórházi kezelésben is részesült, azonban a kapott kezelésre (metilprednizolon, antihisztamin) tünetei lassan regrediáltak (több mint 3 napig fennálltak). Kivizsgálása során C1-INH-HAE I. típusát diagnosztizáltuk, a *SERPING1* génben c.982_982delA kóroki mutációt azonosítottunk (3. táblázat). Az elsőfokú rokonok családszűrése során C1-INH hiányos családtagot nem találtunk.

A beteget pdC1-INH koncentrátummal és icatibanntal láttuk el, azonban róla további follow-up információval nem rendelkezünk, mivel a további kontrollvizsgálatokon nem jelent meg.

Mind az 5 beteg és diagnosztizált rokonaik adatait a hazai HAE/AAE Regiszterben rögzítettük, a betegeket gondozásba vettük, betegségük természetéről felvilágosítottuk, utasítással és a megfelelő terápiával elláttuk és rendszeresen kontrolláltuk.

5.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

5.3.1 C1-INH-HAE betegek

A vizsgálatba bevont 125 C1-INH-HAE felnőtt (53 férfi és 72 nő, átlagéletkoruk 42 év, minimális életkor 18 év, míg a maximális életkor 86 év) betegnek legalább egy évből rendelkezésre állt kitöltött AE-QoL kérdőíve.

Hatvanegy beteg mind a három egymást követő évben kitöltötte a kérdőívet, 39 betegből volt meg az AE-QoL kérdőív eredménye két egymást követő évből, 25 beteg esetében pedig csak az egyik évből rendelkezünk adatokkal.

5.3.1.1 AE-QoL összpontszám értékelése (nemenként, korcsoportonként és nemek és korcsoportonként)

Az AE-QoL összpontszám mediánja (25% és 75% percentilis) a három évben (2016-2018) együtt 20,6 (5,9; 36,8). Amennyiben minden betegnek csak az első kitöltött eredményét vettük alapul a medián pontszám 19,1 (3,7; 36,3) volt.

Ugyanez az érték 2016-ban 20,6 (2,9; 33,8), 2017-ben 22,1 (6,6; 36,8), 2018-ban 18,4 (5,9; 38,6) volt. Az egyes évek között statisztikailag nem volt szignifikáns különbség az AE-QoL összpontszámának tekintetében, kiugró értékek egyik évben sem mutatkoztak (4. táblázat).

Azon 61 beteg adatait elemezve, akik mind a három vizsgált évben leadták a kérdőívet, szintén nem találtunk statisztikailag különbséget az egyes évek között. Az AE-QoL összpontszámok a következőképpen alakultak ebben a csoportban: 2016-ban 25,0 (5,9; 35,3), 2017-ben 26,5 (8,1; 36,8), 2018-ban 20,6 (5,9; 36,0).

Ezt követően különböző szempontok szerint bontottuk csoportokra a vizsgált betegpopulációt.

AE -QoL összpontszám nemenkénti megoszlása

Minden évben összehasonlítottuk a nők és férfiak AE-QoL összpontszámát. A 2017-es évben szignifikáns volt a különbség a két csoport között, a nők magasabb pontszámot értek el (tehát rosszabb életminőséget) ($p=0,0039$), ez a tendencia megfigyelhető volt a másik két évben is (4. táblázat).

4. táblázat - Az AE-QoL összpontszámok három éves bontásban

	2016-2018	2016-2018*	2016	2017	2018
AE-QoL összpontszám	20,6 (5,9; 36,8) (n=286)	19,1 (3,7; 36,3) (n=125)	20,6 (2,9; 33,8) (n=95)	22,1 (6,6; 36,8) (n=97)	18,4 (5,9; 38,6) (n=94)
Az AE-QoL összpontszám megoszlása nemek alapján					
Nők	26,5 (7,4; 41,2) (n=165)	25 (3,3; 42,2) (n=72)	23,5 (3,3; 36,4) (n=56)	28,7 (11; 41,2) (n=54)	23,5 (7,4; 44,1) (n=55)
Férfiak	13,2 (2,9; 28,7) (n=121)	13,2 (2,9; 26,5) (n=53)	17,7 (2,9; 30,9) (n=39)	13,2 (4,4; 26,5) (n=43)	11,8 (2,9; 26,5) (n=39)
Az AE-QoL összpontszám megoszlása korcsoportok alapján					
18-40 év	20,6 (8,1; 36,8) (n=141)	20,6 (8,8; 34,6) (n=58)	20,6 (8,1; 33,8) (n=50)	20,6 (8,8; 38,2) (n=47)	17,7 (6,3; 40,1) (n=44)
41-60 év	23,5 (5,9; 38,2) (n=105)	23,5 (6,6; 41,5) (n=46)	27,9 (2,9; 38,2) (n=31)	23,5 (6,6; 35,3) (n=37)	19,1 (6,6; 40,4) (n=37)
60 év felett	11,9 (0; 27,9) (n=40)	1,5 (0; 22,1) (n=46)	8,8 (0; 19,1) (n=14)	22,1 (0,7; 28,7) (n=13)	14,7 (0,7; 27,9) (n=13)
Az AE-QoL összpontszám megoszlása nemek és korcsoportok alapján					
Nők (18-40)	27,9 (8,1; 45,6) (n=85)	27,9 (8,8; 47,4) (n=34)	25 (5,5; 45,6) (n=32)	33,8 (7,4; 50) (n=27)	28,7 (8,1; 44,9) (n=26)
Nők (41-60)	27,9 (11,8; 41,5) (n=54)	27,9 (14,7; 48,5) (n=23)	27,9 (5,9; 35,3) (n=15)	30,9 (14; 46,3) (n=18)	27,9 (9,6; 46,3) (n=21)
Nők (60<)	15,4 (0; 27,9) (n=26)	0 (0; 27,9) (n=15)	8,8 (0; 22,1) (n=9)	22,1 (0; 27,9) (n=9)	15,4 (0; 27,2) (n=8)
Férfiak (18-40)	11,8 (7,2; 20,6) (n=56)	13,2 (6,6; 23,2) (n=24)	13,2 (8,1; 22,8) (n=18)	12,5 (8; 20,2) (n=20)	11 (5,5; 25) (n=18)
Férfiak (41-60)	17,7 (0; 38,2) (n=51)	17,6 (0; 38,2) (n=23)	27,2 (0,7; 40,4) (n=16)	16,2 (1,5; 32,4) (n=19)	15,4 (0; 37,5) (n=16)
Férfiak (60<)	7,4 (1,5; 30,5) (n=14)	5,9 (0; 20,6) (n=6)	10,3 (0; 23,5) (n=5)	16,9 (2,2; 47,1) (n=4)	2,9 (1,5; 34,6) (n=5)

Az első sorban a medián, zárójelben a 25 és 75 percentilis értéket tüntettük fel.
2016-2018* a vizsgált három évben minden betegről csak egy adatsor feldolgozása

AE-QoL összpontszám korcsoportok szerinti megoszlása

Ezt követően a populációt korcsoportok szerint is felosztottuk: az első csoportot a 18-40 év közöttiek, a második csoportot a 41-60 év közöttiek, a harmadik csoportot pedig a 60 év feletti adták. A legmagasabb pontszámot a második korcsoport érte el. Az 1. és 3., valamint a 2. és 3. korcsoport AE-QoL összpontszámai között szignifikáns különbség állt fenn ($p=0,0104$ ill. $p=0,0035$). Ez a tendencia évenkénti bontásban is megfigyelhető volt (4. táblázat).

AE-QoL összpontszám nemek és korcsoportok szerinti megoszlása

Ezután évenként, nemenkénti bontásban hasonlítottuk össze a különböző korcsoportokat a következőképpen: minden évben összehasonlítottuk adott nemben a különböző korcsoportokat, ill. adott évben ugyanazon korcsoportban levő nőket és férfiakat. A nők a férfiakkal összehasonlítva minden korcsoportban magasabb pontszámot értek el (kivéve 2016-ban a 60 év feletti korcsoportban), szignifikáns különbséget 2017-ben két korcsoportban tudunk kimutatni (18-40 év között $p=0,0330$; 41-60 év közötti korcsoportban $p=0,0466$), de a tendencia a többi évben is megfigyelhető volt. Az egyes korcsoportokat összehasonlítva a nők esetében mindhárom évben a 60 év feletti korcsoport ért el jelentősen alacsonyabb összpontszámot az első és a második korcsoportéhoz képest, ez a férfiaknál nem volt megfigyelhető (4. táblázat). Amennyiben mind a 125 betegnek csak egy kérdőívét elemeztük a nemek között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,0526$), a korcsoportok között a 18-40 és 60 év feletti ($p=0,0041$) valamint a 41-60 és a 60 év feletti korcsoportok ($p=0,0040$) között állt fent különbség. A nők korcsoport szerinti vizsgálatában az 1. és 3. ($p=0,0032$) valamint a 2. és 3. csoport ($p=0,0044$) között volt szignifikáns különbség. A férfiak esetében egyik csoport között sem állt fent szignifikáns különbség.

5.3.1.2 A négy domén értékelése

Elemeztük a négy domén (Funkció, Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyen, Táplálkozás) évenkénti változását, itt nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes évek között. A legmagasabb pontszámot a betegek a Funkció és Fáradtság/Hangulat doménben érték el (5. táblázat). Ezt követően a három évet együtt és külön-külön is vizsgálva összehasonlítottuk a különböző domének pontszámait a két nemben. Ennek során a domének pontszámaiban a nők magasabb pontszámot értek el, mint a férfiak.

Azonban amennyiben mind a 125 betegnek csak egy kérdőívét elemeztük statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a domének pontszámaiban ($p=0,1272$, $p=0,3910$, $p=0,0574$, $p=0,1704$) (5. táblázat).

Mind a négy doménben a 60 év feletti korcsoport érte el a legalacsonyabb pontszámot, mely a Fáradtság/Hangulat domén kivételével összehasonlítva a 18-40 illetve a 41-60 év közötti korcsoporttal szignifikánsnak bizonyult (Funkció: $p<0,0001$; $p<0,0001$; Fáradtság/Hangulat: $p=0,2043$; $p=1037$; Félelmek/Szégyen $p=0,0069$; $p=0,0082$; Táplálkozás $p=0,0075$; $p=0,0004$).

5. táblázat - Az AE-QoL doménjeinek megoszlása évenként, nemenként és korcsoportonként

		Funkció	Fáradtság/Hangulat	Félelmek/Szégyen	Táplálkozás
2016-2018 (n=286)		18,8 (0; 43,8)	20 (5; 40)	16,7 (0; 33,3)	12,5 (0; 37,5)
2016-2018* (n=125)		18,8 (0; 43,8)	15 (0; 40)	16,7 (0; 33)	12,5 (0; 37,5)
2016 (n=95)		18,8 (0; 43,8)	20 (0; 40)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 25)
2017 (n=97)		25 (0; 43,8)	20 (5; 40)	16,7 (8,3;37,5)	12,5 (0; 31,3)
2018 (n=94)		18,8 (0; 43,8)	20 (3,8; 40)	16,7 (0; 33,3)	12,5 (0; 37,5)
Domének pontszámai nemenként					
2016-2018	Nők (n=165)	25 (0; 43,8)	25 (5; 40)	20,8 (4,2; 41,7)	12,5 (0; 50)
	Férfiak (n=121)	12,5 (0; 31,3)	15 (5; 32,5)	12,5 (0; 25)	0 (0; 25)
2016	Nők (n=56)	15,6 (0; 43,8)	17,5 (0; 40)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 37,5)
	Férfiak (n=39)	18,8 (0; 25)	20 (5; 40)	12,5 (0; 29,2)	0 (0; 25)
2017	Nők (n=54)	31,3 (4,7; 43,8)	25 (10; 45)	25 (8,3; 41,7)	25 (0; 50)
	Férfiak (n=43)	12,5 (0; 31,3)	15 (5; 30)	12,5 (4,2; 25)	12,5 (0; 25)
2018	Nők (n=55)	18,8 (0; 50)	20 (5; 45)	20,8 (4,2; 50)	12,5 (0; 50)
	Férfiak (n=39)	12,5 (0; 31,3)	10 (0; 30)	12,5 (0; 20,8)	0 (0; 25)
Domének pontszámai korcsoportonként					
2016-2018	18-40 év (n=141)	18,8 (0; 43,8)	15 (5; 37,5)	16,7 (4,2; 41,7)	12,5 (0; 37,5)
	41-60 év (n=105)	25 (0; 43,8)	25 (2,5; 42,5)	16,7 (4,2; 35,4)	25 (0; 37,5)
	60 év felett (n=40)	0 (0; 23,4)	15 (0; 48,8)	8,3 (0;25)	0 (0; 25)
2016	18-40 év (n=50)	18,8 (0; 43,8)	15 (5; 40)	18,8 (0, 36,5)	0 (0; 37,5)
	41-60 év (n=31)	31,3 (0; 43,8)	25 (0, 45)	25 (0;33,3)	25 (0; 37,5)
	60 év felett (n=14)	0 (0; 1,6)	10 (0; 35)	4,2 (0; 17,7)	0 (0; 0)
2017	18-40 év (n=47)	18,8 (0; 43,8)	20 (10; 40)	16,7 (8,3; 41,7)	12,5 (0; 50)
	41-60 év (n=37)	31,3 (0; 43,8)	20 (5; 37,5)	20,8 (8,3; 37,5)	25 (0; 31,3)
	60 év felett (n=13)	6,3 (0; 40,6)	15 (2,5; 50)	12,5 (0; 35,4)	0 (0; 25)
2018	18-40 év (n=44)	18,8 (1,6; 43,8)	15 (5; 25)	18,8 (4,2; 50)	12,5 (0; 37,5)
	41-60 év (n=37)	25 (0; 50)	25 (0; 57,5)	12,5 (2,1; 39,6)	12,5 (0; 50)
	60 év felett (n=13)	0 (0; 21,9)	10 (2,5; 60)	4,2 (0; 22,9)	0 (0; 25)

Az első szám a medián, a zárójelben a 25 és 75 percentilis értéket tüntettük fel. A magas érték a rosszabb, míg az alacsonyabb a jobb életminőséget jelentette. 2016-2018* a vizsgált három évben minden betegről csak egy adatsor feldolgozása.

A három évet külön-külön és együtt vizsgálva összehasonlítottuk a különböző domének pontszámait korcsoportonként is. A legmagasabb pontszámot mind a négy doménben a második korcsoport érte el (kivéve 2018-ban a Félelmek/Szégyen domént) (5. táblázat).

5.3.1.3 AE-QoL összpontszám és a domének megoszlása az AE rohamszám alapján

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy mindhárom vizsgált évben szignifikáns gyenge pozitív korrelációt találtunk az AE-QoL teljes pontszám érték és az éves HAE rohamszám között. (2016-2018: $r=0,47$; 2016: $r=0,43$; 2017: $r=0,51$; 2018 $r=0,47$, p mind a négy esetben $<0,0001$). A négy domén és az összrohamszám között szintén minden évben pozitív korrelációt találtunk. A populációt az éves rohamszám alapján minden évben két csoportra osztottuk. Az egyik csoportba az adott évben az éves medián rohamszám alattiak, a másik csoportba pedig azok kerültek, akiknek az éves rohamszámuk az adott évben több volt, mint a medián rohamszám. Az eredményekből látszik, hogy mind az összpontszám, mind a domének pontszáma magasabb volt abban a csoportban, amelyiknek évente több rohama volt. A két csoport között az összpontszámok között, illetve az adott domének között szignifikáns különbség mutatkozott (6. táblázat).

5.3.1.4 AE-QoL összpontszám és az AE rohamszám elemzése azon betegek esetében akik kevés rohamszám ellenére rossz életminőségről, illetve akik sok rohamszám ellenére jó életminőségről számoltak be

Az AE-QoL összpontszám és az éves rohamszám közötti kapcsolatot vizsgálva felfigyeltünk arra, hogy a betegeknek van egy kisebb csoportja, akik jobb életminőség mellett magasabb rohamszámmal rendelkeznek, illetve egy olyan csoport is, akik igen rossz életminőséget jeleztek kevés rohamszám mellett. Az „A” csoportba kerültek ($n=17$) azok, akiknek az AE-QoL pontszáma a 75 percentilis felett, de a rohamszám a medián (<5 roham/év) alatt volt (ők voltak azok, akik a kevés rohamszám ellenére rossz életminőséget éltek meg), a „B” csoport tagjait ($n=11$) pedig azok alkották, akiknek az AE-QoL pontszáma a medián alatt, de a rohamszám a 75 percentilis felett (>16 roham/év) volt (ők voltak azok, akik a magas rohamszám ellenére jó életminőséggel rendelkeztek).

Mindkét csoport a Fáradtság/Hangulat („A” csoport: $r=0,54$, $p=0,0099$; „B” csoport: $r=0,72$, $p=0,0048$), Félelmek/Szégyen („A” csoport: $r=0,55$, $p=0,0077$; „B” csoport: $r=0,54$, $p=0,0467$) domén esetében mutatott pozitív korrelációt az összpontszámmal. A „B” csoportnál ez az összefüggés a Táplálkozás doménnél is kimutatható volt ($r=0,7$; $p=0,0057$) (7. táblázat).

6. táblázat - AE-QoL összpontszám és a domének megoszlása az angioödmás rohamszám alapján

		AE-QoL	Funkció	Fáradtság/ Hangulat	Félelmek/ Szégyen	Táplálkozás
2016-2018	Medián alatti AE rohamszámok/ év (n=153)	11,8 (0; 27,2)	0 (0; 28,1)	10 (0; 30)	8,3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Medián feletti AE rohamszámok/ év (n=133)	29,4 (14,7; 44,1)	31,3 (9,4; 50)	25 (15; 45)	25 (12,5; 47,9)	25 (0; 50)
2016-2018*	Medián alatti AE rohamszámok/ év (n=66)	8,8 (0; 23,5)	0 (0; 25)	10 (0; 30)	6,3 (0; 25)	0 (0; 12,5)
	Medián feletti AE rohamszámok/ év (n=59)	29,4 (14,7; 48,5)	31,3 (6,3; 50)	25 (10; 45)	25 (12,5; 62,5)	25 (0; 50)
	Mann Whitney teszt p értéke	<0,0001	<0,0001	0,0027	<0,0001	<0,0001
2016	Medián alatti AE rohamszámok/ év (n=53)	10,3 (0; 26,5)	0 (0; 25)	15 (0; 37,5)	8,3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Medián feletti AE rohamszámok/ év (n=42)	27,9 (16,9; 39)	31,3 (12,5; 50)	25 (8,8; 40)	25 (12,5; 45,8)	25 (0; 40,6)
2017	Medián alatti AE rohamszámok/ év (n=53)	13,2 (2,2; 29,4)	6,3 (0; 37,5)	15 (0; 35)	8,3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Medián feletti AE rohamszámok/ év (n=44)	32,4 (15,4; 40,8)	28,1 (7,8; 48,4)	27,5 (15; 43,8)	27,1 (12,5; 41,7)	25 (0; 46,9)
2018	Medián alatti AE rohamszámok/ év (n=47)	11,8 (0; 23,5)	0 (0; 25)	5 (0; 25)	8,3 (0; 25)	0 (0; 12,5)
	Medián feletti AE rohamszámok/ év (n=47)	29,4 (13,2; 48,5)	31,3 (6,3; 50)	25 (10; 55)	20,8 (8,3; 62,5)	25 (0; 50)

A betegeket két csoportra osztottuk: az elsőbe azok kerültek, akiknél az éves rohamszám a medián alatt volt, a második csoportba pedig azok, akiknél az éves rohamszám meghaladta a mediánt. Az első szám a medián, a zárójelben a 25 és 75 percentilis értéket tüntettük fel. 2016-2018* a vizsgált három évben minden betegről csak egy adatsor feldolgozása

7. táblázat - Az AE-QoL összpontszáma és a domének közötti összefüggés az angioödémás rohamszám és az AE-QoL összpontszáma között azon betegek esetében, akik kevés rohamszám ellenére rossz életminőséget, illetve akik sok roham ellenére jó életminőségről számoltak be

	„A” csoport (n=17)		„B” csoport (n=11)	
	Spearman r	P érték	Spearman r	P érték
Funkció	0,3531	0,1070	0,2916	0,3080
Fáradtság/Hangulat	0,5372	0,0099	0,7212	0,0048
Félelmek/Szégyen	0,5519	0,0077	0,5434	0,0467
Táplálkozás	0,3423	0,1189	0,7065	0,0057

5.3.1.5 AE-QoL összpontszám valamint a domének és rohamok lokalizációi közötti korreláció

A három évben együtt és évenként is megvizsgáltuk az AE-QoL pontszámok és a rohamok lokalizációjának típusát aszerint, hogy az ödéma szubkután vagy szubmukózus formában jelentkezett. A vizsgált 3222 roham közül 1859 jelentkezett szubkután és 1363 szubmukózus lokalizációban (a két lokalizáció típus száma között szignifikáns volt a különbség, $p=0,0038$). Pozitív korrelációt találtunk mindkét típusú lokalizáció és az összpontszám között (8. táblázat). A domének és a lokalizációk közötti összefüggést vizsgálva azt találtuk, hogy a legerősebb kapcsolat mindkét lokalizáció típust tekintve a Funkció doménnel mutatkozott (8. táblázat).

5.3.1.6 AE-QoL összpontszám és komplementparaméterek közötti korreláció

Vizsgálatunk során az AE-QoL kérdőívek kiértékelése után kapott teljes pontszám értékeket összehasonlítottuk a komplement laboratóriumi eredményekkel. Az AE-QoL összpontszám és a C4, C1-INH koncentráció szintek és a fC1-INH között évenkénti bontásban nem találtunk szignifikáns összefüggést (9. táblázat). A komplementparaméterek közül a C4 ($p<0,0001$; Spearman $r= -0,26$) és a fC1-INH ($p=0,0002$; Spearman $r= -0,22$) gyenge negatív korrelációt mutattak az éves összrohamszámmal.

8. táblázat - Korreláció az AE-QoL összpontszám és az angioödémás rohamok lokalizációja között

		szubkután	szubmukózus		
Korreláció az AE-QoL összpontszám és a lokalizációk között					
2016-2018	Spearman r	0,3265	0,3105		
	p érték	<0,0001	<0,0001		
	AE rohamszám (n)	1859	1363		
2016	Spearman r	0,3265	0,3605		
	p érték	0,0012	0,0003		
	AE rohamszám (n)	491	311		
2017	Spearman r	0,4017	0,1761		
	p érték	<0,0001	0,0845		
	AE rohamszám (n)	590	498		
2018	Spearman r	0,4471	0,231		
	p érték	<0,0001	0,0251		
	AE rohamszám (n)	778	554		
Korreláció az AE-QoL doménjeinek pontszáma és a lokalizációk között					
2016-2018	Funkció	Spearman r	0,4269	0,3652	
		p érték	<0,0001	<0,0001	
	Fáradtság/Hangulat	Spearman r	0,2815	0,2954	
		p érték	<0,0001	<0,0001	
	Félelmek/Szégyen	Spearman r	0,3606	0,2983	
		p érték	<0,0001	<0,0001	
	Táplálkozás	Spearman r	0,3487	0,3355	
		p érték	<0,0001	<0,0001	
	2016	Funkció	Spearman r	0,4512	0,3993
			p érték	<0,0001	<0,0001
		Fáradtság/Hangulat	Spearman r	0,1975	0,2332
			p érték	0,0551	0,0230
Félelmek/Szégyen		Spearman r	0,2552	0,3193	
		p érték	0,0126	0,0016	
Táplálkozás		Spearman r	0,1975	0,2332	
		p érték	0,0551	0,0230	
2017	Funkció	Spearman r	0,3369	0,4135	
		p érték	0,0007	<0,0001	
	Fáradtság/Hangulat	Spearman r	0,2988	0,3494	
		p érték	0,0029	0,0005	
	Félelmek/Szégyen	Spearman r	0,3970	0,3169	
		p érték	<0,0001	0,0016	
	Táplálkozás	Spearman r	0,3380	0,3907	
		p érték	0,0007	<0,0001	
2018	Funkció	Spearman r	0,4933	0,2794	
		p érték	<0,0001	0,0064	
	Fáradtság/Hangulat	Spearman r	0,3381	0,2894	
		p érték	0,0009	0,0047	
	Félelmek/Szégyen	Spearman r	0,4091	0,2399	
		p érték	<0,0001	0,0199	
	Táplálkozás	Spearman r	0,4020	0,2570	
		p érték	<0,0001	0,0124	

9. táblázat – Az AE-QoL összpontszám és a komplement paraméterek közötti korreláció vizsgálata

		C4	AgC1- INH	fC1-INH
2016	Spearman r	0,1054	-0,09698	-0,006739
	P érték	0,3144	0,3551	0,9489
2017	Spearman r	-0,2036	-0,2046	-0,1159
	P érték	0,1455	0,2444	0,2582
2018	Spearman r	-0,1324	-0,3123	-0,09935
	P érték	0,2082	0,1324	0,3461

5.3.1.7 Három egymást követő év AE-QoL adatával rendelkező betegek

A 125 betegből 61 beteg töltötte ki az AE-QoL kérdőívet három egymást követő évben. Vizsgáltuk, hogy az egyes vizsgálati évek között hogyan változtak e betegekben az AE-QoL összpontszámai. A +/- 6 pont különbséget tekintettük rosszabbodásnak, illetve javulásnak.

Azoknak, akiknek 2017-re romlott az életminősége (magasabb AE-QoL pontszámot értek el, n=16), a domének közül a Félelmek/Szégyen (16/16) és a Fáradtság/Hangulat (15/16) voltak, amelyek a legtöbb beteg esetében változtak. A 16 beteg közül 75%-nak volt több rohama, 19%-nál nem változott a rohamszám, 6%-ban csökkent.

Azoknál, akiknek az életminősége javult (18) a Félelmek/Szégyen (17/18) és a Funkció (17/18) változott. Közülük annak ellenére, hogy életminőség javulásról számoltak be 50%-nak (9/18) több rohama volt, mint előző évben. 39%-nak (7/18) csökkent a rohamszáma, 11% (2/18) esetében pedig ez az érték nem változott.

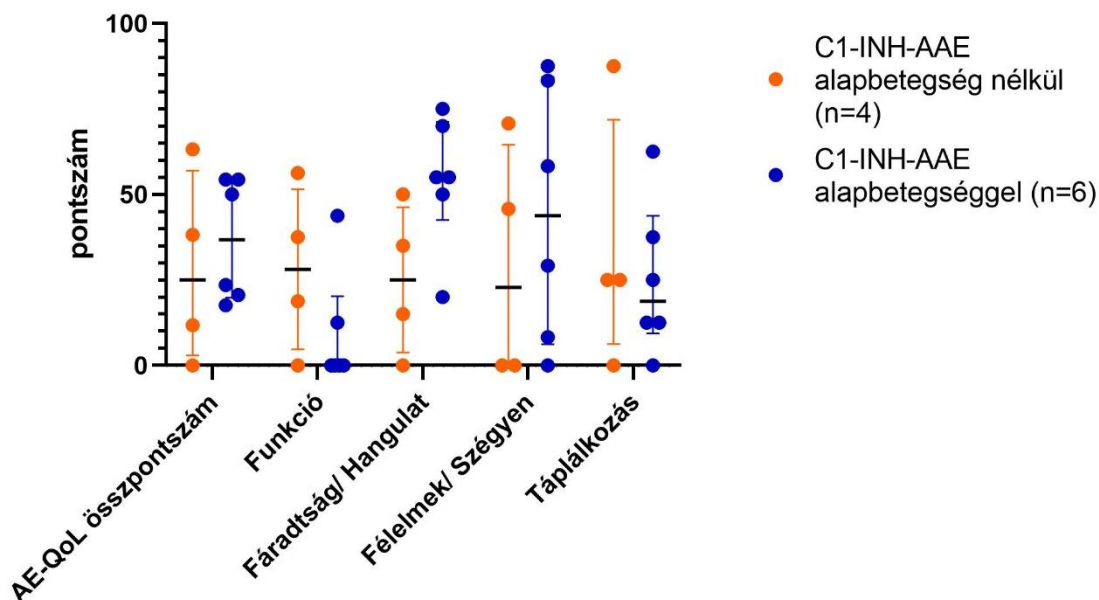
Azok, akiknek 2016-ról 2017-re romlott az életminősége, 2018-ra 2 főnek tovább romlott, míg 9 főnek javult, 5 főnek nem változott. Azok, akiknek 2016-ról 2017-re javult az életminősége, 2018-ra 3 főnek tovább javult, míg 8 főnek romlott, 7-nek nem változott.

A megfigyelési periódus alatt a betegek hosszú távú profilaxisként alkalmazott gyógyszereinek típusában, ill. azok dózisában változás nem volt. (A 16 beteg közül, akiknek az életminősége romlott, ill. azon 18 beteg közül, akiknek javult az életminősége, 7-7 részesült hosszútávú profilaxisban.)

5.3.2 C1-INH-AAE betegek

A 10 C1-INH-AAE beteg (5 nő, 5 férfi, min. életkor 49 év, max. 83 év; medián: 59 év) AE-QoL összpontszámának mediánja 30,89 pont volt (25% és 75% percentilis: 16,18; 54,41), rohamszámuk mediánja 0,5. A domének közül a legmagasabb pontszámot a Fáradtság/Hangulat (medián: 50) és a Félelmek/Szégyen doménban (37,5) érték el. Ezt követte a Táplálkozás (25), illetve a Funkció (6,25). Az éves rohamszám és az AE-QoL összpontszám között szignifikáns korreláció állt fenn ($r=0,46$; $p<0,0001$). Az AE-QoL és a komplementértékek között itt sem találtunk összefüggést. A 10-ből 6 beteg rendelkezett valamilyen haematológiai alapbetegséggel.

Azon C1-INH-AAE-hiányos betegek, akiknek alapbetegsége volt, rosszabb életminőséget jeleztek (medián: 36,76 vs. 25), valamint a Fáradtság/Hangulat (55 vs. 25) és Félelmek/Szégyen (43,75 vs. 22,92) doménekben is jóval magasabb pontszámot értek el átlagosan, ezzel szemben a Funkció (0 vs. 28,1) és Táplálkozás (18,75 vs. 25) domént az alapbetegség nélküliek ítélték rosszabbnak (18. ábra).



18. ábra - A C1-INH-AAE betegek AE-QoL össz- és doménpontszámjai

Az alapbetegségben szenvedő C1-INH-AAE betegek rosszabb életminőséget jelentettek, a „Fáradtság/Hangulat” és a „Félelmek/Szégyen” domén pontszámjai is rosszabbak voltak. A „Funkció” tartomány pontszáma 0 volt az alapbetegséggel együttjáró C1-INH-AAE-ban (az ábrán a medián és interkvartilis tartományok vannak feltüntetve).

6 MEGBESZÉLÉS

6.1 A felső légúti ödéma jellemzői és előfordulása a C1-INH hiány következtében kialakuló örökletes és szerzett angioödémás betegek körében, valamint a *F12* és *PLG* génben fellépő mutáció miatt kialakuló örökletes angioödémában

A UAE első megjelenése és gyakorisága előre nem jósolható meg. Mind a négy vizsgált betegcsoportban (C1-INH-HAE, C1-INH-AAE, PLG-HAE és FXII-HAE) előfordult. A C1-INH-HAE csoportban a családi anamnézis alapján az angioödémás tüneteket mutató, de nem diagnosztizált családtagok némelyikében életveszélyes állapot kialakulásához, illetve fulladáshoz vezetett. 9 olyan családot tártunk fel, amely tagjai között UAE okozta fulladás előfordult, és a 9-ből 7 család esetében, összesen 15 felmenő halt meg fulladás miatt a C1-INH-deficiencia diagnózisa előtt. Ez egybecseng Bork és munkatársai 2012-ben publikált megfigyelésével, melyben ők is rámutattak arra, hogy a fulladás okozta halálozás magasabb a nem diagnosztizált betegek körében. A nem diagnosztizált felmenők közel 30%-a halt meg fulladásban, illetve a diagnosztizálatlan C1-INH-HAE betegek fulladás miatti halálozásának aránya a diagnosztizált betegekhez viszonyítva 9:1 volt. Ennek okaként részben a diagnosztizálatlan betegek tudatosságának hiányát vélték (a beteg nem volt tisztában azzal, hogy UAE bármikor felléphet és végzetes lehet).²⁰

A diagnózist követően is előfordulhatnak fulladás okozta halálesetek. Ezek hátterében egyrészt a nem megfelelő kezelés áll, amely adódhat abból, hogy nem érhető el a célzott terápia a beteg számára, illetve az elérhető gyógyszerek beadásának késlekedése, vagy elmulasztása, ahogyan ez sajnálatos módon két betegünk esetében is megtörtént. Pereo és munkatársai 2020-ban közölték vizsgálatukat, melyben az C1-INH-HAE-ban szenvedő olasz betegek várható élettartamát és halálozásának okát vizsgálták. Azt találták, hogy az életkilátás nem különbözött szignifikánsan az általános népességhez képest. A fulladást megelőzték a malignus, illetve cerebrovaszkuláris betegségek miatt bekövetkező halálesetek, amit a HAE betegség elérhető kezeléseivel magyaráztak.¹⁵⁰

Az első UAE fiatalon, leggyakrabban a 20-30 éves korosztályban lép fel, azonban gyermekkorban szintén előfordulhat. Az irodalomban eddig leírt legkorábbi UAE roham 3 éves korban jelentkezett. Gyermekeknél fellépő UAE gyorsan idézhet elő fulladást, mivel a légutak átmérője lényegesen kisebb, mint a felnőtteké, így már kisfokú nyálkahártya-ödéma is légúti elzáródást okozhat. Korábbi vizsgálatok összefüggést

találtak a tünetek korai megjelenése és a HAE súlyosabb megnyilvánulásai között.^{77,151-153}

A nyomonkövetéses adatainkat elemezve az UAE rohamok a 21-30 éves korcsoportban a leggyakoribbak, míg a szubkután és hasi lokalizációjú rohamok a betegek körében gyakran jelentkeznek az 51-60 évesek között is. Korábbi vizsgálatok szerint az asphyxia 21-30 éves kor között a leggyakoribb, és bár vizsgálatunkban a két HAE-val diagnosztizált betegünk is ebből a korosztályból került ki, a fulladás bármely életkorban bekövetkezhet.²⁰

A UAE előfordulása betegekben lényegesen magasabb volt, mint az eddig leírt tanulmányban, ez utóbbiban a UAE előfordulása kevesebb, mint 1%-a volt a HAE rohamoknak.¹⁵³ Betegek közül a C1-INH-HAE-s betegekben 4%-a, míg a C1-INH-AAE-s betegek esetében 10%-a az összes rohamnak.

A kórtörténetben UAE-val bíró csoport szignifikánsan alacsonyabb diagnóziskori fC1-INH aktivitási szinttel rendelkezett, ami összhangban van Kelemen és munkatársai korábbi megfigyeléseivel, amelyek szerint statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak az alap fC1-INH-szint és a betegség súlyossága között.¹⁵⁴

Érdekes megfigyelésnek tartjuk, hogy a nonszensz *SERPING1* mutáció az UAE-n átesett betegek nagyobb százalékában észlelhető (16,3%), szemben azokkal, akik soha nem szenvedtek el UAE rohamot (9,3%). Ez összhangban van munkacsoportunk egy korábbi megfigyelésével, miszerint a *SERPING1* gén missense mutációi kevésbé, míg a nonszensz mutációk súlyosabb betegség lefolyással jártak.¹⁵⁵

Több trigger faktor is ismert, mely provokálhatja az UAE-t. Ilyenek a felső légúti infekciók, a száj-garat-gége területén végzett műtétek, fogászati beavatkozások, e régió bármilyen mechanikai traumája (pl. az endotrachealis narkózis), bizonyos gyógyszerek (ACEI) szedése.^{77,94,156-158} Betegek legtöbbször a felső légúti infekciókat, illetve stresszhatást, fizikai kimerültséget jelölték meg kiváltó okként UAE esetén.

Mivel a gége területén a kórokozóknak és az irritáló anyagoknak való kitettség magas, feltételezik, hogy a gége a légutak immunológiai funkciójában fontos szerepet játszik, melyet az is bizonyít, hogy az epiglottis laryngealis felszínén, az álhangszalagokon egyaránt megtalálható a gége speciális mukóza-asszociált limfoid szövet.^{159,160} Egy 2017-ben publikált vizsgálatban dohányosokban a CD3+ T-sejtek, valamint a regulátor T-sejtek és az össz-T-sejtek (az immuntolerancia sejtes aránya; cellular ratio of immune

tolerance; CRIT) arányának növekedését találták, mely szerepet játszik a gége immunhomeosztázis modulálásában.¹⁶¹ Kimutatták, hogy a füstben lévő vegyi anyagok elősegítik a neutrofilek által termelt szuperoxidok és a reaktív oxigéngyökök termelését, a nyálkahártya-nekrózis a disztális légutak ödémájához vezethet. A dohányzás és az UAE megjelenésével kapcsolatban szignifikáns összefüggést találtunk, valamint fontos megfigyelésnek tartjuk, hogy a dohányosoknál az UAE rohamok gyakrabban jelentkeztek, mint a nem dohányzóknál, mely felveti, hogy felső légutak nyálkahártyájában a fentiekben leírt változásokhoz hasonlóan okozhat a dohányfüst. Ezt tekintetbe véve, minden esetben felhívtuk a betegek figyelmét a dohányzás magas rizikójára a UAE rohamok kialakulásában.¹⁶²

Érdekes megfigyelésünk volt, hogy az UAE rohamok a C1-INH-deficiens betegek csoportjaiban eltérő mintázatot mutatnak. Az első UAE rohamtól számítva több idő telik el a diagnózisig a C1-INH-HAE-s betegeknél, mint a C1-INH-AAE betegek esetében.

10/13 betegnél az első UAE rohamtól a C1-INH-AAE diagnózisára egy éven belül sor került, mely megfelel az irodalomból ismert diagnosztikus ablaknak.¹⁶³ Azonban megfigyelhető volt az is, hogy azok a betegek akiknél UAE jelentkezett, a C1-INH-AAE diagnózisa hamarabb megszületett.¹⁶⁴

A Bk mediálta AE-k esetében alapvető a korai diagnózis felállítása, mivel mind a hereditár mind a szerzett AE-k csoportjáról elmondható, hogy az UAE-nak kiemelt szerepe van, hiszen ez az egyetlen olyan ödéma lokalizáció, ami megfelelő kezelés nélkül halálos kimenetelű lehet.

A hereditár formák leggyakrabban fiatal felnőtt korban jelentkeznek először, de bármely életkorban előfordulhatnak. Emiatt nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek felvilágosítására és oktatására, mely nemcsak az UAE kezdeti tünetek korai felismerését foglalja magába (dysphagia, gombócérzés, rekedtség), hanem ki kell, hogy terjedjen a trigger faktorok (dohányzás, gyógyszerek, infekciók) kerülésére is. A diagnózissal egyidejűleg biztosítani kell nemcsak a tünetes, hanem a tünetmentes betegek számára is két roham akut kezelésére megfelelő gyógyszert, valamint ennek folyamatos elérhetőségét, hiszen, mint azt a saját betegcsoportunkban is bemutattuk, akár az első UAE is fulladáshoz vezethet.

6.2 A komplementrendszer laboratóriumi vizsgálatának jelentősége az ACEI-AAE kivizsgálásában

Jelen vizsgálatunkban 149 ACEI-t szedő, AE-s rohamon átesett beteg közül 3 betegnél C1-INH-AAE (No. 1,2,3), 2 betegnél C1-INH HAE (No. 4,5) került diagnosztizálásra. Az 5 C1-INH-hiányos beteg közül egy számolt be arról, hogy a családjában AE-s roham valaha is előfordult (No. 4), míg a másik négy beteg (beleértve No. 5-t) családi anamnézise AE tekintetében negatív volt. Ismert, hogy a C1-INH-HAE esetében csak 75%-ban pozitív a családi anamnézis, a fennmaradó 25%-ban *de novo* mutáció következtében alakul ki a betegség.¹⁶⁵ Három beteg esetében C1-INH-AAE-t diagnosztizáltunk, melyeknek háttérében haematológiai eltérésre derült fény. Az 5 diagnosztizált C1-INH hiányos beteg közül, 2-nek (No. 1,2) az ACEI szedése előtt soha nem volt AE-ja, és mindkét betegnél több éves ACEI-szedést követően jelentkezett az AE-s roham, feltehetően az alap haematológiai betegség kialakulásával egyidőben. A másik 3 beteg (No. 3,4,5) az anamnéziszfelvétel során számolt be arról, hogy az ACEI szedése előtt már 1-1 alkalommal fiatalkorában is jelentkezett enyhefokú AE (emiat orvoshoz nem fordultak), melyet azonban évekig tartó tünetmentes időszak követett. Általában C1-INH-AAE-ban a klinikai tünetek 40 éves kor felett, míg C1-INH-HAE-ban 20 éves kor alatt jelennek meg először.¹⁶⁶ Mind a három betegnél (No. 3,4,5) az ACEI-kezelés alatt ismételten jelentkeztek AE-s epizódok, amelyek gyakoribbak és súlyosabbak voltak, mint az anamnézisükben szereplő, ACEI szedése előtt fellépő AE rohamok. Ez szintén arra mutat rá, hogy az ACEI egy jelentős provokáló tényező C1-INH hiányos AE-ban.¹⁶⁷ Az ACEI-AAE betegek esetében az AE főleg arc-, nyelv lokalizációban, míg az ACEI-t szedő C1-INH-hiánnyal diagnosztizált betegünkönél leggyakrabban a végtag, has vagy törzs területén lépett fel. Ez a lokalizáció szerinti megoszlás megfelel az irodalomból jól ismert adatoknak.^{76,168} Az ACEI-t szedő, AE-s tünetekkel rendelkező 149 beteg közül 5 betegnél (3%) került sor traheotómiára, melyből csak egy beteg esetében igazolódott C1-INH-hiány. Pfaue és munkatársai egy 2019-ben publikált tanulmányukban arról számoltak be, hogy a sürgősségi intubáció és/vagy traheotómia szükségessége kilencszer magasabb volt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert blokkoló gyógyszerek indukálta AE-ban, mint a más okok miatt AE-ben szenvedő betegekben.¹⁶⁹ Mivel az ACEI-AAE diagnosztizálására nincs specifikus laboratóriumi teszt, ezért az ACEI-AAE diagnózis csak akkor mondható ki, ha egyéb laboratóriumi módszerekkel jól diagnosztizálható

betegségeket kizárunk, úgy, mint a szerzett és hereditár C1-INH-hiányt és a normál C1-INH funkcióval járó hereditár AE-t (n-C1-INH-HAE). A klinikai tünetek hasonlóak ezen betegségekből, a szokásos kezelésre (antihisztamin, kortikoszteroid, epinefrin) az AE nem reagál, továbbá ismert, hogy az ACEI-kezelés C1-INH-hiányos és n-C1-INH-HAE-s betegekben provokálhatja az AE tünetek kialakulását.^{48,170}

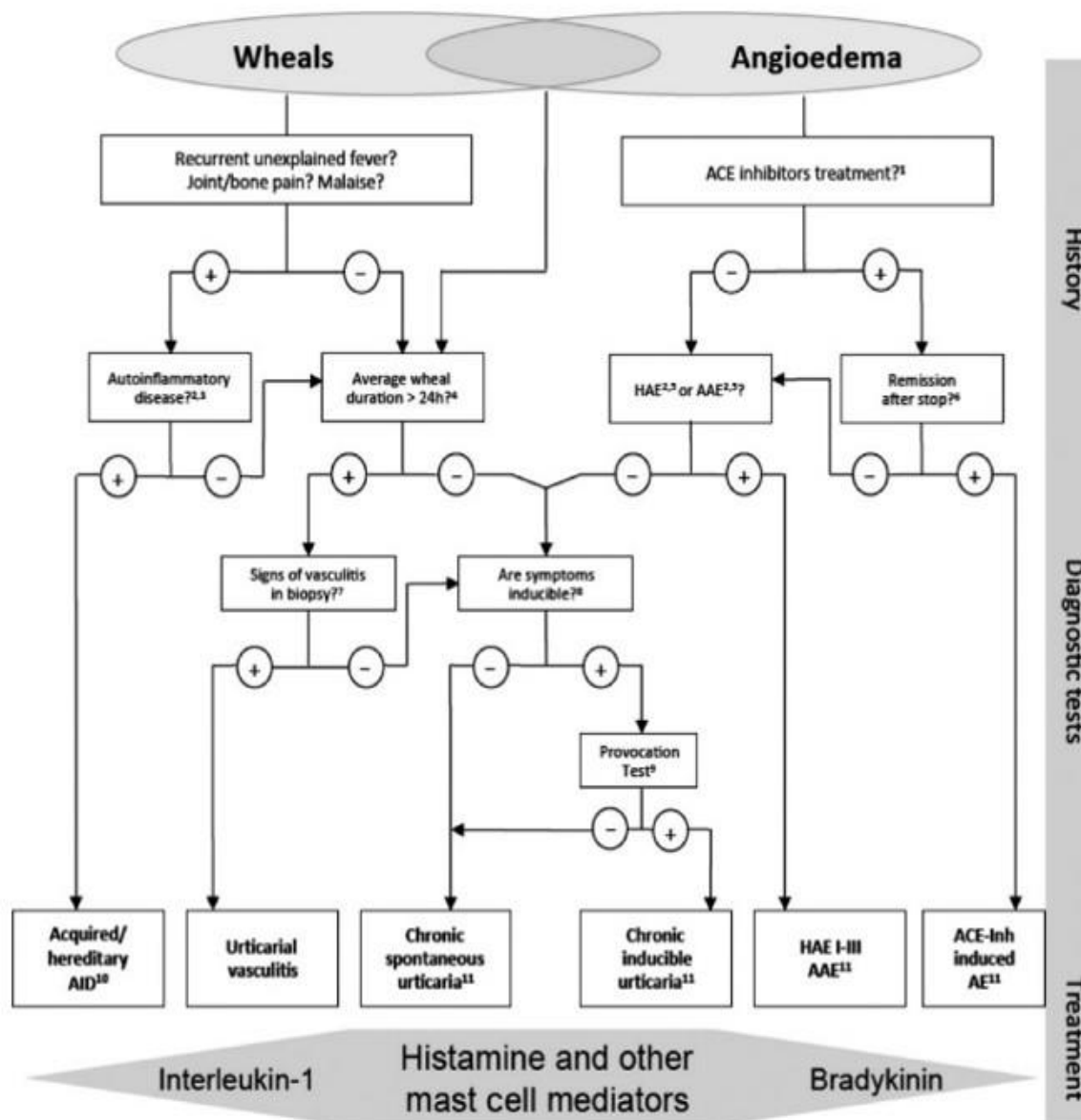
A jelenleg érvényben levő EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline alapján akkor javasolt a komplementvizsgálat, ha az ACEI kezelés felfüggesztését követően 6 hónap elteltével is jelentkeznek AE-s epizódok a betegnél (19. ábra).¹⁸

Az AE ACEI-kezelés megszüntetését követő fennmaradásának oka jelenleg még nem világos. Központunk protokollja alapján – amennyiben ez a korábbi ellátó intézményben nem történt meg – úgy az első vizsgálat alkalmával felfüggesztjük az ACEI terápiát, és ezzel egyidőben elvégezzük a komplementvizsgálatot, melynek jogosultságát jelen vizsgálatunk eredményei és megfigyelései is megerősítik.

Az első betegnél az ACEI elhagyását követően csak 2 hónapig jelentkezett AE, ezt követően panaszmentessé vált, emiatt a nemzetközi protokollt követve vélhetően sokat késett volna a C1-INH-AAE, valamint annak hátterében álló haematológiai alapbetegség diagnózisa.

A második beteg az ACEI elhagyását követően 6 hónapig tünetmentes volt, de újabb 1 hónap múlva ismételt AE jelentkezett, azonban ez már olyan súlyos volt, mely miatt a beteg traheotómián esett át. Ez a beavatkozás megelőzhető lett volna, ha az ACEI elhagyásával egyidőben sor került volna a komplementrendszer vizsgálatára. A C1-INH-AAE diagnózisát követően pdC1-INH-val történő ellátása után a beteg biztonságosan dekanülálhatóvá vált. Ha az eset költség-haszon oldalát nézzük, a beteg műtéti, járulékos (munkából való kiesés és a beteg pszichés vezetése) és rehabilitációs költsége többszörösen meghaladta azt az összeget, amelybe a 149 beteg teljeskörű komplementvizsgálata került.

A harmadik beteg esetében az ACEI elhagyását követően, 2 hónap múlva arcra lokalizálódó súlyos AE lépett fel, amely az adekvát kezelésre (pdC1-INH) rövid időn belül megszűnt.



19. ábra - Az EAACI/GA²LEN/EDF/WAO irányelve az angioödéma és urtikária kivizsgálására

A 2 C1-INH-HAE-s betegnél az ACEI elhagyását követően 6 hónapon belül nem jelentkezett AE, és bár ez potenciálisan a jövőben bármikor felléphet, azonban a korai diagnózisnak köszönhetően a betegek már rendelkeznek a roham megszüntetésére alkalmas gyógyszerrel.

Ugyancsak a korai diagnózis adott lehetőséget arra, hogy családszűréssel további 12 hereditár C1-INH-hiányos beteg kerüljön felismerésre. Összesen tehát a 149 ACEI-t szedő beteg kivizsgálása során 17 C1-INH hiányos beteg került felismerésre.

A komplementvizsgálatok elvégzése nélkül ezek a C1-INH-hiányos betegek tévesen az ACEI-AAE csoportba vagy az egészségesek csoportjába sorolódhattak volna.

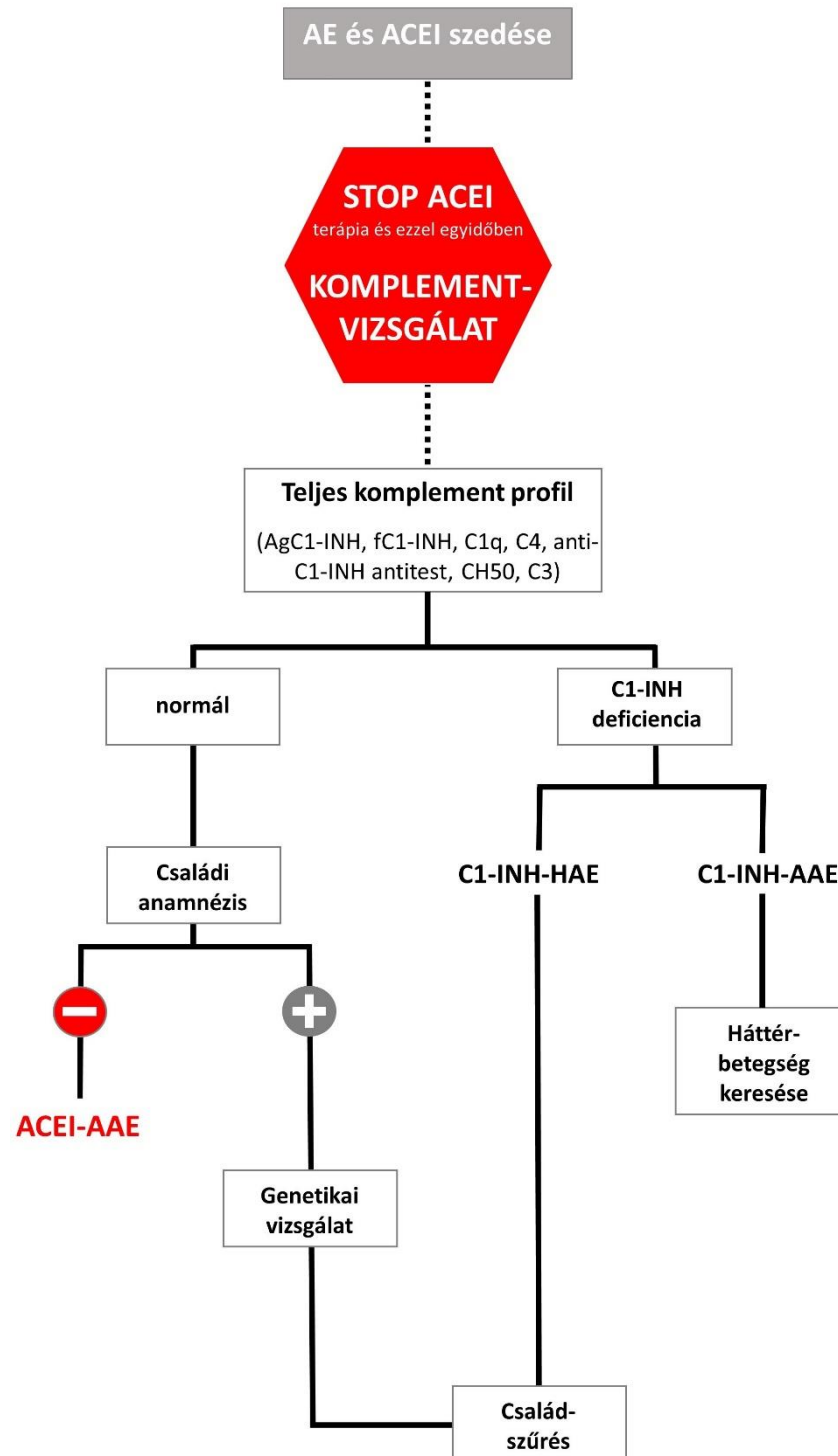
A megkésett diagnózis, valamint az inadekvát kezelés mind a C1-INH-HAE, mind a C1-INH-AAE esetében életveszélyes állapot kialakulásához vezethet és jelentős betegségterhet okoz, valamint az egészségügyi rendszert terhelő plusz költségeket generálhat.

Amennyiben feltételezzük, hogy a beteg AE-s tünetei az ACEI-terápiának a következménye, úgy kell eljárni, mint egyéb – tüneteiben hasonló – Bk mediálta AE-s betegek gyanújakor elvégzett kivizsgáláskor (20. ábra). A teljeskörű komplementvizsgálatok elvégzése (AgC1-INH, fC1-INH, C1q- és C4-koncentráció, C1-INH elleni IgG/M/A antitestek, klasszikus reakcióút összkomplementszintje, C3-koncentráció) alapvető, melyet saját protokollunk alapján az ACEI-indukálta AE esetében az ACEI elhagyásával egyidőben teszünk meg. A teljeskörű komplementvizsgálat klinikai jelentőségét az adja, hogy a komplementvizsgálatok eredményei a komplementparaméterek mintázatát figyelembe véve értékelhetőek megfelelően. (Ez látható a negyedik beteg esetében is, akinek a C4-szintje mind a diagnóziskor, mind a későbbi komplementvizsgálatok során a normáltartományban volt, azonban a komplementmintázatot figyelembe véve C1-INH-HAE került diagnosztizálásra, melyet a genetikai vizsgálat is megerősített) (3. táblázat). Ezentúl már az első vizsgálat alkalmával lehetőség nyílik a különböző típusú C1-INH-hiányok differenciáldiagnosztikájára és a további kivizsgálás megkezdésére; HAE esetében a családszűrésre, C1-INH-AAE esetében a háttérbetegség felkutatására. Amennyiben a komplementvizsgálatokkal a C1-INH-hiányt kizártuk, de a családi anamnézis pozitív, genetikai vizsgálat elvégzése javasolt az nC1-INH-HAE különböző típusainak diagnosztizálására. Ezt követően a családvizsgálatot is el kell végezni (20. ábra). Mind a C1-INH-HAE, C1-INH-AAE és nC1-INH-HAE diagnózisának felállítását követően a beteget gondozásba kell venni, és biztosítani kell számára a megfelelő kezelést. A C1-INH-hiány öröklött formája következtében kialakuló AE gyors és biztonságos kezelésére számos gyógyszer törzskönyvezett, úgymint a pdC1-INH, rekombináns C1-INH, a KK

inhibitor ecallantide és Bk B2 receptor antagonistá icatibant. Továbbá a HAE rohamok megelőzhetőek pC1-INH-val (sc, iv), monoklonális KK inhibitor lanadelumabbal, valamint, ha ezek a célzott szerek nem állnak rendelkezésre, akkor attenuált androgénekkal, illetve antifibrinolitikumokkal. C1-INH-AAE és az n-C1-INH-HAE esetében is alkalmazhatók ezek a gyógyszerek, bár ezen kórképek kezelésére nem törzskönyvezettek.

Az ACEI-t szedő és AE-s tüneteket mutató betegek körében olyan ritka betegségben, nevezetesen öröklődő vagy szerzett C1-INH-hiányban és a nC1-INH-HAE-ban szenvedő betegek is lehetnek, akik a ACEI-AAE-vel megegyező tüneteket mutatnak és akiknél az ACEI szedés AE-s rohamot provokálhat. Ezen betegek esetében komplement-, illetve genetikai vizsgálatok elvégzésével ezek a kórképek diagnosztizálhatóak, azonban az ACEI-AAE diagnosztizálására nem áll rendelkezésünkre a klinikai gyakorlatban megfelelő labordiagnosztikai módszer – azaz az ACEI-AAE diagnózisa kizárásos. Jól ismert, hogy ezen ritka betegségek diagnosztizálása éveket, sőt évtizedeket késhet. Ez fatális következményekkel járhat, és jelentős betegségterhet (megzavarhatja az oktatást vagy a korai munkavállalást, és jelentősen befolyásolja az életminőséget és a társadalmi szerepvállalást) jelent.^{171,172} A korai, korrekt diagnózissal és a megfelelő terápia biztosításával az életveszélyes állapotok, a felesleges műtéti beavatkozások elkerülhetőek, a hemato-onkológiai kórképek korábban felismerhetőek.

Mindezek alapján azt gondoljuk, hogy az általunk alkalmazott diagnosztikus algoritmus érdemes megfontolásra és a klinikai gyakorlatba történő bevezetésre.



20. ábra - Az ACEI-t szedő, angioödémás tüneteket mutató betegek általunk javasolt kivizsgálási algoritmus

Optimális esetben az ACEI elhagyásával egyidőben teljeskörű komplementvizsgálat történik a C1-INH hiány megerősítésére vagy kizárására. Amennyiben a teljeskörű komplementvizsgálat eredményeinek mintázata normális és az AE tekintetében negatív a családi anamnézis, kimondható az ACEI-AAE diagnózis.

6.3 Az AE-QoL kérdőív használata a C1-INH-deficiens betegek ellátásában

Az AE-QoL kérdőív minden típusú visszatérő AE-val járó betegségben megbízhatóan alkalmazható, mint például a hisztamin által mediált krónikus spontán urtikáriában, valamint a Bk által mediált hereditár AE-ban.¹⁴² Az AE-QoL kérdőív az elmúlt 4 hétre vonatkozóan tesz fel kérdéseket, és ebből von le következtetést a beteg életminőségére vonatkozóan, ezért jól használható klinikai vizsgálatokban, amelyekben a beteg gyakran (akár havonta) jelenik meg kontrollviziten. Ezzel szemben a klinikai gyakorlatban a betegeket általában évente hívják vissza ellenőrző vizsgálatra. A vizsgálatunk az első olyan felmérés, mely a C1-INH-deficiens (C1-INH-HAE and C1-INH-AAE) betegek éves kontrollvizsgálatát kiegészítette az AE-QoL kérdőív használatával, valamint a C1-INH-HAE betegek esetében a hároméves obszervációs periódus alatt kapott AE-QoL eredményeket összehasonlította a betegség klinikai jellemzőivel, illetve komplement laboratóriumi paraméterekkel.

Weller és munkatársai pozitív korrelációt talált a kérdőív kitöltését megelőző 4 hétben előforduló rohamok száma és az AE-QoL összpontszáma között.¹⁴⁴

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az AE-QoL összpontszáma és az éves rohamszámok szintén összefüggést mutattak, azonban tudatában vagyunk annak, hogy egy teljes év AE-QoL adatainak elemzésekor felidézési torzítás léphet fel. Fontos hangsúlyozni, hogy a betegek életminősége is évről évre változhat. Tekintettel erre, illetve arra, hogy a betegség természetes lefolyása igen változatos, az egyes betegek életminősége rendszeres felülvizsgálatra szorul, amelyre az évenkénti kontrollvizsgálat jó lehetőséget biztosít.

Weller és munkatársai további megfigyelése volt, hogy amennyiben a rohamok száma a kérdőív kitöltését megelőző 4 hétben meghalad egy kritikus szintet (hetente több mint 4 roham) az AE-val kapcsolatos QoL-gyengülése elér egy platót. Az éves rohamszámot figyelembe véve ez a plató nem látható.¹⁴⁴

További új információt adott az AE-QoL eredményeinek korcsoportok szerinti elemzése. A legmagasabb AE-QoL összpontszámot a 41-60 év közöttiek érték el, a négy domént vizsgálva is ez a korcsoport, valamint a 18-40 éves korosztály érte el a legmagasabb pontszámot, ami a legrosszabb életminőséget tükrözi. Ez alapján elmondhatjuk, hogy az aktív, dolgozó korosztály a legérzékenyebb az életminőség változásra. Az egyes korcsoportokat összehasonlítva a nők esetében mindhárom évben a 60 év feletti korcsoport érte el a legalacsonyabb összpontszámot, ez a tendencia a férfiak csoportjában

nem volt megfigyelhető. Feltételezhetjük, hogy ezt az eltérést a menopauza okozza, amelynek során az ösztrogén szintje csökken. Ez a szexuálhormon több ponton is befolyásolja a Bk képződését, amely vazóaktív mediátor révén ebben az AE típusban ödémás roham kialakulásához vezet.^{9,94,101}

Ezzel szemben nem találtunk összefüggést az AE-QoL összpontszám és a komplementparaméterek között. Ezért a komplementparaméterek monitorozása nem alkalmas a betegek életminőségének megítélésére.

Felmerülhet a kérdés, hogy ha az AE-QoL pontszám ilyen jól korrelál a kérdőív kitöltését megelőző éves és az elmúlt 4 heti rohamszámmal is, akkor vajon megfelelő módszer-e a beteg életminőségét csak a rohamszám alapján megítélni. Erre is választ adott az elemzésünk, mely azon betegekre irányult, akik kevés rohamszám ellenére rossz életminőséget, illetve akik sok roham ellenére jó életminőségről számoltak be. Azok akik az első csoportba sorolódtak a Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyen dimenzióban mutattak az AE-QoL összpontszámmal pozitív korrelációt. Azon betegek AE-QoL összpontszáma, akiknek a sok rohamszám ellenére a kérdőív eredménye jó életminőséget jelzett, a Fáradtság/Hangulat, Félelmek/Szégyen, Táplálkozás doménekkel mutatott pozitív korrelációt. Ez abban különbözött azoktól, akik esetében az AE-QoL összpontszám pozitívan korrelált a rohamszámmal, hogy ebben a nagyobb csoportban a Funkció domén is korrelált az összpontszámmal. Ebből következtethetünk arra, hogy csupán a rohamszám elemzésével nem lehet azon betegekről komplex és reális véleményt alkotni, akik például a kevés rohamszámuk ellenére életminőségüket rosszabbnak ítélik meg, vagy pont fordítva, akiknek sok rohamszáma van, az életminőségüket azonban jónak értékelik. Ezen csoportokban a Fáradtság/Hangulat és Félelmek/Szégyen domén dominanciája jól reflektál azokra a megfigyelésekre, amelyekben a szorongás és depresszió magasabb előfordulási arányát találta a C1-INH-HAE-s betegeknél az átlag populációhoz képest.¹³⁶⁻¹³⁸

További lényeges kérdés, hogy az AE-QoL segíthet-e a terápiás stratégia kialakításában, és ami a legfontosabb, hogy hasznos lehet-e a hosszú távú profilaxis bevezetésének értékelésében. Javasoljuk, hogy az AE-QoL pontszám figyelembe vétele után még azoknál a betegeknél is megkezdhető legyen a hosszú távú profilaktikus kezelés, akiknek az életminősége rossz a kevés roham ellenére. A profilaktikus gyógyszeres kezelés megkezdése várhatóan növeli a beteg biztonságérzetét, és a későbbiekben vélhetően

hatással lesz az életminőségére is. Szintén érdemes megvitatni a hosszú távú gyógyszeres kezelés bevezetését azoknál a betegeknél is, akik életminőségüket a gyakori rohamok ellenére „jónak” értékelték, mivel az AE rohamok számának csökkentése csökkenti a potenciálisan életveszélyes állapotok lehetőségét is.

Ezenkívül az AE-QoL egyes doménjeinek specifikus értékelése segíthet a további kiegészítő kezelések alkalmazásának eldöntésében. Ilyen lehet a mindennapi életet segítő coaching, pszichológusi konzultáció, pszichoterápia, hangulatjavító kezelések megkezdése.

Elsőként alkalmaztuk az AE-QoL kérdőívet a C1-INH-AAE betegek életminőségének felmérésére. Ezen betegcsoportban a Fáradtság/Hangulat és Félelmek/Szégyen domének magasabb pontszámot mutattak, valamint az éves rohamszámmal szintén pozitív összefüggést találtunk. A várakozásnak megfelelően az alapbetegséggel rendelkező C1-INH-AAE csoport magasabb összpontszámot ért el, amelynek háttérében az állhat, hogy az alapbetegség is befolyásolja az életminőséget. Egyéb következtetést erről a csoportról az alacsony betegszám miatt nem tudunk levonni, valamint azért, mert a kérdőív kitöltése csak egy alkalommal történt. Eddigi eredményeink biztatóak, ezért tervezzük ezen betegcsoport nyomonkövetését is az AE-QoL kérdőívvel. Tanulmányunk limitációja, hogy torzítást okozhat, hogy a 4 hetes kérdőívet egész évre vonatkozó adatokkal vetettük össze, ennek ellenére mégis nagyon jó összefüggéseket kaptunk. A későbbiekben érdemes lenne megfontolni a kérdőív egy évre történő validálását, illetve akár egy újabb vizsgálat keretében összehasonlítani a kérdőív elmúlt 4 hétre vonatkozó kérdéseinek eredményét egy egész évre vonatkozó életminőségi felméréssel.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy az AE-QoL kérdőív mindenképpen hasznos eszköz a kezünkben, mert segít a beteg állapotának komplex megítélésében, illetve a megfelelő terápiás stratégia kialakításában.

7 KÖVETKEZTETÉSEK

A dolgozat fő megállapításai a következők:

1. A C1-INH-HAE betegek körében a betegség diagnózisát megelőzően lényegesen több volt a légúti ödéma miatt bekövetkező fulladásos haláleset, mely ráirányítja a figyelmet a korai diagnózis fontosságára. A diagnosztizált betegeket így időben el tudjuk látni a HAE roham kezelésére alkalmas gyógyszerrel.
2. A C1-INH-AAE betegek körében magasabb, kb. 10%-os volt a UAE előfordulása az összehasonlítva viszonyítva, összehasonlítva a C1-INH-HAE-s betegeknél tapasztalt 4%-os előfordulással. A különbség szignifikáns volt.
3. A UAE első megjelenésétől a diagnózisig eltelt idő hosszabb volt a C1-INH-HAE-s betegek esetében, mint a C1-INH-AAE-s betegeknél.
4. Azon betegek esetében, akiknek az anamnézisében UAE szerepelt, szignifikánsan alacsonyabb volt a diagnóziskor mért funkcionális C1-INH aktivitási szintje.
5. A UAE rohamok gyakrabban jelentkeztek dohányzó betegeknél.
6. Az ACEI-t szedő, AE-s tüneteket mutató betegek több mint felében nem cserélték le az AE-t provokáló ACEI-t más hatásmechanizmusú antihipertenzív szerre. Ez arra utal, hogy az ACEI szedése és az AE megjelenése közti kapcsolatot az orvosok kevésbé ismerik.
7. Eredményeink alapján javasoltuk az ACEI-AAE-s betegek diagnosztikai algoritmusának módosítását az alábbiak szerint: az ACEI elhagyásával egyidőben teljeskörű komplementvizsgálat szükséges a C1-INH hiány megerősítésére vagy kizárására. Amennyiben a teljeskörű komplementvizsgálatok mintázata normális és az AE tekintetében negatív a családi anamnézis, kimondható az ACEI-AAE diagnózisa. Amennyiben a családi anamnézis az AE vonatkozásában pozitív, genetikai vizsgálatok szükségesek.
8. Bár az AE-QoL kérdőív 4 hetes időintervallumra validált. Vizsgálatunk bebizonyította, hogy az összpontszám jól korrelál az egész éves rohamszámmal, mely felveti, hogy az éves kontrollvizsgálatok során az AE-QoL kérdőívvel történő felmérés megfelelő a betegek életminőségének hosszútávú feltérképezésére. Érdemes lenne az AE-QoL kérdőív validálása egyéves időintervallumra.

9. Meghatározható egy olyan kisszámú betegcsoport, akik a kevés rohamszám ellenére rossz életminőségről, illetve a magas rohamszám ellenére jó életminőségről számoltak be. Ebben a csoportban a Fáradtság/Hangulat és a Félelmek/Szégyen domének mutattak az AE-QoL összpontszámmal pozitív korrelációt. Ezen domének dominanciája igazolja, hogy a hosszú távú profilaxis indikálása során nemcsak a rohamok számának mennyiségi megléte, hanem a betegség életminőségre gyakorolt hatása is döntő fontosságú lehet. Az AE-QoL kérdőívek használata segítségünkre lehet az egyéni terápiás stratégia kialakításában és a hosszú távú profilaktikus kezelés indikálásában.
10. A legmagasabb AE-QoL összpontszámot (a legrosszabb életminőséget) a 18-60 év közöttiek érték el. Az életminőség változásra ez a munkaképes korosztály a legérzékenyebb.
11. Nem volt korreláció az AE-QoL összpontszám és a komplement paraméterek között. Tehát a komplement vizsgálatok eredményei nem alkalmasak az életminőség felmérésére.

8 ÖSSZEFOGLALÁS

A bradykinin mediálta angioödémák egyre nagyobb figyelmet kapnak a klinikai gyakorlatban. A szerteágazó és változatos tünetek hiányában azonban még napjainkban is gyakran éveket késhet a helyes diagnózis. A tünetek megnyilvánulása közül a legveszélyesebb a felső légúti anatómiai térséget érintő ödéma, ezért kiemelt fontosságúnak tartottuk, hogy ezen betegcsoportok nagyrésztében felmérjük a felső légúti ödéma incidenciáját és karakterisztikáját. Bár az UAE a HAE betegek esetében korábbi években jelentkezik, mint az AAE betegeknél, a diagnózis jóval később történik meg. Fontos észrevételnek tartjuk, hogy a diagnóziskori alacsonyabb fC1-INH szintje előrevetítheti egy esetleges UAE előfordulását. Ez különösen meghatározó, hiszen a betegoktatás során kiemelt figyelmet kell fordítani a fellépő UAE lehetségesen halálos kimenetelének kivédésére, melyet a munkánkban azonosított trigger faktorok kerülésével és a megfelelő gyógyszeres ellátással érhetünk el.

Az ACEI-ok jelentőségét az adja, hogy egy igen gyakran alkalmazott gyógyszer csoport. A világon több mint 40 millió beteg részesül ACEI terápiában, azonban ez emelkedő tendenciát mutat. Az ACEI kiváltotta angioödéma diagnosztizálását nehezíti, hogy a gyógyszer szedését követően akár évek is eltelhetnek, mire jelentkezik az angioödéma, így a vizsgáló orvos nem hozza azzal összefüggésbe. A C1-INH-AAE-s betegek közel felében, a HAE-s betegeknél egy-két esetben az ACEI provokálta ki az első angioödémás rohamot. A jelenleg érvényben levő nemzetközi irányelvek csak akkor javasolnak az ACEI-t szedő és angioödémás tüneteket mutató betegek esetében további vizsgálatokat, ha az angioödémás rohamok az ACEI elhagyását követően 6 hónap elteltével is jelentkeznek. Úgy gondoltuk, hogy a komplement vizsgálatok elvégzése nélkül a fent említett C1-INH hiányos betegek tévesen az ACEI-AAE csoportba sorolódhatnak. Ennek alapján az algoritmust a következőképpen módosítottuk: azon betegeknél akiknél angioödémás tünetek jelennek meg, és ACEI-t szednek, a gyógyszer leállításával egyidőben el kell végezni a komplement vizsgálatot. Bizonyítottuk, hogy az AE-QoL kérdőív kontrollvizsgálatokon történő használata nagy segítségére lehet a kezelőorvosnak az egyéni kezelési terv kialakításában, mellyel így jelentősen javulhat a betegek életminősége.

9 SUMMARY

Bradykinin-mediated angioedema is receiving increasing attention in clinical practice. However, in the lack of diverse and varied symptoms, even today, the correct diagnosis can often be delayed for years. The most dangerous of the symptoms is edema of the upper respiratory tract, therefore, it was considered essential to assess the incidence and characteristics of upper respiratory edema in most of these patient groups. Although UAE occurs in HAE patients in earlier years than in AAE patients, diagnosis is made much later. An important observation is that lower levels of functional C1-INH activity at diagnosis may predict the occurrence of a possible UAE. This is particularly important in the context of patient education, with a focus on preventing the potentially life-threatening outcome of UAE, which can be achieved by avoiding the trigger factors identified in our work and by providing appropriate medication. The importance of ACEIs is supported by the fact that they are a very commonly used class of drugs. More than 40 million patients worldwide receive ACEI therapy, and it is on the rise. Diagnosis of ACEI-induced angioedema is complicated due to the fact that it can take years for angioedema to occur after taking the drug, so it is not associated with it by the examining physician. In nearly half of the patients with C1-INH-AAE, and in one or two cases in patients with HAE, ACEI provoked the first angioedema attack. Current international guidelines only recommend further testing in patients taking ACEI and showing symptoms of angioedema if the angioedema occurs after 6 months after stopping ACEI treatment. It was thought that without conducting complement studies, the aforementioned C1-INH deficient patients could be mistaken for the ACEI-AAE group. Based on this, the algorithm was modified as follows: in patients who develop symptoms of angioedema and are taking ACEI, complement testing should be performed at the same time as drug discontinuation. We have demonstrated that the use of the AE-QoL questionnaire in control visits can be of great help to the treating physician in developing an individual treatment plan that can significantly improve the patients' quality of life.

10 IRODALOMJEGYZÉK

1. Quincke H. (1882) Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol.* 1:160-169.
2. Osler W. (1888) Hereditary angio-neurotic oedema. 1. *Am J Med Sci.* 95(4):362.
3. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. (2016) The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 51(2):121-139. doi:10.1007/s12016-016-8553-8
4. Pensky J, Levy LR, Lepow I. (1961) Partial purification of a serum inhibitor of C'1-esterase. *J Biol Chem.* 236:1674-1679.
5. Donaldson VH, Evans RR. (1963) A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med.* 35:37-44.
6. Bock, S. C., Skriver, K., Nielsen, E., Thøgersen, H. C., Wiman, B., Donaldson, V. H., Eddy, R. L., Marrinan, J., Radziejewska, E., & Huber R. (1986) Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry.* 25(15):4292-4301.
7. Wu MA, Tsvirkun D, Bureau L, Boccon-Gibod I, Inglebert M, Duperray A, Bouillet L, Misbah C, Cicardi M. (2019) Paroxysmal Permeability Disorders: Development of a microfluidic device to assess endothelial barrier function. *Front Med.* 6(APR):1-7. doi:10.3389/fmed.2019.00089
8. Cicardi M, Zuraw BL. (2018) Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6(4):1132-1141. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.022
9. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A, Aberer W, Andrejevic S, Aygoeren-Pürsün E, Banerji A, Bara NA, Bas M, Bernstein J, Betschel S, Björkander J, Zuraw B et al. (2017) International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 72(2):300-313. doi:10.1111/all.13001
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema:

- Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 69(5):602-616. doi:10.1111/all.12380
11. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. (2018) Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 73(2):442-450. doi:10.1111/all.13270
 12. Bafunno V, Firinu D, D'Apollito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, Bova M, Barca MP, Santacroce R, Cicardi M, Giacco S Del, Margaglione M. (2018) Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 141(3):1009-1017. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.020
 13. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Witzke G, Hardt J. (2019) Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 74(12):2479-2481. doi:10.1111/all.13869
 14. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. (2011) A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol.* 141(1):31-35. doi:10.1016/j.clim.2011.07.002
 15. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, Meinke P. (2021) Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* Published online 2021:4-9. doi:10.1016/j.jaci.2021.01.011
 16. Ariano A, D'Apollito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, Intrieri M, Petraroli A, Maffione AB, Spadaro G, Santacroce R, Margaglione M. (2020) A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 75(11):2989-2992. doi:10.1111/all.14454
 17. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, Stieber C, Cichon S, Cicardi M. (2015) Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: A retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 277(5):585-593. doi:10.1111/joim.12304
 18. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B,

- Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva I V., Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M. (2018) The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 73(7):1393-1414. doi:10.1111/all.13397
19. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. (1999) Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med.* 106(6):650-654. doi:10.1016/S0002-9343(99)00123-0
 20. Bork K, Hardt J, Witzke G. (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 130(3):692-697. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.055
 21. Harten P, Körbächer D, Renk C, Euler HH LH. (1999) Medizinische Klinik. *Med Klin (Munich).* 94(6):339-344. doi:10.1007/BF03044893
 22. Jacobs J. (2011) Recurrent attacks of hereditary angioedema: A case of delayed diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 32(SUPPL. 1). doi:10.2500/aap.2011.32.3486
 23. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. (2014) Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 14(1). doi:10.1186/1471-230X-14-71
 24. Debreczeni ML, Németh Z, Kajdácsi E, Farkas H, Cervenak L. (2021) Molecular Dambusters: What Is Behind Hyperpermeability in Bradykinin-Mediated Angioedema? *Clin Rev Allergy Immunol.* 60(3):318-347. doi:10.1007/s12016-021-08851-8
 25. Bhoola KD, Overview I. (1992) Bioregulation of Kinins : *Pharmacological Rev.* 44(1):1-80.
 26. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, Howarth P, Kaplan A, Kojda G, Leeb-Lundberg F, Lötvall J, Magerl M. (2011) New topics in bradykinin research. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 66(11):1397-1406.

- doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02686.x
27. Leeb-Lundberg LMF, Kang DS, Lamb ME, Fathy DB. (2001) The human B1 bradykinin receptor exhibits high ligand-independent, constitutive activity: Roles of residues in the fourth intracellular and third transmembrane domains. *J Biol Chem.* 276(12):8785-8792. doi:10.1074/jbc.M007396200
 28. Hall JM. (1992) Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther.* 56(2):131-190.
 29. Cyr M, Lepage Y, Blais C, Gervais N, Cugno M, Rouleau JL, Adam A. (2001) Bradykinin and des-Arg9-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 281(1 50-1):275-283. doi:10.1152/ajpheart.2001.281.1.h275
 30. Davis AE, Lu F, Mejia P. (2010) C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 104(5):886-893. doi:10.1160/TH10-01-0073
 31. Umasuthan N, Bathige SDNK, Revathy KS, Wickramaarachchi WDN, Wan Q, Whang I, Kim E, Park MA, Park HC, Lee J. (2014) A C1 inhibitor ortholog from rock bream (*Oplegnathus fasciatus*): Molecular perspectives of a central regulator in terms of its genomic arrangement, transcriptional profiles and anti-protease activities of recombinant peptide. *Dev Comp Immunol.* 42(2):197-210. doi:10.1016/j.dci.2013.09.006
 32. Prada AE, Zahedi K, Davis AE. (1998) Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology.* 199(2):377-388. doi:10.1016/S0171-2985(98)80042-9
 33. Wagenaar-Bos IGA, Hack CE. (2006) Structure and Function of C1-Inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am.* 26(4):615-632. doi:10.1016/j.iac.2006.08.004
 34. Cicardi M, Igarashi T, Rosen FS, Davis AE. (1987) Molecular basis for the deficiency of complement 1 inhibitor in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest.* 79(3):698-702. doi:10.1172/JCI112873
 35. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper CA, Rosen FS. (1983) Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest.* 71(4):1041-1046. doi:10.1172/JCI110831
 36. Williams B, Mancina G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L,

- Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, Zamorano JL et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
37. Bates DW, Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Francis Cook E, Fukui T. (2004) Correspondence An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.* 10:499-509.
 38. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 51(6):1624-1630. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110270
 39. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, Levy E. (2005) Incidence and Characteristics of Angioedema Associated With Enalapril. *Arch Intern Med.* 165(14):1637-1642. <http://archinte.jamanetwork.com/>
 40. Holm JP, Ovesen T. (2012) Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-oedema. *Dan Med J.* 59(6).
 41. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA. (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 100(4):327-332. doi:10.1016/S1081-1206(10)60594-7
 42. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. (2006) Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *Br Med J.* 332(7551):1177-1181. doi:10.1136/bmj.38803.528113.55
 43. Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, Adam A. (2002) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine⁹-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther.* 303(1):232-237. doi:10.1124/jpet.102.038067
 44. Campos MM, Calixto JB. (2000) Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides.* 34(5):314-322. doi:10.1054/npep.2000.0823
 45. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. (2005) Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol.* 59(2):233-238.

- doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
46. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. (2002) Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet*. 359(9323):2088-2089. doi:10.1016/S0140-6736(02)08914-6
 47. Perza M, Koczirka S, Nomura JT. (2019) C1 Esterase Inhibitor for Ace-Inhibitor Angioedema: A Case Series and Literature Review. *J Emerg Med*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.031
 48. Agostoni A, Cicardi M. (1991) Contraindications to the use of ace inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med*. 90(2):278.
 49. Benson BC, Smith C, Laczek JT. (2013) Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: A case series and literature review. *J Clin Gastroenterol*. 47(10):844-849. doi:10.1097/MCG.0b013e318299c69d
 50. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. (2011) Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 29(11):2273-2277. doi:10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b
 51. Cicardi M, Zingale L., Bergamaschini L, Agostoni A. (2004) Angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Arch Intern Med*. 164(8):910-913. doi:10.1503/cmaj.111387
 52. Theyab AA, Lee DS, Khachemoune A. (2013) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Cutis*. 91(1):30-35.
 53. Gallitelli M, Alzetta M. (2012) Icatibant: A novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Emerg Med*. 30(8):1664.e1-1664.e2. doi:10.1016/j.ajem.2011.09.014
 54. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, Kojda G. (2010) Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: A case series. *Ann Emerg Med*. 56(3):278-282. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.03.032
 55. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. (2013) Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 13(4):337-344. doi:10.1097/ACI.0b013e328362b835
 56. Cicardi M, Zanichelli A. (2010) Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin*

- Immunol.* 6(14). doi:10.1186/1710-1492-6-14
57. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou NI. (1976) Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood.* 48(4):567-580. doi:10.1182/blood.v48.4.567.567
 58. Levi M, Hack CE, van Oers MH. (2006) Rituximab-induced Elimination of Acquired Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency. *Am J Med.* 119(8):3-5. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.018
 59. Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. (2007) Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency Angioedema due to acquired deficiency of the. 92(05):716-718.
 60. J Jackson, R B Sim, A Whelan CF. (1986) An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature.* 323(6090):722-724.
 61. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. (2003) Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med.* 115:420-421.
 62. Otani IM, Banerji A. (2017) Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 37(3):497-511. doi:10.1016/j.iac.2017.03.002
 63. András N, Veszeli N, Kóhalmi KV, Csuka D, Temesszentandrás G, Varga L, Farkas H. (2018) Idiopathic Nonhistaminergic Acquired Angioedema Versus Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6(4):1205-1208. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.018
 64. Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson V. (1965) Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. *Science (80-).* 148(3672):957-958.
 65. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. (2008) Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 45(13):3536-3544. doi:10.1016/j.molimm.2008.05.007
 66. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, López-Lera A, López-Trascasa M, Tosi M, Drouet C. (2020) SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 41(1):38-57. doi:10.1002/humu.23917

67. P AJ. (1979) Diagnosis and management of hereditary angioedema (HAE). *Ann Allergy*. 42(6):348-352.
68. Schmaier AH, McCrae KR. (2007) The plasma kallikrein-kinin system: Its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost*. 5(12):2323-2329. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02770.x
69. Kaplan AP, Ghebrehiwet B. (2010) The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol*. 47(13):2161-2169. doi:10.1016/j.molimm.2010.05.010
70. Morgan BP. (2010) Hereditary Angioedema — Therapies Old and New. *N Engl J Med*. 363(6):591-583.
71. Paula J. Busse, M.D., and Sandra C. Christiansen MD. (2020) Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 382:1136-1148. doi:10.1097/01.mop.0000182382.28552.1c
72. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. (2017) Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 72(2):320-324. doi:10.1111/all.13076
73. Lumry WR. (2013) Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care*. 19(7 SUPPL):103-110.
74. Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, Constantino-Silva RN, Grumach AS. (2018) Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). *Brazilian J Med Biol Res*. 51(12):8-10. doi:10.1590/1414-431X20187813
75. Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo AJ, Long J, Zuraw B, Lumry W, Christiansen S. (2018) Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 39(3):212-223. doi:10.2500/aap.2018.39.4123
76. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006) Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 119(3):267-274. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.064
77. Farkas H. (2010) Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 6(1):1-10. doi:10.1186/1710-1492-6-18
78. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. (2015) Hereditary Angioedema and

- Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. *Case Reports Immunol.* 2015:1-8. doi:10.1155/2015/925861
79. Nzeako UC, Longhurst HJ. (2012) Many faces of angioedema: Focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 24(4):353-361. doi:10.1097/MEG.0b013e3283517998
 80. Koruth JS, Eckardt AJ, Levey JM. (2005) Hereditary angioedema involving the colon: Endoscopic appearance and review of GI manifestations. *Gastrointest Endosc.* 61(7):907-911. doi:10.1016/S0016-5107(05)00334-2
 81. Farkas H, Csuka D. (2013) An abdominal attack of hereditary angio-oedema. *Lancet.* 381(9875):1404. doi:10.1016/S0140-6736(12)61146-5
 82. Frank MM. (1976) Hereditary Angioedema: The Clinical Syndrome and its Management. *Ann Intern Med.* 84:580-593. doi:10.1016/j.iac.2006.09.005
 83. Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. (2002) Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 91(8):971-974. doi:10.1080/080352502760148720
 84. Cutler, A. F., Yousif, E. A., & Blumenkehl ML. (1992) Hereditary angioedema associated with pancreatitis. *South Med J.* 85(11):1149-1150.
 85. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. (1982) Hereditary angioedema: An appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 284(1):2-9. doi:10.1097/00000441-198207000-00001
 86. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schöpf RE, Kreuz W. (2000) Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 75(4):349-354. doi:10.4065/75.4.349
 87. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, Marino P, Montano N, Morselli C, Ottaviani F, Perricone R, Triggiani M, Zanichelli A. (2014) Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: Consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 9(1):85-92. doi:10.1007/s11739-013-0993-z
 88. Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. (2013) Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: Results of three recent surveys. *Allergy Asthma*

- Proc.* 34(3):261-266. doi:10.2500/aap.2013.34.3663
89. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, MacHnig T, Craig TJ. (2012) Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther.* 29(10):913-922. doi:10.1007/s12325-012-0053-5
 90. Starr JC, Brasher GW. (1974) Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 53(6):352-355. doi:10.1016/0091-6749(74)90119-5
 91. Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. (2001) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema [8]. *Acta Derm Venereol.* 81(5):376-377. doi:10.1080/000155501317140188
 92. Bygum A. (2009) Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol.* 161(5):1153-1158. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x
 93. Kőhalmi KV, Mező B, Veszeli N, Benedek S, Fehér A, Holdonner Á, Jesenak M, Varga L, Farkas H. (2020) Changes of coagulation parameters during erythema marginatum in patients with hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol.* 81(July 2019):106293. doi:10.1016/j.intimp.2020.106293
 94. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Fust G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 9(1). doi:10.1186/1750-1172-9-44
 95. Bork K, Koch P. (2001) Episodes of severe dyspnea caused by snoring-induced recurrent edema of the soft palate in hereditary angioedema [4]. *J Am Acad Dermatol.* 45(6):968-969. doi:10.1067/mjd.2001.117247
 96. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. (2011) Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 112(1):58-64. doi:10.1016/j.tripleo.2011.02.034
 97. Van Sickels NJ, Hunsaker RB, Van Sickels JE. (2010) Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care.

- Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 109(2):168-172. doi:10.1016/j.tripleo.2009.09.031
98. Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. (2007) Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 12(3):251-257. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00501.x
 99. Farkas H, Füst G, Fekete B, Karádi I, Varga L. (2001) Eradication of Helicobacter pylori and improvement of hereditary angioneurotic oedema Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . *Lancet*. 358:1695-1696.
 100. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, Caballero T, Drouet C, Farkas H, Massot C, Nielsen EW, Ponard D, Cicardi M. (2008) Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 199(5):484.e1-484.e4. doi:10.1016/j.ajog.2008.04.034
 101. Bouillet L, Gompel A. (2013) Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am*. 33(4):505-511. <http://www.aacijournal.com/content/6/1/17>
 102. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. (2010) The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: A long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 152(1):44-49. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.008
 103. Ricketti AJ, Cleri DJ, Ramos-Bonner LS, Vernaleo JR. (2007) Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 98(4):397-401. doi:10.1016/S1081-1206(10)60889-7
 104. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. (2003) Angioedema and oral contraception. *Dermatology*. 206(2):106-109. doi:10.1159/000068456
 105. Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, Vacchini R, Suffritti C, Cicardi M. (2015) Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 70(12):1553-1558. doi:10.1111/all.12731

106. De Rojas DHF, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T. (2015) Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol.* 167(1):21-28. doi:10.1159/000430864
107. Pickering R, Good R, Kelly J, Gewurz H. (1969) Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet (London, England).* 1(7590):326-330.
108. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenfährer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I. (2012) Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 67(12):1586-1593. doi:10.1111/all.12032
109. Aygören-Pürsün E, Martinez Sague I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. (2013) Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - The natural history. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 68(8):1034-1039. doi:10.1111/all.12186
110. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, Bygum A, Caballero T, Castaldo AJ, Christiansen SC, Craig T, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris CH, Li HH, Longhurst H, Lumry WR, Magerl M, Martinez-Sague I, Riedl MA, Zhi Y, Zuraw B. (2021) Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol.* Published online 2021:1-7. doi:10.1016/j.jaci.2021.05.016
111. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, Katelaris C, Sussman G, Keith PK, Yang W, Hébert J, Hanzlikova J, Staubach-Renz P, Martinez-Sague I, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Farkas H, Reshef A, Kivity S, Neri S, Crisan I, Caballero T, Baeza ML, Hernandez MD, Li H, Lumry W, Bernstein JA, Hussain I, Anderson J, Schwartz LB, Jacobs J, Manning M, Levy D, Riedl M, Christiansen S, Feuersenger H, Pragst I, Mycroft S, Pawaskar D, Jacobs I. (2019) Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(6):1793-1802.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.054
112. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse

- PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M. (2018) Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 320(20):2108-2121. doi:10.1001/jama.2018.16773
113. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, Johnston DT, Lumry WR, Zuraw BL, Best JM, Iocca HA, Murray SC, Desai B, Nagy E, Sheridan WP, Kiani-Alikhan S. (2021) Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 9(6):2305-2314.e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.057
114. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, Széplaki G, Jakab L, Füst G, Prohászka Z, Harmat G, Visy B, Karádi I. (2010) The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(4):419-426. doi:10.1007/s00228-009-0771-z
115. Blohmé G. (1972) TREATMENT OF HEREDITARY ANGIONEUROTIC OEDEMA WITH TRANEXAMIC ACID: A Random Double-blind Cross-over Study. *Acta Med Scand.* 192(1-6):293-298. doi:10.1111/j.0954-6820.1972.tb04818.x
116. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, Pochet L. (2020) Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications. *Eur J Med Chem.* 208:112753. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112753
117. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. (2000) Hereditary angioedema and normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356(9239):1440-1441. doi:10.1016/s0140-6736(05)74079-4
118. Binkley KE, Davis A. (2000) Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 106(3):546-550.
119. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, Kaplan A, Riedl M, Kirkpatrick C, Magerl M, Drouet C, Cicardi M. (2012) Hereditary

- angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 33 Suppl 1(c):145-156. doi:10.2500/aap.2012.33.3627
120. Björkqvist J, De Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schönig K, Nöthen MM, Drouet C, Braley H, Nolte MW, Sickmann A, Panousis C, Maas C, Renné T. (2015) Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest.* 125(8):3132-3146. doi:10.1172/JCI77139
 121. Baffert F, Le T, Thurston G, McDonald DM. (2006) Angiopoietin-1 decreases plasma leakage by reducing number and size of endothelial gaps in venules. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 290(1):107-118. doi:10.1152/ajpheart.00542.2005
 122. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. (2007) Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Clinical Symptoms and Course. *Am J Med.* 120(11):987-992. doi:10.1016/j.amjmed.2007.08.021
 123. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, Floccard B, Martin L, Blanchard-Delaunay C, Launay D, Fain O. (2017) Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a french cohort. *Eur J Dermatology.* 27(2):155-159. doi:10.1684/ejd.2016.2948
 124. Fijen LM, Bork K, Cohn DM. (2021) Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol.* 61(1):66-76. doi:10.1007/s12016-021-08832-x
 125. Levi M, Cohn DM. (2019) The Role of Complement in Hereditary Angioedema. *Transfus Med Rev.* 33(4):243-247. doi:10.1016/j.tmr.2019.08.002
 126. Wang H, Liu M. (2021) Complement C4, Infections, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 12(July):1-15. doi:10.3389/fimmu.2021.694928
 127. Schoenfeld AK, Lahrsen E, Alban S. (2016) Regulation of complement and contact system activation via C1 inhibitor potentiation and factor XIIa activity modulation by sulfated glycans - Structure-activity relationships. *PLoS One.* 11(10):1-31. doi:10.1371/journal.pone.0165493
 128. Csuka D, Veszeli N, Varga L, Prohászka Z, Farkas H. (2017) The role of the complement system in hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 89(April):59-68.

- doi:10.1016/j.molimm.2017.05.020
129. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, Cervenak L, Varga L. (2016) “Nuts and Bolts” of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 51(2):140-151. doi:10.1007/s12016-016-8539-6
 130. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. (2016) Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol.* 36(1):16-18. doi:10.1007/s10875-015-0222-9
 131. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. (2018) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 73(8):1575-1596. doi:10.1111/all.13384
 132. Sonntag J, Brandenburg U, Polzehl D, Strauss E, Vogel M, Dudenhausen JW, Obladen M. (1998) Complement system in healthy term newborns: Reference values in umbilical cord blood. *Pediatr Dev Pathol.* 1(2):131-135. doi:10.1007/s100249900016
 133. Poon CM, Koenigsberg RA, Izes BA. (1997) Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor use: Radiographic findings in 3 patients. *Emerg Radiol.* 4(5):264-267. doi:10.1007/BF01461730
 134. Gakhal MS, Marcotte G V. (2015) Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol.* 22(1):83-90. doi:10.1007/s10140-014-1242-0
 135. Zuraw BL. (2008) Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 359(10):1027-1036. doi:10.1056/NEJMcp0803977
 136. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. (2010) The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 31(5):407-414. doi:10.2500/aap.2010.31.3394
 137. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z,

- Wait S, Boysen HB. (2014) The humanistic burden of hereditary angioedema: Results from the Burden of Illness Study in Europe. In: *Allergy and Asthma Proceedings*. Vol 35. OceanSide Publications Inc.; 2014:47-53. doi:10.2500/aap.2013.34.3685
138. Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. (2014) Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 112(4):371-375. doi:10.1016/j.anai.2013.05.028
139. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. (2019) Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatology*. 19(2):147-151. doi:10.1684/ejd.2008.0603
140. Ware JEJ, Sherbourne CD. (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 30(6):473-483.
141. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. (2016) Estimation of euroqol 5-dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 10:1699-1707. doi:10.2147/PPA.S100383
142. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. (2012) Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 67(10):1289-1298. doi:10.1111/all.12007
143. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, Aabom A, Aberer W, Betschel S, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Bygum A, Csuka D, Farkas H, Gomide M, Grumach A, Leibovich I, Malbran A, Moldovan D, Mihaly E, Obtulowicz K, Perpén C, Peveling-Oberhag A, Porebski G, Chavannes CR, Reshef A, Staubach P, Wiednig M, Caballero T. (2016) Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(3):464-473.e4. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.010
144. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. (2016) The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 71(8):1203-1209. doi:10.1111/all.12900

145. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, López-Serrano C, Cabañas R, Contreras J, Campos Á, Cardona V, Cimbollek S, González-Quevedo T, Guilarte M, de Rojas DHF, Marcos C, Rubio M, Tejedor-Alonso MT, Caballero T. (2012) Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 10. doi:10.1186/1477-7525-10-82
146. Caballero T, Prior N. (2017) Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 37(3):597-616. doi:10.1016/j.iac.2017.04.005
147. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. (2013) Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 68(9):1185-1192. doi:10.1111/all.12209
148. Delamarche C, Berger F, Pouplard A, Emile J. (1988) *An ELISA Technique for the Measurement of Clq in Cerebrospinal Fluid*. Vol 114.
149. Mészáros T, Füst G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Nagy G, Kiss E, Gergely P, Zeher M, Griger Z, Czirják L, Hóbor R, Haris A, Polner K, Varga L. (2010) C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus*. 19(5):634-638. doi:10.1177/0961203309357059
150. Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, Cancian M, Arcolego F, Senter R, Bova M, De Pasquale T, Guarino MD, Lo Pizzo M, Frigerio C, Duca PG, Cicardi M. (2020) Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 8(5):1772-1774. doi:10.1016/j.jaip.2020.01.007
151. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, Craig T, Zhang HY. (2014) Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 112(6):539-544.e1. doi:10.1016/j.anai.2014.03.003
152. Bork K, Ressel N. (2003) Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 29(3):235-238. doi:10.1016/j.transci.2003.08.007
153. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase

- inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 163(10):1229-1235. doi:10.1001/archinte.163.10.1229
154. Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, Visy B, Széplaki G, Csuka D, Füst G, Farkas H, Varga L. (2010) Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 134(3):354-358. doi:10.1016/j.clim.2009.11.002
155. Bors A, Csuka D, Varga L, Farkas H, Tordai A, Füst G, Szilagyi A. (2013) Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 131(6):1708-1711.e3. doi:10.1016/j.jaci.2012.11.015
156. Nagler R, Muska E, Laster Z. (2008) Induced Acute Hereditary Angioedema: A Life-Threatening Condition. *J Oral Maxillofac Surg.* 66(6):1287-1289. doi:10.1016/j.joms.2007.06.653
157. Ho LI, Harn HJ, Lien TC, Hu PY, Wang JH. (1996) Postextubation laryngeal edema in adults risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. *Intensive Care Med.* 22(9):933-936. doi:10.1007/BF02044118
158. Roberts DS, Mahoney EJ, Hutchinson CT, Aliphas A, Grundfast KM. (2008) Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 118(12):2115-2120. doi:10.1097/MLG.0b013e318182f805
159. Barker E, Murison P, Macchiarini P, Jones A, Otto C, Rothkoetter HJ, Haverson K, Bailey M, Birchall M, Stokes C. (2006) Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin Exp Immunol.* 146(3):503-508. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03232.x
160. Rees LE, Ayoub O, Haverson K, Birchall MA, Bailey M. (2003) Differential major histocompatibility complex class II locus expression on human laryngeal epithelium. *Clin Exp Immunol.* 134(3):497-502. doi:10.1111/j.1365-2249.2003.02301.x
161. Jetté ME, Seroogy CM, Thibeault SL. (2017) Laryngeal T regulatory cells in the setting of smoking and reflux. *Laryngoscope.* 127(4):882-887. doi:10.1002/lary.26223

162. Reid A, Ha JF. (2019) Inhalational injury and the larynx: A review. *Burns*. 45(6):1266-1274. doi:10.1016/j.burns.2018.10.025
163. Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Frémeaux-Bacchi V, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Drouet C, Gayet S, Launay D, Martin L, Mekinian A, Leblond V, Fain O. (2016) A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France. *Medicine (Baltimore)*. 95(33):e4363. doi:10.1097/md.00000000000004363
164. Pólai Z, Balla Z, Andrási N, Kóhalmi K V., Temesszentandrás G, Benedek S, Varga L, Farkas H. (2021) A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Intern Med*. 289(4):547-558. doi:10.1111/joim.13182
165. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Tosi M. (2000) Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1-inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 106(6):1147-1154. doi:10.1067/mai.2000.110471
166. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. (2006) Acquired Deficiency of the Inhibitor of the First Complement Component: Presentation, Diagnosis, Course, and Conventional Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 26(4):669-690. doi:10.1016/j.iac.2006.08.002
167. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. (2019) Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: Spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet J Rare Dis*. 14(1):65-. doi:10.1186/s13023-019-1043-3
168. Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, Fain O, Fabien V, Andresen I. (2017) Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (Types I/II): Findings from the icatibant outcome survey. *Clin Exp Immunol*. 188(1):148-153. doi:10.1111/cei.12910
169. Pfaue A, Schuler PJ, Mayer B, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J. (2019) Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 9(6):453-459. doi:10.1080/20009666.2019.1698259
170. Farkas H. (2013) Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother*. 14(5):571-586. doi:10.1517/14656566.2013.778826
171. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, Bygum

- A, Grumach AS, Botha J, Andresen I, Maurer M. (2018) Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 8(1):42.-undefined. doi:10.1186/s13601-018-0229-4
172. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. (2016) Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 55(10):935-942. doi:10.1177/0009922815616886

11 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1 Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

Balla, Z., Zsilinszky, Z., Pólai, Z., Andrási, N., Kőhalmi, K. V., Csuka, D., Varga, L., & Farkas, H. (2021). The Importance of Complement Testing in Acquired Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(2), 947–955.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.052>

IF: 11,022

Balla, Z., Ignácz, B., Varga, L., Kőhalmi, K. V., & Farkas, H. (2021). How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clinical reviews in allergy & immunology*, 61(1), 50–59.

<https://doi.org/10.1007/s12016-021-08850-9>

IF: 10,817

Balla, Z., Andrási, N., Pólai, Z., Visy, B., Czaller, I., Temesszentandrás, G., Csuka, D., Varga, L., Farkas, H. (2021). The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Clinical and Translational Allergy*

DOI: 10.1002/ct2.12083

IF: 5,871

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor:

27,71

11.2 Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

Pólai, Z., **Balla, Z.**, Andrási, N., Kőhalmi, K. V., Temesszentandrás, G., Benedek, S., Varga, L., & Farkas, H. (2021). A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Journal of internal medicine*, 289(4), 547–558. <https://doi.org/10.1111/joim.13182>

IF: 13,068

12 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Doktori disszertációm nem jöhetett volna létre sokak támogatása és segítsége nélkül. Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Farkas Henriette Professzor Asszonynak a rendíthetetlen ösztönzéséért, emberségéért. Lenyűgözött a kimeríthetetlen energiája, kitartása, ötletgazdagsága, kíváncsisága. Nemcsak a hatalmas munkamorálja, de a betegekhez való önzetlen hozzáállása is példaértékű számomra. Sokat tanulhattam tőle a kutatásról, a kritikus gondolkodásról, példaképem marad mind intellektuálisan mind érzelmileg.

Köszönöm Dr. Prohászka Zoltán Professzornak hogy Programvezetőként lehetőséget biztosított számomra, hogy PhD munkámat a Kutatólaboratóriumban végezhessem.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Masszi Tamás Professzor Úrnak, a Belgyógyászati és Hematológiai Intézet vezetőjének, hogy munkámat Klinikáján végezhettem.

Hálás köszönetem Bali Juditnak, az Országos Angioödéma Referencia és Kiválósági Központ asszisztensének, aki évtizedek óta vezeti az Angioödéma Regisztert, segíti a betegeket, istápolja a lelküket. Vele a bonyolultabb rendeléseink is gördülékenyen és jó hangulatban zajlottak.

Külön köszönet a Füst György Komplement Laboratórium vezetőinek, Dr. Varga Liliannak és Dr. Sinkovits Györgynek, és asszisztenseinek Dóczy Andrásnének, Kertész Lászlónénak, Szendrei Éva Zsuzsannának, a Molekuláris Genetika Munkacsoport vezetőjének, Dr. Szilágyi Ágnesnek, akik precíz munkájukkal segítik a betegek mihamarabbi és legpontosabb diagnózisát.

Köszönöm társszerzőimnek, Dr. András Noéminek, Dr. Benedek Szabolcsnak, Dr. Czaller Ibolyának, Dr. Csuka Dorottyanak, Dr. Ignác Bettinának, Dr. Kóhalmi Kinga Viktóriának, Pólai Zsófiának, Dr. Temesszentandrás Györgynek, Dr. Visy Beátának és Dr. Zsilinszky Zsuzsannának az idejüket, az éleslátó és értékes javaslataikat.

Köszönöm valamennyi Kollégámnak a Semmelweis Egyetem Kutatólaboratóriumában az együttműködést és az építő kritikákat. Köszönöm korábbi munkahelyem a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti osztály orvosainak, és ápolóinak, különös tekintettel Dr. Csákó Lászlónak, Dr. Pál Andrásnak és Dr. Móri István

Péternek hogy megtanítottak a fül-orr-gégészeti szakma és hivatás alapjaira, emberi hozzáállásuk és személyük úgy érzem egész orvosi pályámra nagy hatással lesz.

Köszönöm betegeinknek, akik bíznak bennünk és a tudomány érdekében mindig készségesen vállalták a különböző vizsgálatokat.

Köszönöm Briginek, Kingának, Patinak, Zsaninak és Zsófinak a barátságukat, ami erőt adott a mindennapokban.

Végül, de nem utolsósorban végtelenül köszönöm szüleimnek, hogy folyamatosan ösztönöztek, hogy magasabbra törjek. Mindig hálás leszek férjemnek, Ádámnak a szeretetért és a támogatásáért, hogy a nehezebb időkből is ki tudott lendíteni, testvéreimnek Katinkának és Misónak akik humorukkal mindig oldották a feszültségemet.

The Importance of Complement Testing in Acquired Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors



Zsuzsanna Balla, MD^{a,b}, Zsuzsanna Zsilinszky, MD^c, Zsófia Pólai, MSc^{a,b}, Noémi András, MD^{a,b,d}, Kinga Viktória Kóhalmi, MD, PhD^{a,e}, Dorottya Csuka, MSc, PhD^{f,g}, Lilian Varga, PhD^a, and Henriette Farkas, MD, PhD, DSc^a Budapest, Hungary

What is already known about this topic? A specific laboratory test is unavailable for the identification of acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors—its diagnosis is based on exclusion.

What does this article add to our knowledge? Acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors may be diagnosed when complement tests at the discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors exclude C1-inhibitor deficiency—or in cases with a normal C1-inhibitor level and a negative family history.

How does this study impact current management guidelines? The current guidelines recommend complement testing when angioedema keep recurring 6 months after the inhibitor therapy's discontinuation. We recommend that a complement laboratory test should be performed at the same time when the medication is abandoned.

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme inhibitors may cause angioedema. Currently, no laboratory method is available for identifying acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. However, establishing the diagnosis is possible from the medical history and the preexisting angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, as well as by excluding other angioedema types.

OBJECTIVE: To evaluate the results of complement testing in patients experiencing angioedema while taking angiotensin-converting enzyme inhibitors.

METHODS: Between 2005 and 2019, a total of 149 patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors were referred to our Angioedema Center for the diagnostic evaluation of recurrent angioedema episodes. Complement measurement was performed on these patients.

RESULTS: The mean age of the 149 patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors at the onset of the index angioedema episode was 55.8 years. The mean interval between the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the occurrence of the initial symptoms of angioedema was 43 months. The most commonly used angiotensin-converting enzyme inhibitor was perindopril (32.9% of the patients). The initial angioedema episode involved the face in 50.3%, the lips in 40.9%, and the tongue in 33.5% of the patients. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were discontinued in all 149 patients, and at the same time, a complement test was performed. The complement tests confirmed hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in 2 patients and an additional 12 family members. Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency was found in 3 patients.

^aHungarian Angioedema Reference Center, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^bSchool of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^cDepartment of Oto-rhinolaryngology, 'Jahn Ferenc' South-Pest Teaching Hospital, Budapest, Hungary

^d2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^eHospital of the Hospitaller Brothers of Saint John of God, Department of Rheumatology, Budapest, Hungary

^fResearch Laboratory, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^gMTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

This study was supported by the National Research Development and Innovation Office (grant no. K124557).

Conflicts of interest: K. V. Kóhalmi has received honoraria and travel grants from CSL Behring and Shire and has participated in clinical trials of BioCryst, CSL Behring, Pharming, and Shire. D. Csuka has received travel grants from CSL Behring, Shire Human Genetic Therapies Inc, and Viropharma. L. Varga has received travel grants from CSL Behring and Shire Human Genetic Therapies Inc.

H. Farkas has received honoraria and travel grants from CSL Behring, Shire/Takeda, Swedish Orphan Biovitrum, Octapharma, Kalvista, and Pharming; and/or served as a consultant for these companies and has participated in clinical trials/registries for BioCryst, CSL Behring, Pharming, and Shire. The rest of the authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication May 7, 2020; revised manuscript received and accepted for publication August 25, 2020.

Available online September 8, 2020.

Corresponding author: Henriette Farkas, MD, PhD, DSc, Hungarian Angioedema Reference Center, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Szentkirályi St 46, H-1088 Budapest, Hungary. E-mail: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu.

2213-2198

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.052>

Abbreviations used

ACE- Angiotensin-converting enzyme
 ACEI- Angiotensin-converting enzyme inhibitor
 ACEI-AAE- Acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors
 AE- Angioedema
 C1-INH- C1-inhibitor
 C1-INH-AAE- Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency
 C1-INH-AE- Angioedema with C1-inhibitor deficiency
 C1-INH-HAE- Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency
 HAE- Hereditary angioedema
 nC1-INH-HAE- Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor

CONCLUSIONS: Excluding hereditary angioedema and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency is indispensable for establishing the diagnosis of acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. © 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). (J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:947-55)

Key words: Angioedema; Angiotensin-converting enzyme inhibitor; Bradykinin; Hereditary angioedema; C1-inhibitor deficiency; Complement; Diagnosis

INTRODUCTION

Active pharmaceutical ingredients inhibiting the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (ACEIs) are considered first-line therapeutic agents in hypertension, atherothrombotic cardiovascular disease, and heart failure. These medicinal products are important in the secondary prevention after acute myocardial infarction and in diabetic/nondiabetic glomerular nephropathy. Approximately 40 million patients are treated with ACEIs worldwide.¹

ACE catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II on one hand. On the other hand, it has an important role in the inactivation of bradykinin, which exerts its vasodilator effect both in the systemic circulation and in peripheral tissues. Among others, these mechanisms are responsible for the lowering of blood pressure. However, many adverse effects of ACEI therapy are known, including cough most commonly (incidence is 4%-20%), along with dizziness (0.8%-1.7%), gastrointestinal (0.1%-2.9%) and renal dysfunction (0.2%-0.7%), hyperkalemia (0.6%-1.2%), and skin rash (0.4%-1.7%).²⁻⁹ Among white patients treated with ACEIs, the incidence of angioedema (AE) varies in the range of 0.1% to 0.7%, and it is more common in blacks.^{10,11} Although this incidence is low, it means a substantial number of patients owing to the increasing use of ACEIs; moreover, an increase in incidence is expected.¹² ACEI-related acquired AE (ACEI-AAE) affects subcutaneous and submucosal tissues. In the upper airways, it can cause airway obstruction that may lead to asphyxiation, which takes a toll of several hundred lives every year.¹³ ACEI-AAE belongs to the group of bradykinin-mediated acquired angioedemas (Figure 1).¹⁴⁻¹⁸ In human plasma, several enzymes are involved in the breakdown of bradykinin but the ACE is the most important.¹⁹⁻²² The

inhibition of ACE with ACEIs results in an elevated plasma bradykinin level. This nonapeptide from the kinin family binds to the bradykinin B2 receptor to exert its pharmacological actions, such as vasodilation, an increase in the permeability of the vascular wall, and smooth muscle contraction; aggregately, these may lead to angioedema.^{23,24}

Various metabolic, hereditary, and epidemiological factors may increase susceptibility to ACEI-induced AE.^{11,18,25} Although ACEI-AAE is a sovereign entity among bradykinin-mediated AEs, medicinal products with a mode of action involving ACE inhibition may induce and aggravate AE episodes resulting from C1-inhibitor (C1-INH) deficiency (C1-INH-AE).^{26,27} Bradykinin has an important role in the pathophysiology of C1-INH deficiency also. However, in patients with ACEI-AAE, the inhibition of bradykinin breakdown by the ACEIs causes the accumulation of this vasoactive mediator; the latter is the consequence of uncontrolled bradykinin release in patients with C1-INH-AE.

The diagnosis of C1-INH-AE is established by complement testing, whereas no laboratory method is available currently for the identification of ACEI-AAE (Table I). The latter is accomplished by ascertaining the presence of ACEI treatment in the patient's medical history along with a family history negative for AE, as well as by excluding other factors and disorders possibly involved in the occurrence of AE. In everyday practice, therefore, complement testing is not included among the routine methods applied for the diagnostic evaluation of patients with ACEI-AAE.

We studied the incidence of C1-INH deficiency among patients experiencing AE while taking ACEIs, along with the differences in the clinical course of these 2 types of angioedema. Furthermore, we sought an answer to the question of whether it is worthwhile to undertake complement tests at the time ACEI therapy is discontinued.

METHODS**Patients**

Between 2005 and 2019, a total of 3621 patients were referred to the Hungarian Angioedema Reference Center for suspected AE. The clinical data of these patients were analyzed prospectively and according to standardized criteria, using outpatient records and questionnaires developed in-house. The study protocol was approved by the institutional review board of Semmelweis University of Budapest, and informed consent was obtained from the participants in accordance with the Declaration of Helsinki.

Methods

As prescribed by the Hungarian protocol for the diagnostic evaluation of angioedemas, the initial step is to take the family history to ascertain whether AE has occurred in first-degree relatives of the patient. Previous diseases, surgeries, and the clinical characteristics of the AE episodes were also recorded. The latter was undertaken according to the following criteria: the presence/absence of treatment with ACEIs in the history; exploration of other possible triggering factors; time of onset of the initial symptom of AE; type of ACEI; the duration of ACEI treatment; and the occurrence and location of the edematous episodes occurring after the discontinuation of ACEI. A full complement screen was undertaken at the initial visit to exclude various types of C1-INH deficiency.

To quantify antigenic C1-inhibitor levels, an in-house radial immunodiffusion was performed. The concentration of the functional C1-inhibitor was measured with a C1-inhibitor enzyme

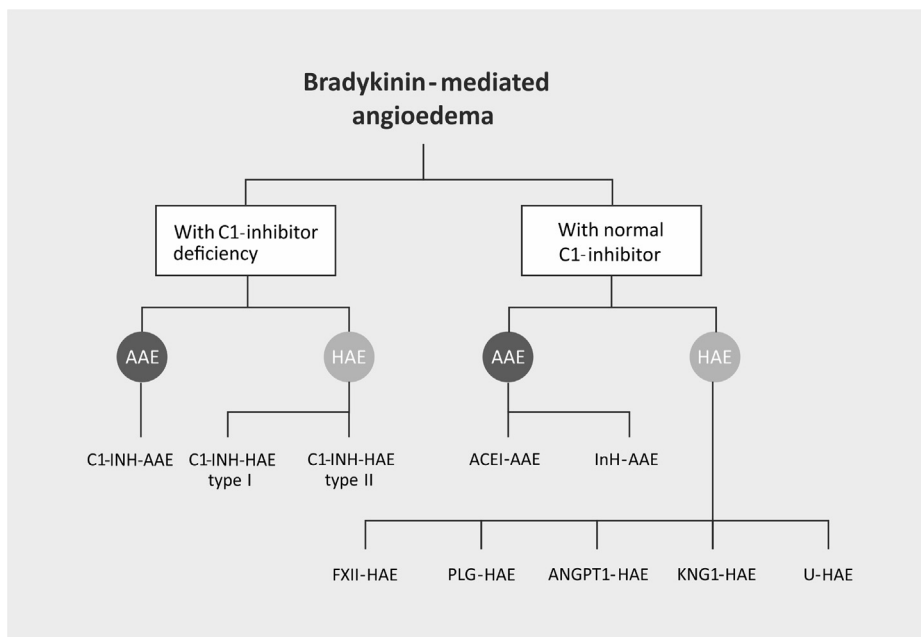


FIGURE 1. The classification of bradykinin-mediated angioedemas. Two main major groups of bradykinin-mediated AEs can be distinguished: those with C1-INH deficiency and the type with normal C1-INH. Both groups include acquired and hereditary forms. Currently, 10 different types can be identified. *ANGPT1-HAE*, Hereditary angioedema with angiotensin 1 gene mutation; *FXII-HAE*, hereditary angioedema with factor XII gene mutation; *InH-AAE*, idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema; *KNG1-HAE*, hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation; *PLG-HAE*, hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; *U-HAE*, hereditary angioedema of unknown origin.

TABLE I. Complement parameters and the genes in which mutations may be detected in various types of angioedema

Types of angioedema	fC1-INH	AgC1-INH	c1q	C4	C3	CH50	Anti-C1-INH antibody	GENETIC DEFECTS
C1-INH-HAE I	↓	↓	N	↓	N	↓	No	<i>SERPING1</i>
C1-INH-HAE II	↓	N/↑	N	↓	N	↓	No	<i>SERPING1</i>
C1-INH-AAE	↓	N/↓	↓	↓	N	↓	No/yes	No
FXII-HAE	N	N	N	N	N	N	No	<i>F12</i>
ANGPT1-HAE	N	N	N	N	N	N	No	<i>ANGPT-1</i>
PLG-HAE	N	N	N	N	N	N	No	<i>PLG</i>
KNG1-HAE	N	N	N	N	N	N	No	<i>KNG1</i>
U-HAE	N	N	N	N	N	N	No	No
ACEI-AAE	N	N	N	N	N	N	No	No
InH-AAE	N	N	N	N	N	N	No	No

AgC1-INH, C1-inhibitor concentration (antigen); *ANGPT1-HAE*, hereditary angioedema with angiotensin 1 gene mutation; *CH50*, total complement activity; *fC1-INH*, C1-inhibitor function; *FXII-HAE*, hereditary angioedema with factor XII gene mutation; *InH-AAE*, idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema; *KNG1-HAE*, hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation; *MGUS*, monoclonal gammopathy of undetermined significance; *N*, normal; *PLG-HAE*, hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; *U-HAE*, hereditary angioedema of unknown origin.

Reduced C1-INH level is characteristic of type I hereditary AE due to C1-INH deficiency, whereas dysfunctional C1-INH is typical of type II. C1-INH-AAE usually occurs in patients with lymphoproliferative disorders, because of enhanced C1-INH consumption. The autoantibodies are produced against C1-INH and MGUS is usually diagnosed in these patients.

immunoassay kit (Quidel, San Diego, Calif). The concentration of C1q and autoantibodies against C1-INH were determined by in-house sandwich ELISA methods.^{28,29}

Total complement activity or total hemolytic activity of the classical pathway was determined with a hemolytic assay. C3 and C4 concentrations were measured by turbidimetry (Cobas Integra 400 analyzer; Roche, Switzerland). If complement testing excluded C1-INH deficiency, but the family history was positive for AE, we performed the molecular genetics analysis of the genes of factor XII

and plasminogen (these tests are available at our center). The clinical data and laboratory parameters of these patients were recorded in the National Angioedema Registry.

RESULTS

Demography, and characteristics of AE attacks

Among our patients with AE, 149 white (58% [n = 86] women and 42% men [n = 63]) were receiving ACEIs during

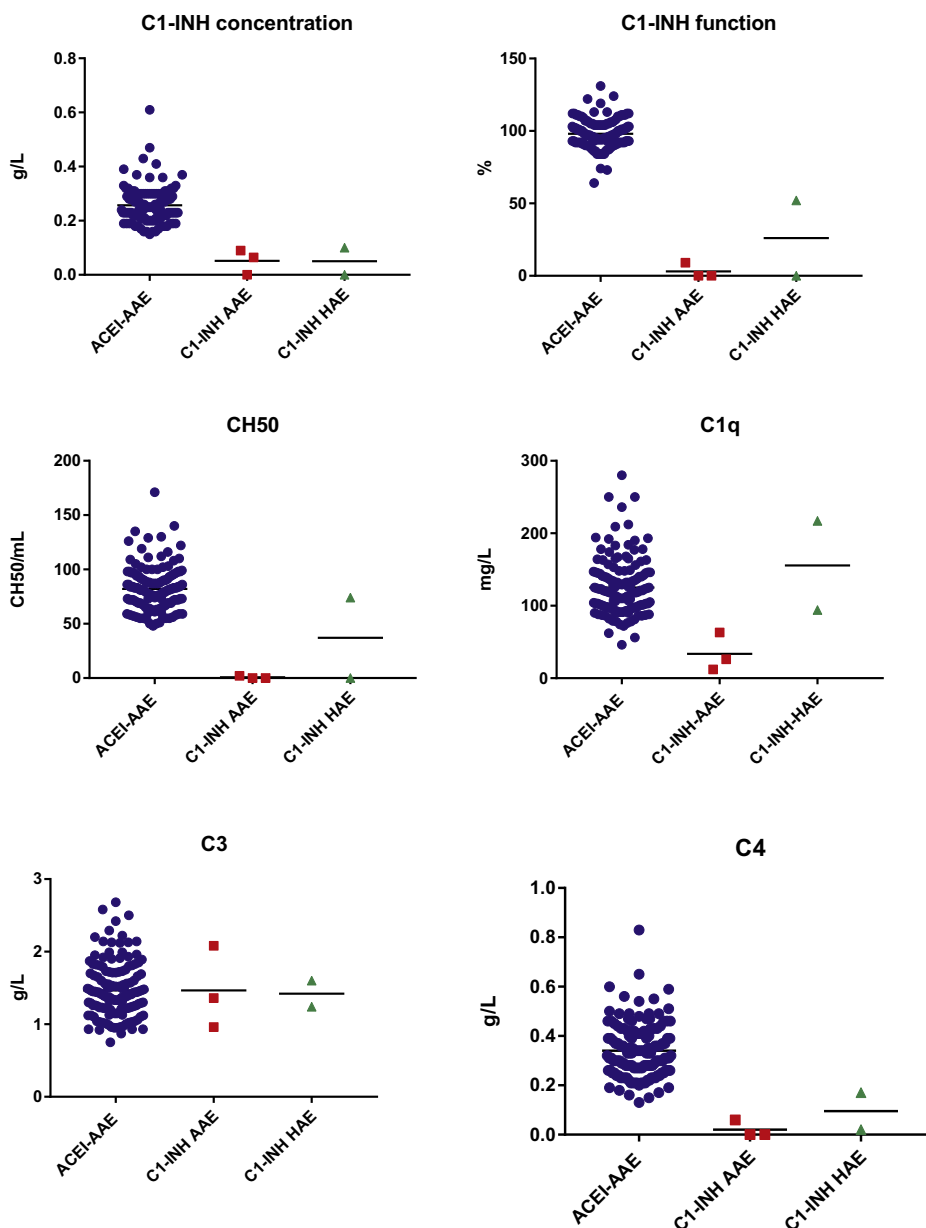


FIGURE 2. The results of the complement testing of the 149 patients taking ACEIs and exhibiting angioedematous symptoms. Complement parameters were normal in 144 patients with ACEI-AAE, whereas their pattern was characteristic of the specific type of C1-INH deficiency in the 5 remaining patients.

the study period; 52% of the patients presenting at our center were still taking ACEIs. In 26%, ACEIs had been replaced with another medicinal product at the primary site of care, before referral to our center, for the exclusion of C1-INH deficiency. In 22% of the patients, although ACEIs were discontinued at the primary site, AE recurred during the subsequent months and hence, these patients were referred to our center for further diagnostic evaluation.

The mean age of the patients taking ACEIs at the time of the onset of symptoms was 55.8 years (median, 57 years; minimum, 16 years; maximum, 87 years). Median latency time between the initiation of ACEI treatment and the occurrence of AE was

30 months (mean, 43 months; range, 0-19.5 years). At their initial presentation at our center, 23 patients recalled experiencing an AE before the start of ACEI treatment; when a recurrence occurred, the episodes became more severe or more common while the patients were taking the ACEI. The initial AE episode occurring during treatment with ACEI involved the face in 50.3%, the lips in 40.9%, and the tongue in 33.5% of the 149 patients (mesopharynx and extremities, 18.8%; neck and larynx, 7.4%; genitals, 4%; torso, 3.4%; abdominal, 2%). In 84 patients (56.3%), the initial symptoms of AE occurred in multiple locations. In 5 (3%) of the 149 patients, the severity of AE involving the upper airways necessitated performing a

TABLE II. The results of the complement tests performed on the 5 patients with C1-INH deficiency

Classical pathway (CH50/mL)	AgC1-INH 0.15-0.3 (g/L)	fC1-INH 70-110 (%)	C4 0.15-0.55 (g/L)	C1q 60-180 (mg/L)	Anti-C1-INH IgG 0-2 (U/mL)	Anti-C1-INH IgA 0-0.6 (U/mL)	Anti-C1-INH IgM 0-12 (U/mL)	Genetic testing	Diagnosis	Underlying disease
Patient no. 1	0	9	0	26	0	0	0	NA	C1-INH-AAE	Non-Hodgkin lymphoma
Patient no. 2	2	0	0.06	12	0	308	6	NA	C1-INH-AAE	Myeloma multiplex
Patient no. 3	0	0	0.09	63	3.2	3.2	15	NA	C1-INH-AAE	MGUS
Patient no. 4	74	52	0.17*	217	0.14	0.02	3.33	SERPING1 c.686-3C>G	C1-INH-HAE	NA
Patient no. 5	0	0	0.02	94	0.09	0.36	0	SERPING1 c.982_982delA	C1-INH-HAE	NA

AgC1-INH, C1-inhibitor concentration (antigen); CH50, total complement activity; fC1-INH, C1-inhibitor function; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; NA, not applicable. The reference ranges and measurement units (in parentheses) are given under the individual complement parameters.

*C4 level was in the reference range at the time of diagnosis and during the subsequent complement measurements as well.

tracheostomy. After the initial evaluation, 60 (40.3%) of the 149 patients still experienced AE attacks of milder severity but in a similar location during the 2-month follow-up at our center.

The medications taken by the patients

The following ACEIs were prescribed: most of the patients, 32.9% (n = 49) took perindopril, 26.2% (n = 39) ramipril, and 25.5% (n = 38) enalapril. In addition, 4.7% (n = 7) were treated with lisinopril, 2.7% (n = 4) with quinapril, 2% (n = 3) with fosinopril, and 2% (n = 3) with trandolapril. Two of the 149 patients (1.3%) were treated with benazepril. Four patients (2.7%) were unable to identify the ACEI at the initial or the follow-up visits, and medical records on their pharmacotherapy were not available.

Complement and genetics tests

Complement tests confirmed C1-INH deficiency in 5 patients. Three of them had acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-AAE) with non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or monoclonal gammopathy of undetermined significance in the background. The other 2 patients had hereditary angioedema (HAE) with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) with a confirmed causative mutation in the *SERPING1* gene. The complement screen was normal in the remaining 144 patients. One patient had a family history positive for AE; the molecular genetics testing of the factor XII and plasminogen gene did not reveal a causative mutation. The results of the complement tests are shown in Figure 2 and in Table II.

Case presentations of patients with C1-INH deficiency (Table II)

Patient 1 (a 62-year-old woman). The medical history of the patient is remarkable for hypertension known for 15 years and treated with enalapril since then. She suffered her initial AE episode at the age of 62 years: colicky abdominal pain, vomiting, and urge to defecate occurred after she had been taking the ACEI for 172 months. Subsequently, these symptoms recurred at 2- to 4-week intervals, accompanied by edema of the upper arm (shoulder) on 1 occasion, and by foot edema on 3 occasions. Computed tomography imaging performed during the abdominal attacks depicted free peritoneal fluid on multiple occasions. Upon presentation at our center, ACEI treatment was discontinued and complement testing performed, which confirmed C1-INH-AAE. The diagnostic evaluation identified non-Hodgkin lymphoma in the background of C1-INH-AAE.

Note: During the 2 months after the discontinuation of the ACEI and complement testing, this patient experienced mild, self-limited, subcutaneous edema of the shoulder and the thigh on 2 occasions, with no subsequent recurrences.

Patient 2 (a 59-year-old man). The patient is known to have had hypertension for 4 years, treated with perindopril since 3 years ago. After taking the ACEI for 36 months, his first AE episode occurred on his right hand and foot as well as on his face, at the age of 59 years. Despite treatment with methylprednisolone and antihistamines, the resolution of symptoms took several days. His perindopril-containing antihypertensive was replaced with another one containing amlodipine. Subsequently, he remained symptom-free for 7 months, before edema of the hands recurred, followed by the edematous swelling of the tongue and

severe edema of the neck. Notwithstanding conventional treatment (antihistamines, methylprednisolone, and epinephrine), a tracheostomy was required because of the progression of edema. On day 3 after decannulation, dyspnea recurred; laryngeal edema was ascertained. His response to conventional treatment was again unsatisfactory and hence, the tracheostomy tube was reinserted. He was referred to our center for further diagnosis. Complement testing confirmed C1-INH-AAE. Further diagnostic evaluation revealed IgM kappa multiple myeloma as the underlying disease.

Note: Following the discontinuation of the ACEI, edema recurred only 7 months later. However, this episode was unresponsive to conventional treatment and it was severe enough to require tracheostomy.

Patient 3 (a 74-year-old man). Important features of the medical history include hypertension known and treated with perindopril for 3 years. The symptoms of AE first occurred on the patient's extremities, at the age of 71 years, 12 months after the initiation of ACEI therapy. While taking perindopril, he experienced colicky abdominal pain, as well as facial, labial, and laryngeal edema on multiple occasions. These AE episodes took 2 to 3 days to resolve—both without drug treatment and with conventional therapy. Because AE kept recurring several times at the said locations 1 month after the discontinuation of perindopril also, he was referred to our center. The diagnostic evaluation confirmed C1-INH-AAE. He was enrolled in follow-up care for monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Note: Two months later after the diagnosis C1-INH-AAE, an AE episode involving the face occurred and required the administration of plasma-derived C1-INH (pdC1-INH) concentrate.

Patient 4 (a 48-year-old woman). The initial episode of AE occurred at the age of 29 years, in the form of facial edema that had developed after a periodontal infection. She was symptom-free for the subsequent 19 years. Then, she experienced labial edema after she had been taking perindopril for 37 months. Treatment with methylprednisolone and antihistamines had only a marginal effect. Complete regression of the swelling had taken 4 days and hence, she was referred to our center. The ACEI was discontinued and a complement screen performed; the latter confirmed C1-INH-HAE type I. Family screening confirmed hereditary C1-INH deficiency in a further 12 relatives.

Note: She has not experienced AE symptoms during the 9 months of follow-up since the discontinuation of the ACEI and the diagnosis of C1-INH-HAE.

Patient 5 (a 48-year-old man). AE first occurred at the age of 12 years as swelling of the lips. The AE episodes occurred at varying frequency and involved the extremities, the face and lips, the torso, the neck, the genitals, the lumbar region, the larynx, and the abdominal region during ACEI therapy. He was hospitalized on 1 occasion for edema progressing to laryngeal involvement. His symptoms persisted for more than 3 days despite conventional therapy. The diagnostic evaluation at our center established C1-INH-HAE type I. Pedigree analysis did not identify any family members with hereditary C1-INH deficiency.

Note: AE first occurred in childhood. Subsequently, he was symptom-free for decades but AE recurred during ACEI therapy.

The data of these 5 patients and their diagnosed relatives were recorded in the Hungarian HAE/AAE Registry. They were enrolled in follow-up care, received information on the nature of the disease and on its management, and were supplied with the appropriate medication (with recombinant or plasma-derived C1-inhibitor concentrate, icatibant). All of them are monitored regularly.

DISCUSSION

In this study, C1-INH-AAE was diagnosed in 3 patients (no. 1, 2, and 3) and C1-INH-HAE in 2 patients (no. 4 and 5) among the 149 subjects who had sustained AE attacks while taking ACEIs. One (no. 4) of the 5 patients with C1-INH deficiency recalled the occurrence of an AE episode in his family, whereas the family history of the remaining 4 patients (including no. 5) was negative for AE. It is known that the family history is positive in only 75% of patients with C1-INH-HAE, and the disease is the result of a *de novo* mutation in the remaining 25%.³⁰ In the 3 patients diagnosed with C1-INH-AAE, a hematological disorder was identified as the underlying disease.

Two (no. 1 and 2) of the 5 patients with C1-INH deficiency have never experienced AE before taking an ACEI, and both patients had been taking an ACEI before an episode of AE occurred—possibly simultaneously with the onset of their underlying hematological disease.

The other 3 patients (no. 3, 4, and 5) recalled the occasional occurrence of mild AE during their youth—that is, before taking an ACEI. They had not sought medical help for these episodes, which were followed by a several-year-long symptom-free period. In general, clinical symptoms first occurred at an age of more than 40 years in C1-INH-AAE, and less than 20 years in C1-INH-HAE.³¹

During treatment with ACEIs, all 3 patients (no. 3, 4, and 5) had recurrent episodes, which were more common and more severe than were those experienced earlier (before taking an ACEI). This suggests that treatment with ACEI is an important triggering factor in AE due to C1-INH deficiency.³²

In our patients with ACEI-AAE, edema involved the face and the tongue most commonly, whereas in patients taking an ACEI and diagnosed with C1-INH deficiency, it occurred most commonly on the extremities, the torso, or in the abdomen. This distribution of edema locations is in agreement with the well-known data from the literature.^{33,34}

Of the 149 ACEI-treated patients with AE symptoms, 5 (3%) required tracheostomy. In their study published in 2019, Pfaue et al³⁵ reported that emergency intubation and/or tracheostomy was necessary 9 times more often in ACEI-induced angioedema than in AE of other etiology.

Because a specific laboratory test for the identification of ACEI-AAE is not available, this diagnosis can be established only after the exclusion of all other possible causes amenable to detection by laboratory methods, including acquired or hereditary C1-INH deficiency and hereditary AE with normal C1-INH function (n-C1-INH-HAE). The clinical manifestations of these disorders are similar, and the AE related to their occurrence does not respond to conventional therapy. Furthermore, treatment with ACEIs may increase the severity and frequency of AE

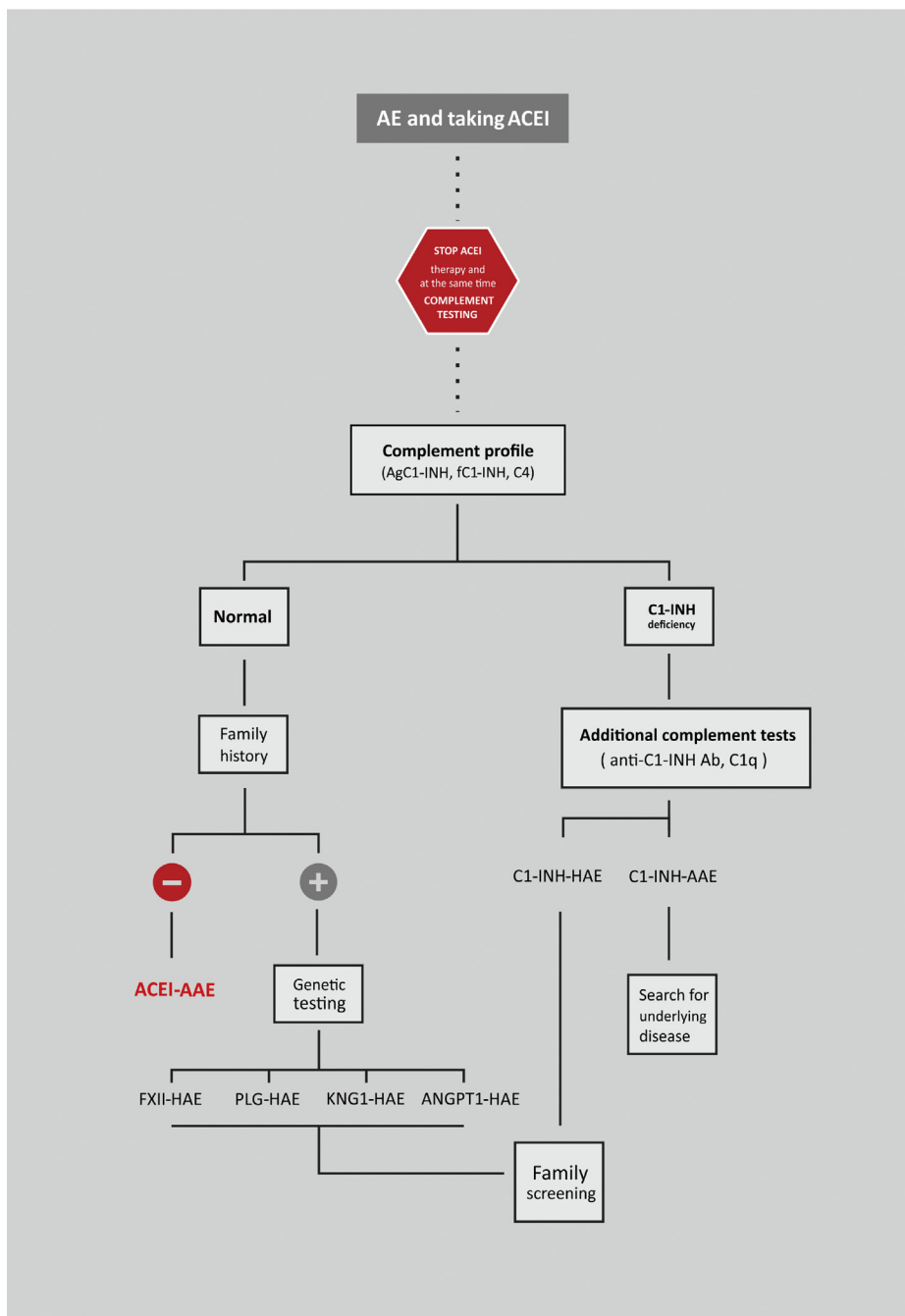


FIGURE 3. The algorithm for the diagnostic evaluation of patients taking ACEIs and exhibiting AE symptoms. Complement profile is undertaken concomitantly with the discontinuation of ACEI therapy to confirm or exclude C1-INH deficiency. When C1-INH deficiency is thus confirmed, additional complement tests are helpful in distinguishing between the hereditary and the acquired forms. The diagnosis of ACEI-AAE may be established when the complement pattern is normal and the family history is negative for AE. *AgC1-INH*, C1-inhibitor concentration (antigen); *ANGPT1-HAE*, hereditary angioedema with angiotensin 1 gene mutation; *anti-C1-INH Ab*, autoantibodies against C1-inhibitor; *fC1 INH*, C1-inhibitor function; *FXII-HAE*, hereditary angioedema with factor XII gene mutation; *KNG1-HAE*, hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation; *PLG-HAE*, hereditary angioedema with plasminogen gene mutation.

attacks, and may trigger the onset of AE symptoms in C1-INH-deficient patients or patients with nC1-INH-HAE.^{14,26}

The current EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guidelines recommend complement testing when AE episodes keep recurring 6 months after the discontinuation of ACEI therapy.³⁶

The reason for the persistence of angioedema after ACEI withdrawal is not clear. According to the protocol of our center, ACEI therapy is discontinued at the initial visit. Complement testing is undertaken on this occasion because this has been justified by our observations and the findings of this case study.

Considering patient 1, AE episodes recurred for 2 months after the discontinuation of ACEI therapy and she became symptom-free subsequently. However, if we had followed the international protocol, the diagnosis of C1-INH-AE—as well as that of the underlying hematological disorder—might have been delayed for a long time.

Patient 2 had been free of symptoms for 6 months after the discontinuation of ACEI therapy, but AE recurred 1 month later in such a serious form that tracheostomy was inevitable. This procedure could have been avoided if a complement screen would have been performed simultaneously with the discontinuation of the ACEI. When C1-INH-AE was diagnosed and he was supplied with plasma-derived C1-inhibitor concentrate, decannulation could be performed safely. Looking at the cost/benefit aspect of this case, the cumulative expenditure on surgical intervention, additional care (lost work productivity and psychological guidance of the patient), and rehabilitation was several times higher than the aggregate cost of performing the total complement screen assay on all 149 subjects of this study.

As regards patient 3, severe facial AE occurred 2 months after the discontinuation of the ACEI and resolved promptly following adequate treatment (plasma-derived C1-inhibitor concentrate).

Between 2005 and 2019, altogether 12 patients have been diagnosed with C1-INH-AE in our center, and AE was triggered by ACEIs in 3 of them.

In the 2 patients with C1-INH-HAE, AE did not recur during the 6 months after the discontinuation of the ACEI. Although recurrence can occur anytime in the future, thanks to early diagnosis, these patients have at hand a medicinal product appropriate for the elimination of the AE attack.

Similarly, early diagnosis made it possible to identify 12 patients with hereditary C1-INH deficiency through family screening. Thus, altogether 17 patients with C1-INH deficiency were identified during the diagnostic evaluation of 149 patients taking ACEIs. Without performing complement tests, these C1-INH-deficient patients could have been classified—erroneously—as having ACEI-AAE.

Both in C1-INH-HAE and C1-INH-AE, belated diagnosis and inadequate therapy may result in a life-threatening condition and cause a considerable disease burden, as well as generate surplus costs borne by the health care system.

Supposing that the AE symptoms experienced by the patient occur because of ACEI therapy, we should follow the protocol for the diagnostic evaluation of any other patient with suspected, bradykinin-mediated AE, which presents with similar symptoms. In patients taking ACEIs and exhibiting angioedematous symptoms, the initial step of the diagnostic evaluation is to exclude C1-INH deficiency. This requires determining the C1-INH antigenic level, the C1-INH functional activity, and the C4 level. When C1-INH deficiency is thus confirmed, measuring the levels of C1q and of anti-C1-INH IgG/IgM/IgA antibodies is helpful in distinguishing between the hereditary and the acquired forms of C1-INH deficiency. Our center is equipped to undertake full complement profiling—we prefer performing the latter because it affords early and accurate diagnosis, as well as lessens the burden on the patients (by reducing the number of blood samplings and ambulatory visits).

The clinical significance of total complement screen testing is that the results of the tests can be adequately interpreted in consideration of the pattern of the complement parameters

(Table I). This is exemplified by the case of patient 4, whose C4 level was in the normal range both at the time of diagnosis and during the subsequent complement tests; however, the complement pattern led to the diagnosis of C1-INH-HAE, which was also confirmed by the genetic tests (Table II). Furthermore, evaluating the pattern makes the differential diagnosis of the various types of C1-INH deficiency possible as early as during initial testing, and opens the way for further diagnostic evaluation—that is, family screening in case of HAE, and the identification of the underlying disease in case of C1-INH-AE. If C1-INH deficiency has been excluded by complement studies but the family history is positive, genetic testing is recommended to identify the different types of nC1-INH-HAE. Subsequently, however, a pedigree analysis should also be performed (Figure 3). Patients diagnosed with C1-INH-HAE, C1-INH-AE, or nC1-INH-HAE should be enrolled in follow-up care and supplied with appropriate medication.

The population of patients taking ACEIs and exhibiting AE symptoms may include individuals with orphan diseases, namely, hereditary or acquired C1-INH deficiency or nC1-INH-HAE. In these patients, the symptoms occurring may be identical to those caused by ACEI-AAE, and ACEI therapy may induce AE episodes. Performing a complement screen and genetic testing may establish the diagnosis of these disorders; however, a laboratory method appropriate for identifying ACEI-AAE is not available in clinical practice. Therefore, the diagnosis of ACEI-AAE is based on excluding other possible diseases.

It is well known that the diagnosis of these rare disorders may be delayed for years or decades. This might entail fatal consequences and cause a substantial disease burden (such as the disruption of the educational curriculum or the early working career, a significant impact on the quality of life and social functioning, etc).^{37,38}

An early and accurate diagnosis can help to avoid life-threatening complications and unnecessary surgical interventions, as well as may aid the recognition of underlying hemato-oncological disorders.

CONCLUSIONS

Excluding hereditary angioedema and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency is indispensable for establishing the diagnosis of acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. The diagnostic algorithm adopted by our center is worth considering and introducing into clinical practice.

REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
- Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril: a controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:265-70.
- Israïli ZH, Dallas Hall W, Emory F. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
- Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB, Kohn RM, et al. Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1996;131:350-5.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

6. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30.
7. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Francis Cook E, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10:499-509.
8. Amir O, Hassan Y, Sarriff A, Awaisu A, Abd Aziz N, Ismail O. Incidence of risk factors for developing hyperkalemia when using ACE inhibitors in cardiovascular diseases. *Pharm World Sci* 2009;31:387-93.
9. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e156-66.
10. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;51:1624-30.
11. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
12. Holm JP, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-oedema. *Dan Med J* 2012;59:A4449.
13. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000;356:608-9.
14. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:571-86.
15. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73:442-50.
16. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009-17.
17. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019;74:2479-81.
18. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
19. Blais C, Marc-Aurèle BJ, Simmons WH, Loute G, Thibault P, Skidgel RA, et al. Des-Arg 9-bradykinin metabolism in patients who presented hypersensitivity reactions during hemodialysis: role of serum ACE and aminopeptidase P. *Peptides* 1999;20:421-30.
20. Sigler C, Annis K, Cooper K, Haber H, van Decarr S. Examination of baseline levels of carboxypeptidase N and complement components as potential predictors of angioedema associated with the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Arch Dermatol* 1997;133:972-5.
21. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-9.
22. Marceau F, Bachelard H, Bouthillier J, Fortin JP, Morissette G, Bawolak MT, et al. Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol* 2020;82:106305.
23. Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Therapeut* 1992;56:131-90.
24. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311-7.
25. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *Br Med J* 2006;332:1177-81.
26. Agostoni A, Cicardi M. Contraindications to the use of ACE inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med* 1991;90:278.
27. Perza M, Koczirka S, Nomura JT. C1 esterase inhibitor for ACE-inhibitor angioedema: a case series and literature review. *J Emerg Med* 2020;58:e121-7.
28. Delamarche C, Berger F, Pouplard A, Emile J. An ELISA technique for the measurement of Clq in cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods* 1988;114:101-6.
29. Mészáros T, Füst G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Nagy G, et al. C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus* 2010;19:634-8.
30. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Tosi M. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
31. 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.
32. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:65.
33. Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the icatibant outcome survey. *Clin Exp Immunol* 2017;188:148-53.
34. 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.
35. Pfaue A, Schuler PJ, Mayer B, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J. Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *J Community Hospital Intern Med Perspect* 2019;9:453-9.
36. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414.
37. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Translational Allergy* 2018;8:42.
38. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr* 2016;55:935-42.



How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients?

Zsuzsanna Balla^{1,2} · Bettina Ignácz³ · Lilian Varga¹ · Kinga Viktória Kóhalmi^{4,5,6} · Henriette Farkas¹

Accepted: 5 February 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) is an angioedema (AE)-specific validated questionnaire, which surveys the quality of life of diagnosed patients. The questionnaire has been used in multiple clinical trials. Our aim was to investigate how the questionnaire can assist physicians in the everyday practice of following up and managing C1-inhibitor deficiency patients. In a prospective trial conducted in our center between 2016 and 2018, 125 hereditary angioedema and 10 diagnosed with acquired angioedema completed an AE-QoL during their annual follow-up visit. Laboratory indices (i.e., complement levels) were obtained for each patient. Statistical analysis comparing clinical data with QoL parameters was performed. Results of the analysis show that AE-QoL total score and number of AE attacks per year correlated well ($r=0.47$; $p<0.0001$). Women reached higher AE-QoL total score values than men, over a 3-year period ($p=0.0014$). The highest AE-QoL total scores were reached by the 41–60-year age group; we obtained a similar result, when analyzing the four domains. No correlation was found between the AE-QoL total score and complement parameters. Patients with a negative correlation between AE-QoL total score and number of AE attacks had a positive correlation with psychologic attributes like fatigue/mood and fears/shame domains. Patients that acquired HAE showed a significant correlation between the annual number of AE attacks and the AE-QoL total scores ($r=0.46$; $p<0.0001$). The study establishes the use of AE-QoL as a clinical tool for follow-up which can help in the complex assessment of both hereditary and acquired HAE patients, and help to develop better therapeutic strategies.

Keywords Acquired angioedema · Questionnaire · C1-inhibitor deficiency · Complement · Hereditary angioedema · Quality of life

Kinga Viktória Kóhalmi and Henriette Farkas contributed equally to this work.

✉ Henriette Farkas
farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu

¹ Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

² School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary

³ Department of Laboratory Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴ Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁵ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁶ Department of Rheumatology, Hospital of the Hospitaller Brothers of Saint John of God, Budapest, Hungary

Abbreviations

AAS	Angioedema Activity Score
AE	Angioedema
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
BK	Bradykinin
C1q, C3, C4	Complement system components
C1-INH	C1 inhibitor
nC1-INH-HAE	Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor deficiency
C1-INH-AAE	Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency
C1-INH-HAE	Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency
CH50	Total complement activity
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HACRE	Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence
HAE-QoL	Hereditary angioedema Quality of Life

HR-QoL	Health-related quality of life
SF-36	Short Form 36 Health Survey
QoL	Quality of Life

Introduction

Angioedema (AE) with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-AE) belongs to the group of bradykinin (BK)-mediated AEs. These AEs are rare, potentially life-threatening, and characterized by recurrent angioedema episodes [1, 2]. They can be further divided into hereditary and acquired AEs. Hereditary AE with C1-INH deficiency (C1-INH-HAE) is caused by mutations in the *SERPING1* gene, with an autosomal dominant inheritance pattern [3, 4].

Acquired AE with C1-INH deficiency (C1-INH-AAE) is mostly developed due to an underlying disease (mostly lymphomas) where a consumption of the C1-INH protein and/or formation of anti-C1-INH autoantibodies cause decreased C1-INH quantity and function [5]. Clinical manifestations of C1-INH-AE might be easily misdiagnosed, resulting in a diagnosis delay of years, or even decades [6, 7].

Recurrent AE attacks are non-pruritic and non-pitting swelling of the subcutaneous and/or submucosal tissues [8]. The subcutaneous edemas typically occur on the face, neck, extremities, trunk, or genitalia. A non-pruritic, red, map-like, highly characteristic seriginous rash (erythema marginatum) can occur as a prodromal symptom [7]. Gastrointestinal AE attacks showing clinical symptoms similar to acute abdomen often result in unnecessary surgical interventions [9]. Moreover, the delay of diagnosis can have fatal consequences; if the patient develops laryngeal edema, which causes the obstruction of the upper airways the use of conventional treatments (e.g., antihistamines, corticosteroids, adrenaline), suffocation may ensue, unless a specific therapy is used [10–12].

The health-related quality of life (HR-QoL) of C1-INH-HAE patients is significantly impacted by the fact that the severity and frequency of AE attacks are unpredictable and shows intra- and inter-individual differences [13]. Depending on the extent and localization, AEs can be painful and therefore influence the physical and mental health of the patient. AE attacks restrict patients in performing their everyday routine, and patients may miss work or school unexpectedly and frequently; AEs negatively affect working effectivity, learning, social life, and relationships. Patients suffering from recurrent AEs are often stigmatized as unreliable employees; moreover, patients are continuously under stress from the possibility of the reoccurrence of new attacks and C1-INH-HAE patients develop depression and anxiety more frequently [14, 15]. Therefore, it can be concluded that AE has an important effect on the HR-QoL, which should be considered when

evaluating the general burden of the disease when developing a treatment strategy. Several generic questionnaires are available to assess HR-QoL. Previously, general and specific dermatological questionnaires were used to measure the QoL of C1-INH-HAE patients, such as the most often used Short Form 12, Short Form 36 Health Survey, EuroQol 5, or the Dermatology Life Quality Index. The advantage of these questionnaires is that they are useful for different diseases. Notwithstanding, generic questionnaires also have limitations, since their specificity and sensitivity for a specific diseases are low. The disease-specific questionnaire is required to compare different therapeutic results of certain diseases. Indeed, several HAE-specific HR-QoL questionnaires have been developed to measure the health status of C1-INH-HAE patients. As of today, 3 questionnaires are available that are specific to angioedema [16, 17].

The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) consists of 17 items, divided into 4 domains: functioning, fatigue/mood, fears/shame, and food. These domains are defined for the 4 weeks preceding the time of filling of the questionnaires. The instrument development involved patients with different types of AE (chronic spontaneous urticaria, C1-INH-HAE, idiopathic AE), allowing to compare different types of angioedema. These questionnaires have been widely used in clinical trials and practice since its development [18, 19]. In 2016, Weller et al. proved a correlation between the AE-QoL total score and number of AE attacks occurring 4 weeks preceding the completion of the questionnaire. A change of six points out of the AE-QoL total score was regarded as a significant change for the patient [20]. The Hereditary Angioedema Quality of Life (HAE-QoL) questionnaire proposed by Prior and Caballero et al. is the first disease-specific questionnaire, adopted for HAE with C1-INH deficiency (C1-INH-HAE) [21, 22].

Additionally, the Angioedema Activity Score (AAS) is the first instrument to measure disease activity. It is a symptom-specific, subjective questionnaire, developed for the clinical follow-up of AEs. This questionnaire was validated and can apply for all the recurrent AEs, including C1-INH-HAE. Using it in parallel with the Urticaria Activity Score (UAS), it is useful for surveying chronic spontaneous urticaria patients with angioedema symptoms [23].

The primary purpose of our research was to use the AE-QoL in the assessment of the HR-QoL of patients with C1-INH deficiency and diagnosis of either hereditary or acquired angioedema. We sought to compare the HR-QoL data with clinical data distinctive for the disease, including complement laboratory parameters recognized as biomarkers of disease activity. In 2011, our team demonstrated that the severity of the disease can be predicted by the level of functional C1-INH and C1rC1sC1-INH complex [24]. Since the severity of the disease is well shown by the AE-QoL total

score, we wanted to observe if there is a correlation between the AE-QoL total score and the complement parameters.

Methods

Patients

Altogether, out of 197 C1-INH-HAE patients treated in HACRE, 125 adult patients participated in the study, which consisted 72 women (aged 18–86, median 41.5 years) and 53 men (aged 18–76, median 43 years). In 2018, 10 C1-INH-AAE patients were also enrolled in the study. The study protocol was approved by the institutional review board of Semmelweis University of Budapest, and informed consent was obtained from the participants in accordance with the Declaration of Helsinki.

Data Collection

C1-INH deficiency patients treated in the Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence (HACRE) had a follow-up visit at least once a year, at which we recorded the number of AE attacks that occurred in the past year; the body location of the AE attack, based on the data recorded in patient diaries; discharge reports; and other medical records. In addition, complement levels were determined from blood samples (total classic complement cascade, C3, C4, C1-INH concentration level, and C1-INH functional activity). Data of AE symptoms and complement parameters were recorded in the National Angioedema Register. C1-INH-HAE patients who participated in the prospective trial conducted in 2016–2018 have completed the AE-QoL questionnaire at their annual follow-up visit. For C1-INH-AAE patients, the questionnaire was introduced in 2018; due to this, their data is only available for that year.

Structure of the AE-QoL Questionnaires

The following answers could be given to the questions within each domain, which were scored from 1 to 5: 1 = never, 2 = rarely, 3 = sometimes, 4 = often, 5 = very often [20].

For the evaluation of the questionnaire, the total score was measured based on 17 questions, and the domains were evaluated separately. The Functioning domain contains 4, the Fatigue/Mood domain contains 5, the Fears/Shame domain contains 6, and the Food domain contains 2 questions. The AE-QoL domain scores and total scores were counted with the following formula: (total score of a domain – the number of questions in that domain) / (maximum score of the domain – the minimum score of that domain) × 100. The AE-QoL domain

scores corresponded with the average of items found in one domain. The scores were given in percentages. Thus, both the domain scores, both the total score were between 0 and 100. A higher score means worse, while a lower score means better QoL [18].

After evaluating the questionnaire, the results were compared with the gender, age, number of annual AE attacks and its localization, and complement laboratory parameters.

Statistical Analysis

After the evaluation of the AE-QoLs, a statistical analysis was performed with GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Differences between the results of the AE-QoL total and domains scores per year were measured with a paired *t*-test. Mann-Whitney assay was used to evaluate the difference between the different groups (gender, age), Spearman correlation was used to evaluate the correlation between AE-QoL total score and the number of AE attacks per year, localization, and complement levels. Only $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results

C1-INH-HAE Patients

A total of 125 C1-INH-HAE adult patients (53 men, 72 women, average age 42 years range 18–86 years) enrolled in the study and completed the AE-QoL questionnaire in at least one of the study years. Sixty-one patients completed the questionnaires all 3 successive years, 39 patients completed 2 successive years, and 1 year's data is available from 25 patients.

Evaluation of the AE-QoL Total Score

The median AE-QoL total score (25th and 75th percentiles) in 3 years (2016–2018) is 20.6 (5.9; 36.8). This value for 2016 was 20.6 (2.9; 33.8), for 2017 22.1 (6.6; 36.8), and 18.4 for 2018 (5.9; 38.6). Statistically, there was no significant difference between AE-QoL total scores of the observation years, and no outlier was observed. When evaluating the data of 61 patients who completed the questionnaires in 3 successive years, no statistical difference was found (Table 1).

Distribution of the AE-QoL Total Score Based on Gender The AE-QoL total score of women and men were compared for every year. In 2017, there were a significant difference ($p = 0.0039$) between the two groups, namely, women had

Table 1 Three-year breakdown of AE-QoL total scores

	2016–2018	2016	2017	2018
AE-QoL total score	20.6 (5.9–36.8) (<i>n</i> =286)	20.6 (2.9–33.8) (<i>n</i> =95)	22.1 (6.6–36.8) (<i>n</i> =97)	18.4 (5.9–38.6) (<i>n</i> =94)
Distribution of AE-QoL total score based on gender				
Women	26.5 (7.4–41.2) (<i>n</i> =165)	23.5 (3.3–36.4) (<i>n</i> =56)	28.7 (11–41.2) (<i>n</i> =54)	23.5 (7.4–44.1) (<i>n</i> =55)
Men	13.2 (2.9–28.7) (<i>n</i> =121)	17.7 (2.9–30.9) (<i>n</i> =39)	13.2 (4.4–26.5) (<i>n</i> =43)	11.8 (2.9–26.5) (<i>n</i> =39)
Distribution of AE-QoL total score based on age groups				
18–40 years	12.5 (0; 37.5) (<i>n</i> =141)	20.6 (8.1; 33.8) (<i>n</i> =50)	20.6 (8.8; 38.2) (<i>n</i> =47)	17.7 (6.3; 40.1) (<i>n</i> =44)
41–60 years	23.5 (5.9; 38.2) (<i>n</i> =105)	27.9 (2.9; 38.2) (<i>n</i> =31)	23.5 (6.6; 35.3) (<i>n</i> =37)	19.1 (6.6; 40.4) (<i>n</i> =37)
Over 60 years	11.9 (0; 27.9) (<i>n</i> =40)	8.8 (0; 19.1) (<i>n</i> =14)	22.1 (0.7; 28.7) (<i>n</i> =13)	14.7 (0.7; 27.9) (<i>n</i> =13)
Distribution of AE-QoL total scores based on age groups and gender				
Women (18–40)	27.9 (8.1; 45.6) (<i>n</i> =85)	25 (5.5; 45.6) (<i>n</i> =32)	33.8 (7.4; 50) (<i>n</i> =27)	28.7 (8.1; 44.9) (<i>n</i> =26)
Women (41–60)	27.9 (11.8; 41.5) (<i>n</i> =54)	27.9 (5.9; 35.3) (<i>n</i> =15)	30.9 (14; 46.3) (<i>n</i> =18)	27.9 (9.6; 46.3) (<i>n</i> =21)
Women (60<)	15.4 (0; 27.9) (<i>n</i> =26)	8.8 (0; 22.1) (<i>n</i> =9)	22.1 (0; 27.9) (<i>n</i> =9)	15.4 (0; 27.2) (<i>n</i> =8)
Men (18–40)	11.8 (7.2; 20.6) (<i>n</i> =56)	13.2 (8.1; 22.8) (<i>n</i> =18)	12.5 (8.; 20.2) (<i>n</i> =20)	11 (5.5; 25) (<i>n</i> =18)
Men (41–60)	17.7 (0; 38.2) (<i>n</i> =51)	27.2 (0.7; 40.4) (<i>n</i> =16)	16.2 (1.5–32.4) (<i>n</i> =19)	15.4 (0; 37.5) (<i>n</i> =16)
Men (60<)	7.4 (1.5; 30.5) (<i>n</i> =14)	10.3 (0; 23.5) (<i>n</i> =5)	16.9 (2.2; 47.1) (<i>n</i> =4)	2.9 (1.5; 34.6) (<i>n</i> =5)

Distribution of AE-QoL total scores per year; based on gender, age groups and age groups in genders. The first number is the median, and numbers in brackets are the 25th and 75th percentile values, respectively

AE-QoL Angioedema Quality of Life Questionnaire

a higher score. This tendency was present in the other two years as well (Table 1).

Distribution of AE-QoL Total Scores Based on Age Groups Next, the population was divided based on age groups: the 1st group included patients aged 18–40 years, the 2nd group consisted of patients between 41 and 60 years, and the 3rd group consisted of patients over 60 years of age. The second group received the highest AE-QoL score. Significant differences were found between the AE-QoL total scores of the 1st and 3rd and the 2nd and 3rd age groups ($p = 0.0104$, $p = 0.0035$), respectively). This tendency can be also observed in the annual breakdown (Table 1).

Distribution of AE-QoL Total Scores Based on Age Groups and Gender Age groups were broken down by gender and age in the following method: we compared the different age groups, divided by gender for each year, and also compared the women and men in the same age group in a certain year.

Women compared with men reached a higher score in every age group (except in 2016 in the group over the age of 60); in 2017, there was a significant difference between two age groups (in the group of 18–40 $p = 0.0330$; in the group of 41–60 $p = 0.0466$), and this tendency was observed for all the other years. Women

over 60 reached a significantly lower total AE-QoL score than women in the first and the second age group; this tendency was not observed in men (Table 1).

Evaluating Four AE-QoL Domains

Annual changes of the four domains (Function, Fatigue/Mood, Fears/Shame, Food) were also evaluated, but no difference was found over the years. The highest score was reached in the Function and Fatigue/Mood domains (Table 2).

Distribution of Domains Based on Gender The scores of different questionnaire domains over the 3 years of the study were evaluated separately based on gender. Women reached a significantly higher score than men in the Function, Fears/Shame, and Food domains ($p = 0.0032$, $p = 0.0021$, $p = 0.0040$), while there was no significant difference in the Fatigue/Mood domain (Table 2).

Distribution of Domains Within Age Groups Three years of follow-up were compared separately as well, based on the scores of different domains divided into age groups. The second age group reached the highest score in every domain (except the Fears/Shame domain in 2018) (Table 2).

Table 2 Distribution of AE-QoL domain scores in three successive annual visits

		Function	Fatigue/Mood	Fears/Shame	Food
2016–2018 (<i>n</i> = 286)		18.8 (0; 43.8)	20 (5; 40)	16.7 (0; 33.3)	12.5 (0; 37.5)
2016 (<i>n</i> = 95)		18.8 (0; 43.8)	20 (0; 40)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 25)
2017 (<i>n</i> = 97)		25 (0; 43.8)	20 (5; 40)	16.7 (8.3; 37.5)	12.5 (0; 31.3)
2018 (<i>n</i> = 94)		18.8 (0; 43.8)	20 (3.8; 40)	16.7 (0; 33.3)	12.5 (0; 37.5)
P1, P2, P3		ns., ns., ns	ns., ns., ns	ns., ns., ns	ns., ns., ns
Scores of domains by gender					
2016–2018	Women (<i>n</i> = 165)	25 (0; 43.8)	25 (5; 40)	20.8 (4.2; 41.7)	12.5 (0; 50)
	Men (<i>n</i> = 121)	12.5 (0; 31.3)	15 (5; 32.5)	12.5 (0; 25)	0 (0; 25)
	<i>p</i> value	0.0032	ns	0.0021	0.004
2016	Women (<i>n</i> = 56)	15.6 (0; 43.8)	17.5 (0; 40)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 37.5)
	Men (<i>n</i> = 39)	18.8 (0; 25)	20 (5; 40)	12.5 (0; 29.2)	0 (0; 25)
	<i>p</i> value	ns	ns	ns	ns
2017	Women (<i>n</i> = 54)	31.3 (4.7; 43.8)	25 (10; 45)	25 (8.3; 41.7)	25 (0; 50)
	Men (<i>n</i> = 43)	12.5 (0; 31.3)	15 (5; 30)	12.5 (4.2; 25)	12.5 (0; 25)
	<i>p</i> value	0.0113	0.0403	0.0109	0.0101
2018	Women (<i>n</i> = 55)	18.8 (0; 50)	20 (5; 45)	20.8 (4.2; 50)	12.5 (0; 50)
	Men (<i>n</i> = 39)	12.5 (0; 31.3)	10 (0; 30)	12.5 (0; 20.8)	0 (0; 25)
	<i>p</i> value	ns	ns	ns	ns
Scores of domains by age groups					
2016–2018	18–40 years (<i>n</i> = 141)	18.8 (0; 43.8)	15 (5; 37.5)	16.7 (4.2; 41.7)	12.5 (0; 37.5)
	41–60 years (<i>n</i> = 105)	25 (0; 43.8)	25 (2.5; 42.5)	16.7 (4.2; 35.4)	25 (0; 37.5)
	over 60 years (<i>n</i> = 40)	0 (0–23.4)	15 (0–48.8)	8.3 (0–25)	0 (0; 25)
	P1*, P2*, P3*	ns., 0.0002, 0.002	ns., ns., ns	ns., 0.0044, 0.0201	ns., 0.0093, 0.0006
2016	18–40 years (<i>n</i> = 50)	18.8 (0; 43.8)	15 (5; 40)	18.8 (0; 36.5)	0 (0; 37.5)
	41–60 years (<i>n</i> = 31)	31.3 (0; 43.8)	25 (0; 45)	25 (0; 33.3)	25 (0; 37.5)
	over 60 years (<i>n</i> = 14)	0 (0; 1.6)	10 (0; 35)	4.2 (0; 17.7)	0 (0; 0)
	P1*, P2*, P3*	ns., 0.0004, 0.0024	ns., ns., ns	ns., ns., ns	ns., 0.0234, 0.0037
2017	18–40 years (<i>n</i> = 47)	18.8 (0; 43.8)	20 (10; 40)	16.7 (8.3; 41.7)	12.5 (0; 50)
	41–60 years (<i>n</i> = 37)	31.3 (0; 43.8)	20 (5; 37.5)	20.8 (8.3; 37.5)	25 (0; 31.3)
	over 60 years (<i>n</i> = 13)	6.3 (0; 40.6)	15 (2.5; 50)	12.5 (0; 35.4)	0 (0; 25)
	P1*, P2*, P3*	ns., ns., ns	ns., ns., ns	ns., ns., ns	ns., ns., ns
2018	18–40 years (<i>n</i> = 44)	18.8 (1.6; 43.8)	15 (5; 25)	18.8 (4.2; 50)	12.5 (0; 37.5)
	41–60 years (<i>n</i> = 37)	25 (0; 50)	25 (0; 57.5)	12.5 (2.1; 39.6)	12.5 (0; 50)
	over 60 years (<i>n</i> = 13)	0 (0; 21.9)	10 (2.5; 60)	4.2 (0; 22.9)	0 (0; 25)
	P1*, P2*, P3*	ns., 0.0146, 0.0296	ns., ns., ns	ns., 0.0382, ns	ns., ns., ns

Distribution of AE-QoL domains (Function, Fatigue/Mood, Fears/Shame, Food); broken down by gender and age groups. The first number is the median, and numbers in brackets are the 25th and 75th percentiles, respectively

AE-QoL Angioedema Quality of Life questionnaire

P1 difference between 2016 and 2017; P2 difference between 2016 and 2018; P3 difference between 2017 and 2018

P1* difference between the 1st and 2nd age group; P2* difference between the 1st and 3rd age group; P3* difference between the 2nd and 3rd age group

Distribution of AE-QoL Total Scores and Domains Based on the Number of AE Attacks

There is a significant positive correlation between the AE-QoL total score and number of annual AE attacks in all 3 years of annual visits (2016–2018: $r = 0.47$; 2016:

$r = 0.43$; 2017: $r = 0.51$; 2018 $r = 0.47$, $p < 0.0001$). Also, there was a positive correlation between the four domains and the total number of attacks in every year recorded. We further divided the population into two groups, based on the annual number of AE attacks. The first group included patient attacks per year under the

Table 3 Distribution of AE-QoL total scores and domains based on number of AE attacks

		AE-QoL	Function	Fatigue/Mood	Fears/Shame	Food
2016–2018	Under median attacks/year number (<i>n</i> = 153)	11.8 (0; 27.2)	0 (0; 28.1)	10 (0; 30)	8.3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Above median AE attacks/year number (<i>n</i> = 133)	29.4 (14.7; 44.1)	31.3 (9.4; 50)	25 (15; 45)	25 (12.5; 47.9)	25 (0; 50)
2016	Under median AE attacks/year number (<i>n</i> = 53)	10.3 (0; 26.5)	0 (0; 25)	15 (0; 37.5)	8.3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Above median AE attacks/year number (<i>n</i> = 42)	27.9 (16.9; 39)	31.3 (12.5; 50)	25 (8.8; 40)	25 (12.5; 45.8)	25 (0; 40.6)
2017	Under median AE attacks/year number (<i>n</i> = 53)	13.2 (2.2; 29.4)	6.3 (0; 37.5)	15 (0; 35)	8.3 (0; 25)	0 (0; 25)
	Above median AE attacks/year number (<i>n</i> = 44)	32.4 (15.4; 40.8)	28.1 (7.8; 48.4)	27.5 (15; 43.8)	27.1 (12.5; 41.7)	25 (0; 46.9)
2018	Under median AE attacks/year number (<i>n</i> = 47)	11.8 (0; 23.5)	0 (0; 25)	5 (0; 25)	8.3 (0; 25)	0 (0; 12.5)
	Above median AE attacks/year number (<i>n</i> = 47)	29.4 (13.2; 48.5)	31.3 (6.3; 50)	25 (10; 55)	20.8 (8.3; 62.5)	25 (0; 50)

Patients were divided into two groups: the first included patients for whom the attacks per year was *under the median*, and the second group included patients whose number of attack per year was *over the median*. The first number is the median, and the numbers in brackets are the 25th and 75th percentile values, respectively

AE-QoL Angioedema Quality of Life questionnaire, *AE* angioedema

median number, and the other group included patients whose number of attacks per year was over the median. The results show that both the total score and the domain score were higher in the group that had more than median AE attacks per year. There was a significant difference between the total score of the groups and the certain domains (Table 3).

Patients with Inverse Correlation Between AE-QoL Total Score and Number of AE Attacks

In the next part of the study, we chose 28 patients whose AE-QoL total score showed a negative correlation to the number of AE attacks (in 2016: $r = -0.84$, $p = 0.0045$; in 2017 $r = -0.77$, $p = 0.0011$, in 2018 $r = -0.72$, $p = 0.0155$); these patients were divided into two groups. The “A” group ($n = 17$) included patients who had AE-QoL score above the 75th percentile (> 36.76), but their number of AE attacks was below the median (< 5 attack/year). These patients had worse QoL despite having fewer attacks. The “B” group ($n = 11$) included patients who had the AE-QoL score under the median (< 22), but their number of attacks was above the 75th percentile (> 16 attack/year). These patients had a good QoL despite having more attacks.

Both groups showed a positive correlation between the Fatigue/Mood (“A” group $r = 0.54$, $p = 0.0099$; “B” group $r = 0.72$, $p = 0.0048$), Fears/Shame domain (“A” group: $r = 0.55$, $p = 0.0077$; “B” group: $r = 0.54$, $p = 0.0467$) and the total score. Group “B” had this correlation with the Food domain as well ($r = 0.7$, $p = 0.0057$).

Correlation Between the AE-QoL Total Score and Localization of Attacks

We evaluated the AE-QoL scores and attack location, based on the type of edema (subcutaneous of submucosal). Analysis was carried out for the 3-year follow-up and for each separate year. There was a positive correlation between attack locations and the total score.

Association Between the Domains and Localization

When evaluating the correlation between the domains and the localization, we found that the strongest correlation was between the localization (both types) and the Function domain.

Correlation Between the AE-QoL Total Score and Complement Parameters

The total score received after the evaluation of the AE-QoL questionnaires was compared with complement laboratory parameters obtained in each visit. No significant correlation was found between the AE-QoL total score and C4 ($r = -0.08$; $p = 0.2029$), C1-INH concentration levels ($r = -0.18$; $p = 0.0026$) and C1-INH functional activity ($r = -0.07$, $p = 0.2133$). This result was confirmed by annual comparisons as well. Out of the complement parameters, C4 ($p < 0.0001$; Spearman $r = -0.26$) and the functional activity

of C1-INH ($p=0.0002$; Spearman $r=-0.22$) showed a negative correlation to the annual number of AE attacks.

AE-QoL Data From Three Subsequent Years

Out of 125 patients, 61 completed AE-QoL questionnaire in three subsequent years. We studied how the AE-QoL total scores of these patients have changed during certain study years. A change of ± 6 -point difference was selected to be an index of worsening or an improving. Among patients whose QoL has worsened in 2017 (a higher AE-QoL score was reached, $n=16$), the Fear/Shame (16/16) and Fatigue/Mood (15/16) domains have changed in most patients. In patients whose QoL improved (18), the Fear/Shame (17/18) and the Functioning domains (17/18) have changed. There was no change in the type and dose of medications used for long-term prophylaxis during the observational period. (Out of those 16 patients whose QoL has decreased, and out of those 18 whose QoL has improved, 7–7 have received a long-term prophylactic treatment.

Patients with Acquired Angioedema (C1-INH-AAE)

In 10 C1-INH-AAE patients (age: median 59 years, range 49–83), 6 out of 10 patients had some kind of hematologic disorder as well. The median AE-QoL total score was 30.9, and the median of number of AE attacks was 0.5. From the domains of the questionnaire, the Fatigue/Mood and Fear/Shame domains received the highest score (median 50 and 37.5, respectively). This was followed by Food (25) and Functioning (6.3). There was a significant correlation between the annual number of attacks and the AE-QoL total scores ($r=0.46$; $p<0.0001$). Similar to C1-INH-HAE, AE-QoL and complement values were not correlated.

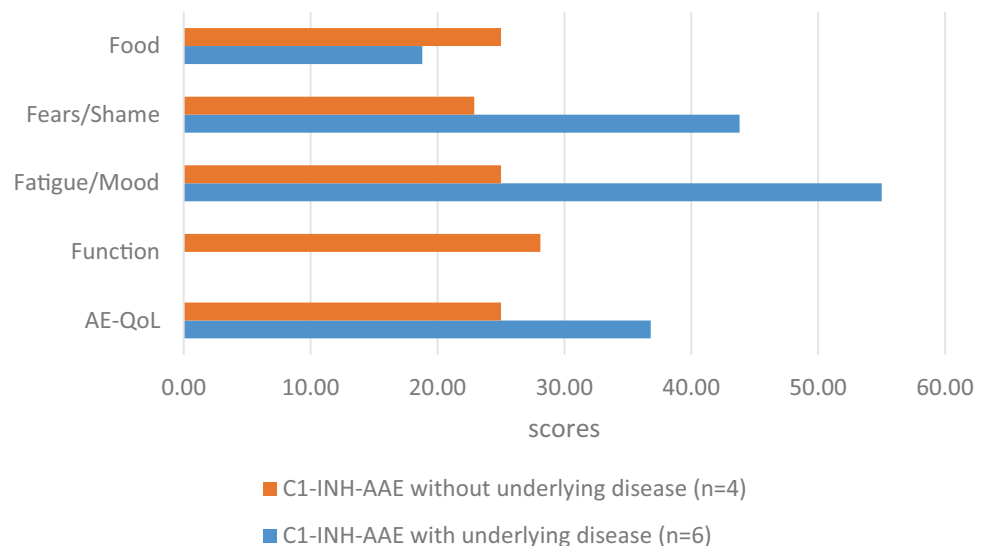
Those C1-INH-AAE patients who had an underlying hematologic/lymphoproliferative disease reported worse QoL, and the Fatigue/Mood and Fear/Shame domain scores were worse as well. In contrast, Functioning and Food domains were reported worse for those who did not have any kind of underlying disease (Fig. 1).

Discussion

The AE-QoL questionnaire was proven reliable and is a validated tool for the assessment of patients with different types of AEs, such as Histamine-mediated angioedema, or BK-mediated hereditary angioedema [18]. The original AE-QoL applies to a period of 4 weeks preceding the visit, and provides information on the QoL of the patients; therefore, it can be utilized in clinical trials where patients have frequent follow-up visits. In contrast, in routine clinical practice, patients are usually monitored annually. Our study is the first survey to use the AE-QoL questionnaire during the annual follow-up visits of patients with both C1-INH-HAE and C1-INH-AAE. Additionally, this study analyzes a 3-year period, comparing AE-QoL results with the clinical features and laboratory parameters yearly.

Weller et al. found a positive correlation between the number of attacks occurring in the 4 weeks preceding the completion of the questionnaire and the total score of the AE-QoL [20]. To our surprise, we found that the AE-QoL total score and number of attacks per year in our study design also correlated, but we are aware that a recall bias may occur when AE-QoL data of a whole year is analyzed. It is important to emphasize that the QoL of a patient can also change year by year. Considering this and the fact that there is a great variety in the natural course of the disease,

Fig. 1 AE-QoL total and domain scores of C1-INH-AAE patients. The AE-QoL total and domain scores were compared between patients with acquired angioedema (C1-INH-AAE) without and with underlying disease. C1-INH-AAE patients who had an underlying disease reported worse QoL, and the Fatigue/Mood and “Fear/Shame” domain scores were worse as well. The “Function” domain score was 0 in patients with C1-INH-AAE and underlying disease (s). C1-INH-AAE: acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency



the QoL of the individual patient needs a regular revision, for which annual follow-up visits are a good option.

When AE-QoL results were analyzed by age groups, the highest scores were reached by the 41–60 age group. Also, the 18–40 and 41–60 age groups received the highest score by domains, thus presenting the worst QoL. We therefore assume that active, working-age group patients are the most sensitive for QoL changes. We also observed that women reached a higher AE-QoL total score than men in all 3 years of observation; however, female patients over 60 reached a lower overall score than younger women; the latter tendency was not observed in men. We can speculate that such disparity is caused by menopause, during which the levels of estrogen decrease. This sex hormone influences the production of BK, which is the main vasoactive mediator causing AE attack [25–27].

In contrast, no correlation was found between AE-QoL total score and complement parameters. Therefore, monitoring complement parameters is not helpful regarding the follow-up of patients' QoL.

A fundamental question may rise: if the AE-QoL score correlates so well with the number of AE attacks, would it be sufficient to assess the severity of the disease exclusively based on the number of AE attacks? We believe that number of attacks is not a sufficient parameter. In our study, we found a smaller group of patients that show an inverse correlation between the AE-QoL total score and number of AE attacks: part of this group has a worse QoL despite a low number of AE attacks, while others have many attacks, but their QoL were considered to be good. In the inverse correlation patient group, the total AE-QoL score correlated best with two domains, namely, the Fatigue/Mood and Fears/Shame domains, which reflects the observations that anxiety and depression occur more frequently in patients with C1-INH-HAE than in the average population [14, 15, 28]. This differs significantly from the results of those patients' AE-QoL questionnaires whose AE-QoL total score positively correlated with the number of AE attacks. For these patients, the Functioning domain correlated with the AE-QoL total score.

Another pertinent question is if the AE-QoL could help in developing a therapeutic strategy, and most importantly if it might be helpful in assessing the introduction of long-term prophylaxis. We suggest that a long-term prophylactic treatment can be initiated after considering the AE-QoL score, even in patients with worse QoL despite having few attacks. Initiating a prophylactic medication is expected to increase the patient's sense of security and, later, will presumably affect their QoL as well. On the other hand, for patients who assessed their QoL as "good" despite having frequent attacks, the introduction of a long-term medication treatment is worth discussing, since reducing the number of AE attacks also reduces the possibility of potentially life-threatening conditions.

Additionally, the specific evaluation of certain domains of the AE-QoL can help in the decision to apply further supplementary treatments. These may include supportive daily-life coaching, consultation with a psychologist, psychotherapy, and starting of a mood improving treatments.

Another novel aspect of this study was the application of the AE-QoL questionnaire for C1-INH-AAE patients. This unique patient group showed a higher score in the Fatigue/Mood and Fears/Shame domains and demonstrated a positive correlation to the number of AE attacks per year. As expected, C1-INH-AAE patients which in most cases have an underlying disease showed a higher total QoL score, possibly due both to HAE and to underlying conditions. Other conclusions should be cautiously drawn in view of the small number of patients, and because the questionnaire has only been completed once. We plan to follow up these patients during their annual visits with the AE-QoL questionnaire.

The study's major limitation is that we used a questionnaire that was validated for a 4-week recall to correlate with 1 year's data. In the future, it would be worth considering a validation of QoL questionnaires with a larger scope (i.e., last 1 year), or compare the results of questionnaire based on the last 4 weeks with a full-year QoL instrument.

Conclusions

Based on our results, we can conclude that the AE-QoL is a useful tool and can be used during annual visits in the clinical practice. The AE-QoL total score is a good indicator of disease activity both in C1-INH-HAE and in C1-INH-AAE. The comprehensive analysis of the questionnaire may help in developing an individualized therapeutic strategy, and in devising individual mental/psychologic management and other complementary therapies.

Author Contribution HF and LV contributed to the interpretation of the data and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open access funding provided by Semmelweis University. This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office, grant no. K124557.

Data Availability Semmelweis University, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence.

Code Availability GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Declarations

Ethics Approval The study protocol was approved by the institutional review board of Semmelweis University of Budapest. Informed consent was obtained from the participants in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent for Publication HF, KCK, and ZB designed the study. BI collected and extracted the data, KVK, LV, and ZB participated in the study protocol for the data analysis. ZB performed the analyses and prepared the first draft of the manuscript.

Conflict of Interest KVK—has received honoraria and travel grants from CSL Behring and Shire and has participated in clinical trials of BioCryst, CSL Behring, Pharming and Shire.

LV—has received travel grants from CSL Behring and Shire Human Genetic Therapies Inc.

HF—received research grants from CSL Behring, Shire/Takeda and Pharming and served as an advisor for these companies and Biocryst, and has participated in clinical trials/registries for BioCryst, CSL Behring, Pharming, Kalvista and Shire/Takeda. The other authors have declared that no conflict of interest exists.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Agostoni A, Cicardi M (1992) Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:206–215. <https://doi.org/10.1097/00005792-199207000-00003>
- Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S (2016) Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 26:212–221
- Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson V (1965) Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science* 148:957–958
- Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C et al (2008) Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol* 45:3536–3544. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.05.007>
- Cicardi M, Zanichelli A (2010) Acquired angioedema. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 6(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-14>
- Bygum A (2009) Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 161:1153–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J (2006) Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 119:267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A (2003) Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 3:311–317. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00162-5](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00162-5)
- Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL et al (2014) Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol* 14(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-71>
- Bork K, Hardt J, Witzke G (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130:692–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>
- Harten P, Körbächer D, Renk C, Euler HH, Löffler H (1999) *Medizinische Klinik. Med Klin (Munich, Germany)*: 1983) 94:339–344. <https://doi.org/10.1007/BF03044893>
- Jacobs J (2011) Recurrent attacks of hereditary angioedema: A case of delayed diagnosis. *Allergy and Asthma Proc* 32. <https://doi.org/10.2500/aap.2011.32.3486>
- Zuraw BL (2008) Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 359:1027–1036. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>
- Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A et al (2014) The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. In: *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc., pp 47–53
- Fouche AS, Saunders EFH, Craig T (2014) Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:371–375. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.028>
- Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS (2019) Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 19:147–151. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0603>
- Ware JEJ, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473–483
- Weller K, Groffik A, Magerl M et al (2012) Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 67:1289–1298. <https://doi.org/10.1111/all.12007>
- Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E et al (2016) Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. Practice* 4:464–473.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.12.010>
- Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A et al (2016) The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 71:1203–1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>
- Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C et al (2012) Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes* 10(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-82>
- Caballero T, Prior N (2017) Burden of illness and quality-of-life measures in angioedema conditions. *Immunol Allergy Clin N Am* 37:597–616
- Weller K, Groffik A, Magerl M et al (2013) Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 68:1185–1192. <https://doi.org/10.1111/all.12209>
- Csuka D, Füst G, Farkas H, Varga L (2011) Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. *Clin Immunol* 139:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.003>
- Bouillet L, Gompel A (2013) Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin N Am* 33:505–511

26. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K et al (2017) International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 72:300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>
27. Zotter Z, Csuka D, Szabó E et al (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 9(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-44>
28. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK et al (2010) The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 31:407–414. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3394>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



ORIGINAL ARTICLE

The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency

Zsuzsanna Balla^{1,2} | Noémi Andrási^{1,2,3} | Zsófia Pólai^{1,2} | Beáta Visy^{1,4} |
Ibolya Czaller⁵ | György Temesszentandrásí⁶ | Dorottya Csuka^{7,8} |
Lilian Varga¹ | Henriette Farkas¹

¹Department of Internal Medicine and Haematology, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary

²School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary

³2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴Heim Pál Children's Hospital, Budapest, Hungary

⁵Department of Pulmonology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁶Hospital of the Hospitaller Brothers of Saint John of God, Budapest, Hungary

⁷Research Laboratory, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁸MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

Correspondence

Henriette Farkas, Department of Internal Medicine and Haematology, The Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Szentkirályi Street 46, 1088 Budapest, Hungary.

Email: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu

Abstract

Background: Angioedemas localized in the upper airway are potentially life threatening, and without proper treatment, they may lead to death by suffocation. Upper airway edemas (UAE) in bradykinin-mediated angioedemas can even be the first symptoms of the disease.

Methods: Our survey was performed with a retrospective long-term follow-up method from the medical history of 197 hereditary (C1-INH-HAE) and 20 acquired C1-inhibitor deficiency (C1-INH-AAE), 3 factor XII and 3 plasminogen gene mutation (FXII-HAE, PLG-HAE) patients treated at our center between 1990 and 2020. The UAE group included edemas localized to the mesopharynx, hypopharynx, and larynx, as narrowing of these anatomical regions can lead to suffocation.

Results: 98/197 C1-INH-HAE (47 families) and 13/20 C1-INH-AAE, 1/3 PLG-HAE, 1/3 FXII-HAE patients had experienced UAE at least once according to their medical history. In case of C1-INH-HAE patients, in 6/47 families who had undiagnosed ancestors had 13 members who died of suffocation. After the diagnosis, 1-1 member of two families died of UAE. 44/64 C1-INH-HAE patients did not smoke, 20/64 did. The occurrence of UAE was significantly higher in smoker patients. We analyzed 7607 HAE attacks of 56/98 patients. Out of all attacks, the incidence of UAE in the C1-INH-HAE group was 4%, and 9.5% in the C1-INH-AAE group, respectively.

Conclusion: Early diagnosis is key in bradykinin-mediated angioedemas cases, since the patient must be provided with adequate treatment; and also it is essential to inform patients about the importance of avoiding the trigger factors and the early symptoms of UAE, as these measures could significantly decrease the incidence of lethal UAEs.

Abbreviations: ACEI-AAE, acquired angioedema related to angiotensin converting enzyme inhibitors; AE, angioedema; ANGPT1-HAE, hereditary angioedema with angiotensinogen 1 gene mutation; C1-INH, C1-inhibitor; C1-INH-AAE, acquired angioedema with C1-inhibitory deficiency; C1-INH-HAE, hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency; FXII-HAE, hereditary angioedema with factor XII gene mutation; HAE, hereditary angioedema; HS3ST6-HAE, heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 mutation; InH-AAE, idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema; KNG1-HAE, hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation; MYOF-HAE, hereditary angioedema with myoferlin gene mutation; nC1-INH-HAE, hereditary angioedema with normal C1-inhibitor; PLG-HAE, hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; UA, upper airway; UAE, upper airway angioedema; U-HAE, hereditary angioedema of unknown origin.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. Clinical and Translational Allergy published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Funding information

National Research, Development and Innovation Office, Grant/Award Number: K124557

KEYWORDS

acquired angioedema, C1-inhibitor deficiency, hereditary angioedema, laryngeal edema, upper airway edema

MOTS-CLÉS

C1-inhibitor-Mangel, erbliches angioödem, erworbenes angioödem, kehlkopfödem, ödem der oberen Atemwege

1 | INTRODUCTION

The upper respiratory tract is the anatomical structure connecting the nostrils and the lips with the trachea, at which any pathological change can cause a stenosis. In clinical practice, however, upper airway (UA) stenoses are classified as emergencies that risk suffocation that can affect parts of the mesopharynx, hypopharynx, and the larynx. Classical symptoms of UA obstruction include lump sensation, dysphagia, hoarseness, aphonia, tachypnea, dyspnea, and stridor. One of the causes of UA stenosis can be airway obstruction caused by the edema. The upper airway edema (UAE) can be caused by inflammation due to UA infections, mechanical/chemical trauma of the larynx/pharynx, malignant tumors, or they can occur independently as well. In the last case, fluid from the intravascular space flows into the extracellular space (caused by vasoactive mediators); this process leads to the development of a local edema which can occur in the subcutaneous regions or the mucosa of the UA or the gastrointestinal tract.¹ These types of angioedema (AE) can be divided into two groups. The first one is mediated by histamine/mast cells, which are often accompanied by urticaria and can be treated well with antihistamines. The other group is the group of bradykinin-mediated AEs that are not accompanied by wheals and that do not react to conventional treatment (antihistamines [even in fourfold increased dose, which can be considered clinical diagnostic test in practice], glucocorticosteroids, adrenaline).²⁻⁴

Bradykinin-mediated AEs have two types: hereditary and acquired ones. Hereditary angioedemas (HAE) can be divided into two groups: C1-inhibitor (C1-INH) deficient (C1-INH-HAE) ones and those where the level of C1-INH is normal or slightly deficient (nC1-INH-HAE). C1-INH deficiency can be proved with a complete complement laboratory testing (total classic complement cascade, C3, C4, C1-INH concentration level and C1-INH functional activity, anti-C1-INH antibodies [IgA, M, G]).⁵⁻⁸ C1-INH-HAE is caused by the autosomal dominantly inherited mutation of the C1-INH *SERPING1* gene, which results in the activation of the contact-kinin-kallikrein system, and which subsequently causes the liberation of bradykinin. Two types can be differentiated: the more frequent C1-INH-HAE type I (85% of cases), where the serum concentration level of C1-INH is decreased; and the less frequent C1-INH type II (15% of cases), where the antigenic level of C1-INH is normal, but its functional activity is decreased. Approximately 25% of HAE patients have a negative family history, since the disease is developed due to a de novo mutation.⁵ Currently, seven forms of HAEs can be distinguished in the

nC1-INH-HAE group: hereditary angioedema with angiotensin II gene mutation (ANGPT1-HAE); hereditary angioedema with factor XII gene mutation (FXII-HAE); hereditary angioedema with kininogen 1 gene mutation (KNG1-HAE), hereditary angioedema with plasminogen gene mutation (PLG-HAE), hereditary angioedema with myoferlin gene mutation (MYOF-HAE), hereditary angioedema with heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 mutation (HS3ST6-HAE), and hereditary angioedema of unknown origin (U-HAE).⁹⁻¹⁴ There are acquired types of bradykinin-mediated angioedemas as well, for example, acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-AAE), acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI-AAE), and idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema (InH-AAE). In case of C1-INH-AAE, the classical pathway of the complement system is activated and the C1-INH consumption is increased, which can be attributed to lymphoproliferative, tumorous, autoimmune, or infectious diseases, but autoantibodies against C1-INH may also lead to inadequate C1-INH function.¹⁵ The disease occurs later than the hereditary form and the family history is negative to AE.

AE is a rare side effect of ACEI therapy, which could occur either separately or as a provoking factor of C1-INH deficient forms. In the Caucasian population, the incidence of AE in patients taking ACEI is approximately between 0.1% and 0.7%, but it is more common in Black people.^{16,17} For 30% of patients presenting with angioedematous symptoms at the emergency care department, the possibility of the provoking role of ACEIs arises.¹⁸ For establishing this diagnosis, C1-INH deficiency must be excluded.^{16,19,20} UAE is only 1%–2% of all AEs occurring in C1-INH deficiency, but its significance resides in the fact that without adequate treatment it can lead to suffocation; UAE is the cause of the high mortality (approx. 30%) of C1-INH-HAE. Several retrospective studies examining C1-INH-HAE patients found that 40%–56% of the ancestors who showed the symptoms of the disease but were not diagnosed died of suffocation.²¹⁻²³ Cicardi et al. set up the HAE triage system, which classification is based on the relationship of AE attacks of different localizations to respiratory distress. The location and extent of swelling, the duration of symptoms, and the rate of progression should be considered when assessing AE.²⁴ Bradykinin-mediated forms of AE generally develop more slowly than other AEs, but UAE can show a fulminant course.²⁵

The purpose of the study was to analyze the clinical expression of UA angioedematous attacks in HAE and C1-INH-AAE patients treated in our center during the long-term follow-up.

2 | METHODS

Our survey was performed with a retrospective long-term follow-up method using the medical history of 197 C1-INH-HAE (88 men, 109 women), 3 FXII-HAE and 3 PLG-HAE, and 20 C1-INH-AAE patients treated at the Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence (HACRE) between 1990 and 2020 (Table 1). The diagnosis was established based on family history, medical history, physical examination, complete complement laboratory testing (total classic complement cascade, C3, C4, C1-INH concentration level and C1-INH functional activity, anti-C1-INH antibodies [IgA, M, G]), and in case of nC1-INH-HAE patients, genetic testing.

Based on the family history, untreated ancestors of C1-INH-HAE patients were classified into the group with “suffocation due to UAE outcome” if the family member died of a suddenly developed suffocation, which could not be explained by any other underlying disease.

The number and type of AE attack for diagnosed patients was based on the data in the patient diary, hospital discharge reports, and medical records. The diagnosis of UAE was established if the laryngeal physical examination proved that the AE is localized to the area of the pharynx and larynx and/or the patient reported hoarseness, lump sensation, or difficulty swallowing or breathing. The lips and the tongue AE were not classified as UAE, since the edema in these areas does not cause airway obstruction without affecting the area of the mesopharynx.

All patients diagnosed with C1-INH deficiency were trained about the clinical symptoms, with special focus on the recognition of the early symptoms of UAE and about the individual variability of the course of the symptoms. Each patient was supplied with the treatment for acute AE attacks: plasma-derived (Berinert, CSL Behring GmbH) or a recombinant C1-inhibitor concentrate (Ruconest, Pharming Healthcare, Inc). Moreover, icatibant (Firazyr, Takeda) was made available for all hereditary and acquired C1-INH deficient, PLG-HAE and XII-HAE patients. For already diagnosed patients, family tree research and family screening were performed.

TABLE 1 Demographic characteristics of patients with different angioedema

	All patients (number)			Patients, who experience upper airway edema (UAE) (number)		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female
C1-INH-HAE	197	88	109	98	42	56
C1-INH-AAE	20	9	11	13	7	6
FXII-HAE	3	1	2	1	0	1
PLG-HAE	3	2	1	1	0	1

Abbreviations: C1-INH-AAE, acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency; C1-INH-HAE, hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency; FXII-HAE, hereditary angioedema with factor XII gene mutation; PLG-HAE, hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; UAE, upper airway edema.

We analyzed the incidence, clinical properties, and the role of provoking factors. The connection between smoking and UAE was determined with Fisher exact test, with the significance level being $p < 0.05$. We used Mann-Whitney's *U*-test, and considered $p < 0.05$ statistically significant for comparing baseline (at the time of diagnosis) C1-INH functional level and the incidence of UAE. Data of AE symptoms and complement parameters were recorded in the National Angioedema Register.

The study protocol was approved by the institutional review board of Semmelweis University of Budapest, and informed consent was obtained from the participants in accordance with the Declaration of Helsinki.

3 | RESULTS

3.1 | Incidence of UAE in C1-INH-HAE patients

3.1.1 | UAE and suffocation in family history

156/197 patients were treated at HACRE who and/or whose family member(s) have experienced UAE; these patients were from 47 families.

Out of 156 patients, 32 (from six families) had 13 relatives who were not diagnosed and died of suffocation.

Relatives of 41/197 patients (from 20 families) treated at the Center did not have UAE; in this group, 2 members from 1 family had 2 not diagnosed ancestors who died of suffocation.

After C1-INH-HAE diagnosis, we had 2 patients who died of UAE (1 male and 1 female, 23 and 37 years old, respectively) out of 13 patients from two families, due to inadequate compliance. The human plasma derived C1-esterase inhibitor concentrate on-demand treatment was available for both patients, but they did not use it. For one of the patients, it was her first UAE; this patient had C1-INH-HAE type II (Figure 1).

3.1.2 | Appearance of UAE in C1-INH-HAE patients treated at the HACRE

Out of the 29,017 HAE attacks of the C1-INH-HAE patients treated at the Center, 239 (0.8%) appeared on the lips and the tongue, 463 (1.6%) on the face, 975 (3.4%) appeared on the UAs, 987 (3.4%) appeared on the genitalia, 9288 (32%) on the gastrointestinal tract, and 17,065 (58.8%) attacks appeared in the subcutis.

During the follow-up period, there were 98 patients (56 women, 42 men) who experienced an UAE during their lifetime. Out of those 98 patients, 90 patients had C1-INH-HAE type I while 8 patients had C1-INH-HAE type II. The median of the occurrence of the first UAE was at the age of 22 years (min: 3 years, max: 64 years). There was no difference between the sexes regarding the incidence of UAE: it occurred in 56/111 women and 42/86 men ($p = 0.6672$).

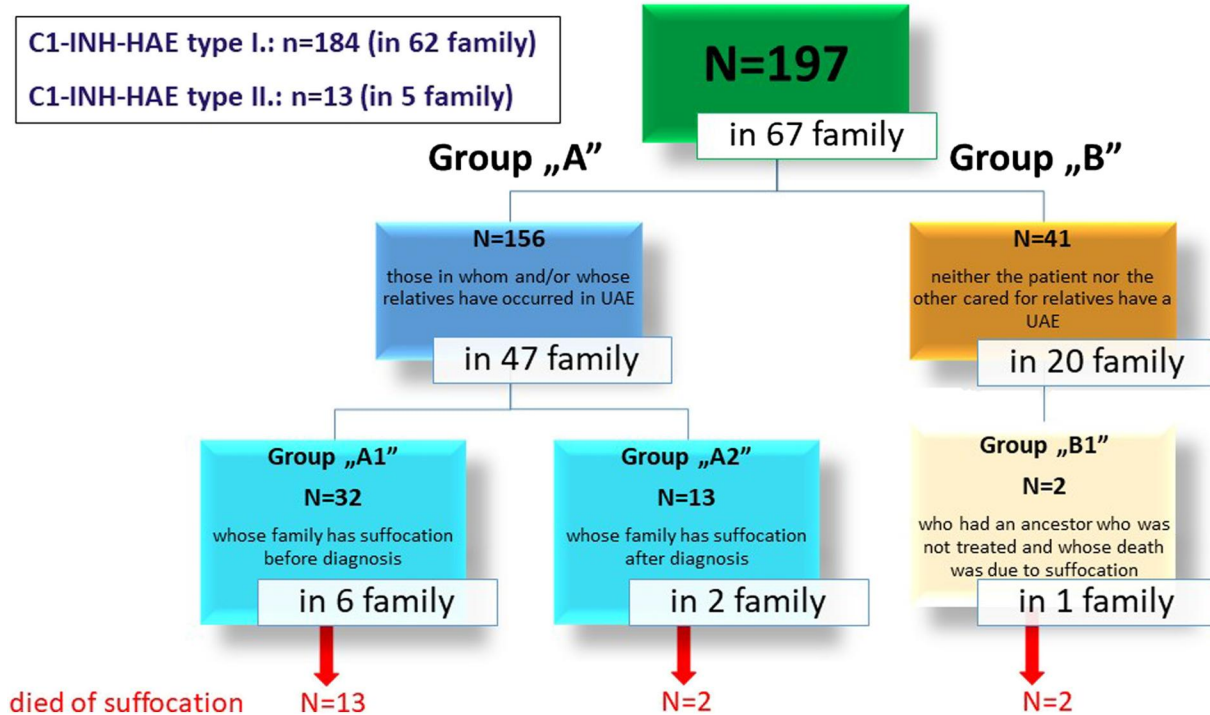


FIGURE 1 Death due to airway obstruction in C1-INH-HAE patients and their relatives. Group A gathers those patients who and/or whose families member(s) experienced upper airway edemas (UAE). Patients in group “B” their families members have never experienced UAE. After we analyzed the incidence of deaths due by suffocation in the families of both groups, which partially included those patients who were not treated at the Center. In group “A1”, 13 patients; in group “B1”, 2 patients; and in group “A2” another 2 patients died of suffocation. C1-INH-HAE, hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency

Out of 98 patients, the first UAE occurred after the diagnosis of C1-INH-HAE in 58, while in 40 patients, it occurred prior to the diagnosis. In the latter group, the median time between the first UAE and the diagnosis of C1-INH-HAE was 11 years (min: in 1 year, max: 54 years). At the time of the appearance of the UAE, this group either did not get treatment, or they received conventional (adrenaline, steroid, antihistamine) therapy. Four patients (all men) had tracheotomy, one patient had tracheotomy four times, because he had not responded to conventional treatment. Only 10/98 patients had UAE as their first angioedematous attack.

In case of 8/56 women and 7/42 men, the first UAE was provoked with a dental procedure or an operation in the mouth or the pharynx, and in case of one patient, it was caused by taking ACEI prior to the establishment of the C1-INH-HAE diagnosis.

3.1.3 | Association between UAE and functional levels of C1-INH and the types of *SERPING1* gene mutations

We examined the level of C1-INH functional activity, during which we found a significant difference between the UAE (median C1-INH functional activity 13%) and non-UAE (median: 44%) groups ($p < 0.0001$) (Figure 2). We also examined the relationship

Correlation between UAE and functional level of C1-INH

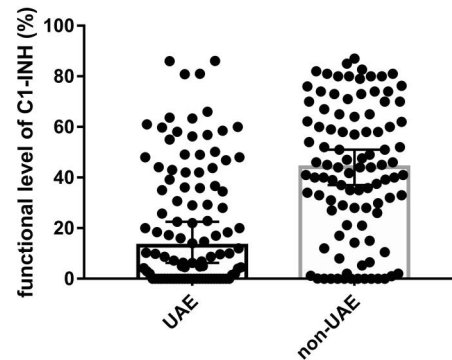


FIGURE 2 Correlation between upper airway edemas (UAE) and the baseline functional C1-INH levels patients in the UAE group had significantly lower C1-INH functional levels than those who had no UAE ($p < 0.0001$). The figure shows the median and 95% CI

between the genetic types of the *SERPING1* gene and UAE. We had genetic results in 195 patients. Nonsense mutation in the *SERPING1* gene was confirmed in 16/98 (16.3%) cases among patients experiencing UAE, while in the group without UAE we found this type of mutation in 9/97 (9.3%) patients. The splice mutation was confirmed in 9/98 (9.2%) and 22/97 (22.7%) patients, respectively. The missense mutation was confirmed in 29/98 (29.6%) and 22/97 (22.7%).

3.1.4 | Smoking and UAE

From 2012, we have regular information about the smoking habits of our patients, so we were able to analyze 68/98 patients regarding their smoking habits. Four patients often changed their habits so they were excluded from the analysis. Forty-four out of 64 patients were non-smokers, while 20 smoked regularly. Examining the relationship between gender and smoking, we found no significant difference ($p = 0.1607$).

Out of the 44 non-smoking patients, 50% only had UAE once during the examined period, while for smoking patients, this rate was 15% ($n = 3$), 75% experienced UAE more than once.

UAE attacks were more frequent in smokers, which was statistically significant. The Fisher exact test statistic value is 0.0119. The result is significant at $p < 0.05$ (Figure 3).

3.1.5 | C1-INH-HAE patients followed up between 2010 and 2020

We wanted to get a clear picture about the distribution of the attacks, so those patients were included in the group whose

2010–2020 data was available for the complete 10 years. We analyzed the data of 56 patients and 7607 attacks of these patients: 47 lips and tongue (0.6%), 262 face (3.4%), 301 UAE (4%), 2464 abdominal (32.4%), and 4533 subcutaneous attacks (60%) took place (Figure 4).

From the 301 UAE attacks, provoking factors were identified for 61 attacks. 16/301 attacks (for 14 patients) resulted from upper respiratory infections. Mechanical trauma (vocal stress, consumption of hot/cold food or drinks) could be named in case of 11/301 attacks (in seven patients). The UAE attack was provoked by dental procedures in four cases (in four patients), while menstruation provoked six attacks in four patients. 23/301 UAE attacks (14 patients) were provoked by stress and physical exhaustion. ACEI provoked an UAE in 1 patient.

We examined the frequency of the appearance of UAE attacks: 16/56 patients (28.6%) had one UAE attack in 10 years; 32/56 patients (57.1%) had 2–10 attacks; 4 patients (7.1%) had 11–20 attacks, and 4 patients (7.1%) had experienced more than 20 UAE attacks.

In case of 149/301 UAE attacks, our patients accurately documented when the attack happened. Based on this, four spikes can be observed in the frequency of UAE attacks: in January, April, July, and November.

The relationship between UAE and smoking in 2012-2020 in C1-INH-HAE patients

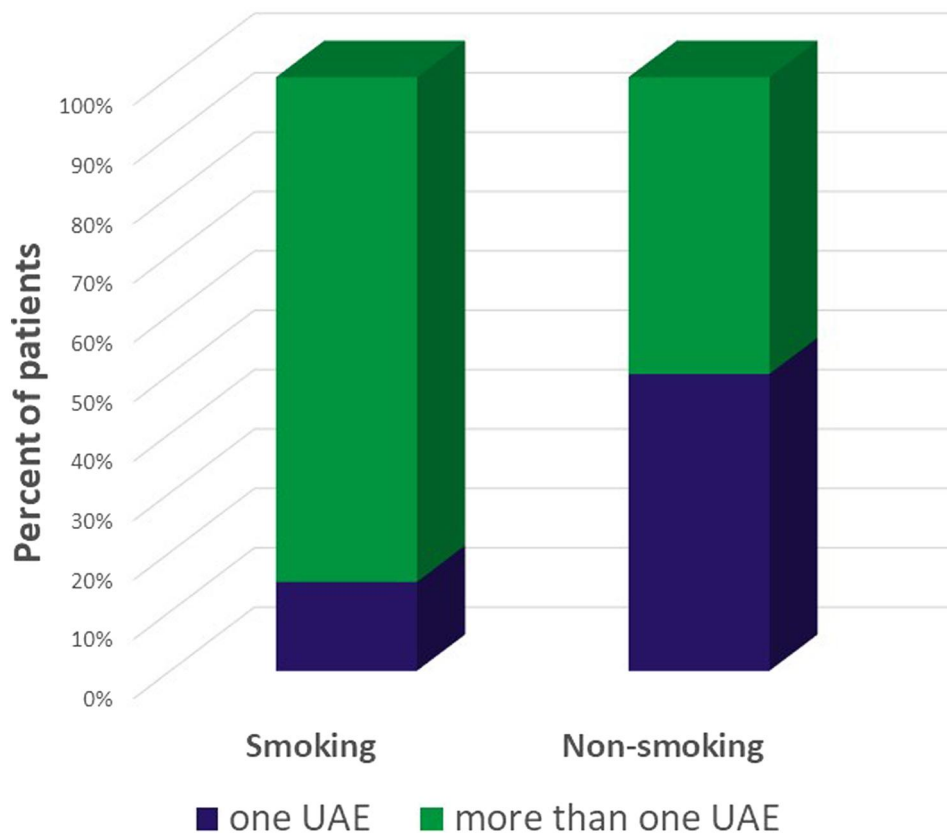


FIGURE 3 Incidence of smoking and the frequency of upper airway edematous attacks. Out of 44 non-smoker patients, 22 experienced upper airway edemas (UAE) only once during the examined period (2012–2020). Out of 20 smoking patients, only 3 experienced one attack, 17 patients had more than one UAE

DOI:10.14753/SE.2022.2743
DISTRIBUTION OF ANGIOEDEMA ATTACKS

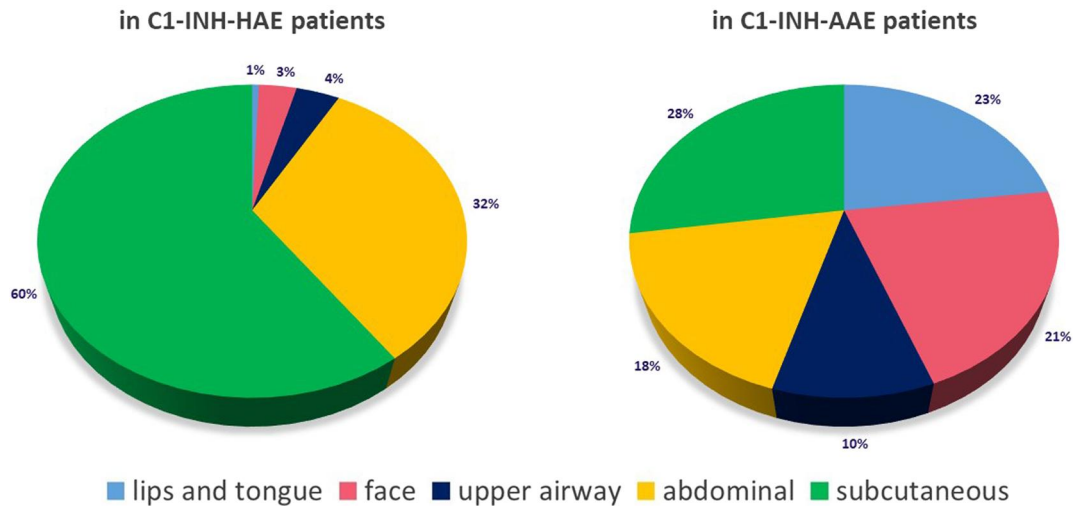


FIGURE 4 Distribution of the localization of angioedematous attacks in C1-INH-HAE and C1-INH-AE patients. Between 2010 and 2020, 7607 attacks of 56 C1-INH-HAE patients were analyzed. Four percent of them experienced upper airway edemas (UAE). The number of all attacks was analyzed in case of 20 C1-INH-AE patients due to the small patient number. UAE occurred in 10%. C1-INH-AE, acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency; C1-INH-HAE, hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency

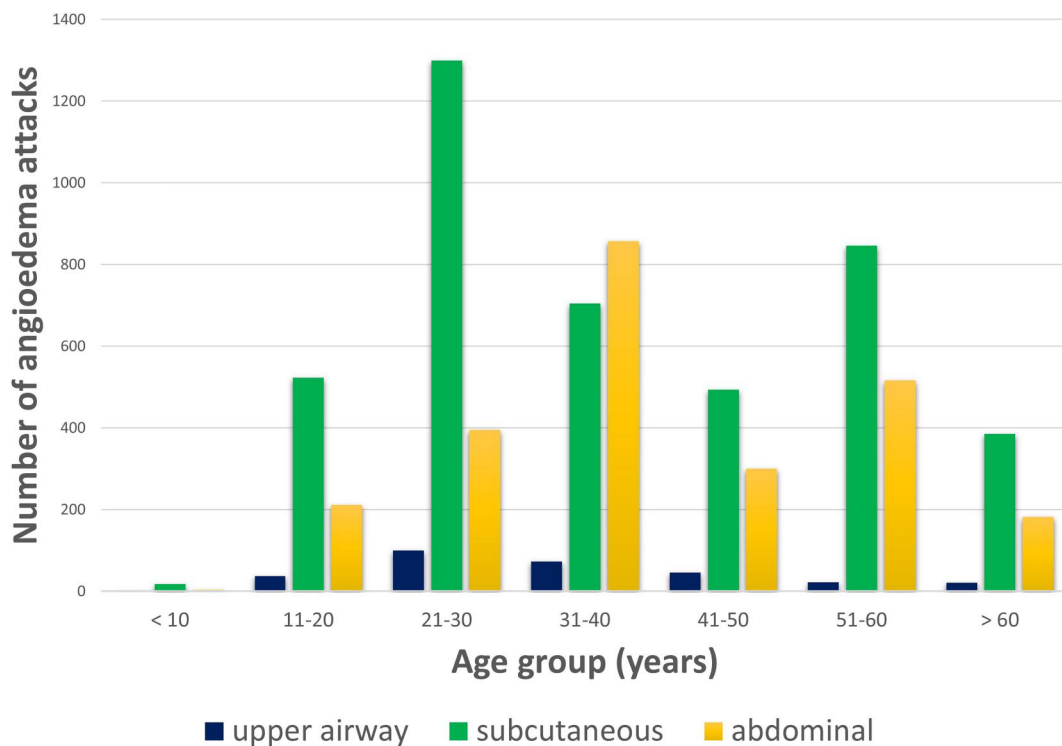


FIGURE 5 Age distribution of upper airway, subcutaneous and abdominal C1-INH-HAE attacks. Between 2010 and 2020, 7607 attacks of 56 C1-INH-HAE patients were analyzed. Subcutaneous attacks mainly occurred in the 21–30 and the 51–60 age groups; abdominal attacks occurred in the 31–40 and the 51–60 age groups, while upper airway angioedema was most frequent in 21–40-year-old patients. C1-INH-HAE, hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency

The patients were divided into 10-year-long age groups and the localization of the attacks was also compared (Figure 5). The 4533 subcutaneous attacks mostly occurred in the 21–30 and 51–60 age

group; abdominal attacks occurred in the 31–40 and the 51–60 age groups, while in case of UAE attacks, there was a frequency spike in the 21–30 age group.

The age distribution of UAE showed the following distribution: 1 patient (2 attacks) between 9 and 10 years, 9 patients (37 attacks) between 11 and 20 years, 17 patients (100 attacks) between 21 and 30 years, 11 patients (73 attacks) between 31 and 40 years, 15 patients (46 attacks) between 41 and 50 years, 7 patients (22 attacks) between 51 and 60 years, and 7 patients (21 attacks) at 60+ years.

3.2 | Incidence of UAE in case of C1-INH-AAE patients

Out of 20 C1-INH-AAE patients treated at the HACRE, 13 have already experienced UAE. The family history regarding angioedematous attacks was negative for all patients. The median of the appearance of the first UAE was at the age of 60 years (min: 41 years, max: 83 years). In 5/13 patients, the first AE attack was localized as an UAE. For the first UAE, all 13 patients received conventional treatment. 3/13 patients (2 males, 1 female) were either intubated or had tracheotomy. In case of 8/13 patients, ACEI could be observed as a provoking factor. Out of 20 patients, ACEI provoked an AE attack in case of nine patients. One patient experienced UAE after a dental procedure.

10/13 patients had their C1-INH-AAE diagnosis established within 1 year after the first UAE. In case of three patients, the time between the first UAE and the diagnosis was 2, 7 and 10 years. In case of the first patient, chronic lymphocytic leukemia was the underlying disease, while the latter two patients have not had an underlying disease diagnosed since. Due to the small number of patients, all the data of C1-INH-AAE patients was analyzed focusing on the localization of the attack. The 20 patients had 187 subcutaneous (27.4%), 157 lip and tongue (23%), 146 face (21.4%), 124 abdominal (18.2%) and 69 UAE (10.1%) attacks altogether (Figure 4).

3.3 | Incidence of UAE in case of hereditary angioedema patients with normal C1-INH levels

In our center, three patients (from two families, one female, two males) are treated due to the mutation of the K330E plasminogen gene. From the 3 PLG-HAE patients, two experienced AE: one patient at the age of 53 years had a tongue edema, the other patient had a face edema at the age of 17 and multiple tongue and pharynx edemas at the age of 40 years, which were probably provoked by taking ACEI (perindopril). We also treated three patients (from one family, two women, one man) due to the 18 base pair duplication in the 9th exon of factor XII (c894_911dup). Out of them, only one patient had AE: they experienced an attack that affected their face, eyelid, lip, pharynx, and abdomen at the age of 35. None of the patients smoked, and we do not know about anyone in their families who died of suffocation.

4 | DISCUSSION

Currently, the first appearance and the frequency of UAE cannot be predicted, it occurred in all four examined patient groups (C1-INH-HAE, C1-INH-AAE, PLG-HAE and FXII-HAE), and it caused a life-threatening condition and suffocation for the undiagnosed relatives of the patients in the C1-INH-HAE group, based on the family history. We examined nine families whose members have experienced suffocation due to UAE, and in case of 7/9 families, a total of 15 ancestors died of suffocation prior to the diagnosis of C1-INH deficiency. This is in line with the findings of Bork et al., published in 2012, in which they pointed out the fact that death by suffocation is higher in undiagnosed patients. Almost 30% of the undiagnosed ancestors died of suffocation, and the rate of the death by suffocation in undiagnosed C1-INH-HAE patients compared to diagnosed patients was 9:1; the reason for this was presumed to be the lack of awareness in undiagnosed patients (the patient was not aware of the fact that UAE can occur anytime and that it can potentially be lethal).²⁶ Although death by suffocation can occur even after the diagnosis, these are mostly caused by inappropriate treatment, which can result from the patients not getting targeted therapy, and from patients delaying or missing the administration of the available drugs, as it happened in case of two of our patients. In 2020, Perego et al. published their analysis, in which they examined the life expectancy and the cause of death in Italian C1-INH-HAE patients. They found that their life expectancy did not differ significantly from that of the general population; suffocation was preceded by death by malignant and cerebrovascular diseases, which could be explained by the availability of on-demand treatment.²⁷ The first UAE occurs at a young age, mostly in the second or third decade; however, it can also occur in children. In the literature the youngest age when UAE occurred was 3 years. UAE in children could rapidly cause suffocation since the diameter of the airways is way smaller than the airways of an adult; therefore a mild mucosa edema can cause an airway obstruction. In earlier studies, a connection was found between the early appearance of symptoms and the severity of the manifestation of HAE attacks.²⁸⁻³¹ Based on our follow-up data, UAE attacks most often occur in the 21-30 age group, while subcutaneous and abdominal attacks frequently occur in the 51-60 age group. Earlier studies show that asphyxia is most common amongst patients between 21 and 30, and although the two patients diagnosed with HAE were from this age group, suffocation could occur at any age.²⁶

It was an interesting observation that although HAE attacks occur more frequently and in more severe forms in women, the incidence of UAE attacks showed no difference between the two sexes. We found a similar result among men and women who smoked.³²

The incidence of UAE in our patients is substantially higher than in earlier studies, where the incidence of UAE was less than 1% of HAE attacks. UAE covers 4% of all attacks in C1-INH-HAE patients, while it makes up 10% of all the attacks in C1-INH-AAE patients.³¹

The UAE group had significantly lower baseline functional C1-INH levels, which consistent with the observations of our previous study which demonstrated a significant correlation between the level of functional C1-INH and disease severity.³³

Interestingly, nonsense *SERPING1* mutations were detected in a considerable number of patients who ever suffered from UAE (16.3%), compared to those who never had an UAE attack (9.3%), which is in line with our previous observation, where missense *SERPING1* mutations were associated with a less severe disease course while the nonsense and splice mutations resulted in a more severe course.³⁴ On the other hand, previously confirmed splice mutations in *SERPING1* occurred less frequently in patients suffering from UAE (9.2%) compared to those who never had an UAE (22.7%). Many trigger factors are known which could provoke UAE, for example, upper respiratory tract infections, operations in the mouth-pharynx-larynx area, dental procedures, any kind of mechanical trauma in this region (e.g. endotracheal narcosis), or taking certain medications (ACEI).^{30,35-37} Our patients mostly reported upper respiratory tract infections, stress, and physical exhaustion as the causes of UAE.

Since the area of the larynx is highly exposed to pathogens and irritative agents, it is presumed that the larynx has an important immunological function in the airways; this is also supported by the mucosa-associated lymphoid tissue specific to the larynx found on the laryngeal surface of the epiglottis, the false vocal cords.^{38,39} In a study published in 2017, it was found that smoking people have an increased ratio of CD31 T-cells, regulator T-cells and total T-cells (i.e., cellular ratio of immune tolerance), which plays a role in modulating the immune homeostasis of the larynx (increased ImmunoCRIT values in smokers implicate a role for this environmental exposure in modulating laryngeal immune homeostasis).⁴⁰ They showed that the chemical agents in tobacco smoke help neutrophil granulocytes produce superoxides and reactive oxygens; the necrosis of the mucosa could lead to the edema of the distal airways.⁴¹ We think it is an important observation that smokers experience UAE attacks more frequently than non-smokers, which raises the question if tobacco smoke could cause similar changes to the UA mucosa. In view of this, we drew the attention of patients to the high risk of smoking in the development of UAE.

It was an important observation that UAE attacks in C1-INH deficient patients show a different pattern. The time elapsed between the first UAE attack and the diagnosis was longer in case of C1-INH-HAE patients.

10/13 patients had the C1-INH-AAE diagnosis established within 1 year after the first UAE, which correlates with the diagnostic window in literature.⁴² However, it could be observed that patients who experienced UAE had a C1-INH-AAE diagnosis earlier.⁴³

In case of bradykinin-mediated angioedemas, establishing an early diagnosis is fundamental, as UAE has a crucial role in both hereditary and acquired AEs, being the only edema localization that can be lethal without proper treatment.

For the first time, hereditary types usually occur in young adulthood, but they can occur at any age; hence, patients must be informed and trained, which does not only include the early

recognition of the starting symptoms of UAE (dysphagia, sore, lump sensation, voice changes),⁴⁴ but also has to include the importance of avoiding trigger factors (smoking, medications, especially ACEI and infections). Concomitantly with the diagnosis, adequate medication for the treatment of two acute attacks and its continuous availability should be provided for symptomatic and asymptomatic patients too, because, as we have shown, even the first UAE can lead to suffocation in our patient group as well.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the medical professionals working in the day-to-day care of these patients, without whose help this study could not have been possible. Namely Judit Bali, Lászlóné Kertész, Andrásné Dóczy, Zsuzsanna Szendrei and Edina Szabó. All authors have approved the submission of this manuscript. The results have not been previously published and are not being considered for publication in another journal. This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office grant No. K124557.

CONFLICT OF INTEREST

Zsuzsanna Balla has participated in clinical trials of CSL Behring, Pharming, Pharvaris, and Takeda. Beáta Visy has participated in clinical trials of Takeda. Lilian Varga has received travel grants from CSL Behring and Shire Human Genetic Therapies Inc. Henriette Farkas received research grants from CSL Behring, Takeda, and Pharming and served as an advisor for these companies and Kalvista and Biocryst, and has participated in clinical trials/registries for BioCryst, CSL Behring, Pharming, Kalvista, Pharvaris, and Takeda. The other authors have declared that no conflict of interest exists.

CODE AVAILABILITY

GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zsuzsanna Balla: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Visualization. **Noémi András:** Conceptualization; Data curation. **Zsófia Pólai:** Conceptualization; Formal analysis. **Beáta Visy:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis. **Ibolya Czaller:** Conceptualization; Formal analysis. **György Temesszentandrás:** Conceptualization. **Dorottya Csuka:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology. **Lilian Varga:** Conceptualization; Data curation; Validation; Funding acquisition; Project administration; Resources; Supervision; Visualization.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from Semmelweis University, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence.

ORCID

Zsuzsanna Balla  <https://orcid.org/0000-0002-9041-5036>

Noémi András  <https://orcid.org/0000-0001-6104-5446>

Ibolya Czaller  <https://orcid.org/0000-0002-7890-0434>

Dorottya Csuka  <https://orcid.org/0000-0003-3610-9852>

Lilian Varga  <https://orcid.org/0000-0002-5484-364X>

Henriette Farkas  <https://orcid.org/0000-0003-2929-1721>

REFERENCES

1. Wu MA, Tsvirkun D, Bureau L, et al. Paroxysmal permeability disorders: development of a microfluidic device to assess endothelial barrier function. *Front Med.* 2019;6(Apr):1-7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00089>
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(7):868-887. <https://doi.org/10.1111/all.12313>
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(7):1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
4. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014;27(4):159-163. <https://doi.org/10.1089/ped.2014.0425>
5. 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(5):602-616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
6. Kaplan AP. Bradykinin-mediated diseases. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:140-147. <https://doi.org/10.1159/000358619>
7. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-14. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
8. Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, Cervenak L, Varga L. "Nuts and Bolts" of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):140-151. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8539-6>
9. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(2):442-450. <https://doi.org/10.1111/all.13270>
10. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1009-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.020>
11. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(12):2479-2481. <https://doi.org/10.1111/all.13869>
12. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol.* 2011;141(1):31-35. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.07.002>
13. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:4-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.011>
14. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(11):2989-2992. <https://doi.org/10.1111/all.14454>
15. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1307-1313. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.032>
16. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008;51(6):1624-1630. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110270>
17. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1637-1642. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1637>
18. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):327-332. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60594-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60594-7)
19. Perza M, Koczirka S, Nomura JT. C1 esterase inhibitor for ACE-inhibitor angioedema: a case series and literature review. *J Emerg Med.* 2020;58(3):e121-e127. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.10.031>
20. Balla Z, Zsilinszky Z, Pólai Z, et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):947-955. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.052>
21. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982;284(1):2-9. <https://doi.org/10.1097/00000441-198207000-00001>
22. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schöpf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-354. <https://doi.org/10.4065/75.4.349>
23. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine.* 1992;71(4):206-215. <https://doi.org/10.1097/00005792-199207000-00003>
24. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):85-92. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0993-z>
25. Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: an approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(3):367-377. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03845.x>
26. 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(3):692-697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>
27. Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, et al. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1772-1774. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.007>
28. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, Craig T, Zhang HY. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):539-544. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.003>
29. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):235-238. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.007>
30. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-18>
31. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1229-1235. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1229>
32. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>

33. Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2010;134(3):354-358. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.11.002>
34. Bors A, Csuka D, Varga L, et al. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1708-1711. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.015>
35. Nagler R, Muska E, Laster Z. Induced acute hereditary angioedema: a life-threatening condition. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(6):1287-1289. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.653>
36. Ho LI, Harn HJ, Lien TC, Hu PY, Wang JH. Postextubation laryngeal edema in adults risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. *Intensive Care Med.* 1996;22(9):933-936. <https://doi.org/10.1007/BF02044118>
37. Roberts DS, Mahoney EJ, Hutchinson CT, Aliphas A, Grundfast KM. Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 2008;118(12):2115-2120. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318182f805>
38. Barker E, Murison P, Macchiarini P, et al. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(3):503-508. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03232.x>
39. Rees LE, Ayoub O, Haverson K, Birchall MA, Bailey M. Differential major histocompatibility complex class II locus expression on human laryngeal epithelium. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(3):497-502. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02301.x>
40. Jetté ME, Seroogy CM, Thibeault SL. Laryngeal T regulatory cells in the setting of smoking and reflux. *Laryngoscope.* 2017;127(4):882-887. <https://doi.org/10.1002/lary.26223>
41. Reid A, Ha JF. Inhalational injury and the larynx: a review. *Burns.* 2019;45(6):1266-1274. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.10.025>
42. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France. *Medicine.* 2016;95(33):e4363. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004363>
43. Pólai Z, Balla Z, András N, et al. A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Intern Med.* 2021;289(4):547-558. <https://doi.org/10.1111/joim.13182>
44. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-19>

How to cite this article: Balla Z, András N, Pólai Z, et al. The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Clin Transl Allergy.* 2021;e12083. <https://doi.org/10.1002/clt2.12083>