

راهنمای تشخیص و درمان آنژیوادم ارثی

(ویژه کادر درمان)

نویسندگان:

دکتر لیلا مرادی

دکتر پریچهر بحرینی

زیرنظر:

دکتر زهرا پورپاک، دکتر محمدرضا فضل‌الهی



بانک ثبت اطلاعات
آنژیوادم ارثی ایران



مؤسسه حمایت از بیماران مبتلا به نقص
سیستم ایمنی (سازمان مردم نهاد)



بانک اطلاعات
بیماران نقص ایمنی اولیه ایران



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرشناسه: مرادی، لیلا، ۱۳۵۷-

عنوان و نام پدیدآور: راهنمای تشخیص و درمان آنژیوادم ارثی (ویژه کادر درمان) / نویسندگان لیلا مرادی، پریچهر بحرینی؛ زیر نظر زهرا پورپاک، محمدرضا فضل‌الهی؛ [به سفارش] مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

مشخصات نشر: تهران: نقطه طلایی، ۱۴۰۱.

مشخصات ظاهری: ۳۲ ص.؛ مصور، جدول؛ ۱۴/۵ × ۲۱/۵ س.م.

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۹۶۰۲۲-۹۴ : ۷۰۰۰۰۰ ریال

وضعیت فهرست نویسی: فیپا

یادداشت: کتابنامه.

موضوع: آنژیوادم Hereditary Angioedema

شناسه افزوده: بحرینی، پریچهر، ۱۳۷۰-

شناسه افزوده: پورپاک، زهرا، ۱۳۳۹ -

شناسه افزوده: فضل‌الهی، محمدرضا، ۱۳۴۷ -

شناسه افزوده: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

شناسه افزوده: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

شناسه افزوده: Tehran University of Medical Sciences and Health Services

شناسه افزوده: بانک اطلاعات بیماران نقص ایمنی اولیه ایران

رده بندی کنگره: RC۵۹۴

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۹۷۵

شماره کتابشناسی ملی: ۸۸۱۵۳۲۴

اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیپا

نام کتاب: راهنمای تشخیص و درمان آنژیوادم ارثی (ویژه کادر درمان)

نویسندگان: دکتر لیلا مرادی، دکتر پریچهر بحرینی

نظارت علمی: دکتر زهرا پورپاک، دکتر محمدرضا فضل‌الهی

نظارت اجرایی: زهرا آریج

ناشر: انتشارات نقطه طلایی

نوبت چاپ: اول، بهار ۱۴۰۱

چاپ و صحافی: چاپ کهن

شمارگان: ۵۰۰ جلد

قیمت: ۷۰۰۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۹۶۰۲۲-۹۴

مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

تهران، انتهای خیابان بهشتی، تقاطع خیابان ولی‌عصر

خیابان عبادی، نعیمی غربی، پلاک ۲۷، واحد ۳

کدپستی: ۱۵۹۵۷۱۶۹۵۶

تلفن: ۸۸۷۰۹۳۴۸-۵۰



فهرست:

۷	مقدمه
۷	تعریف آنژیوادم ارثی
۸	دسته بندی آنژیوادم ارثی
۹	پاتوفیزیولوژی
۹	علایم بالینی
۱۱	عوامل تحریک یا تشدید کننده آنژیوادم
۱۱	بیماریهای همراه
۱۱	آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهار کننده C1 (C1-INH- AAE)
۱۲	آنژیوادم ارثی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده ACE (ACE-AE)
۱۲	ارزیابی و تشخیص آزمایشگاهی آنژیوادم ارثی
۱۳	معیارهای تشخیص آنژیوادم ارثی با اختلال در C1-INH (کمی یا کیفی Type I, II)
۱۳	درمان آنژیوادم ارثی
۱۵	کنترل حمله آنژیوادم ارثی
۱۶	پروپیللاکسی کوتاه مدت یا قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی
۱۷	اندیکاسیون های درمان پیشگیرانه طولانی مدت
۲۱	بیماری آنژیوادم ارثی در کودکان
۲۱	ملاحظات درمانی آنژیوادم ارثی در زنان
۲۳	ملاحظات درمانی آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهار کننده C1 (C1-INH-AAE)
۲۴	پیگیری بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی
۲۴	غربالگری اعضای خانواده
۲۵	آنژیوادم ارثی در دوران پاندمی کووید-19
۲۵	ثبت بیماران آنژیوادم ارثی در بانک اطلاعات مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی
۲۷	اختصارها (Abbreviations)
۲۸	منابع
۳۱	Abstract

پیشگفتار

به نام او که جان را حکمت آموخت

با توجه به اهمیت بیماری آنژیوادم و نادر بودن بیماری و آشنایی کم کادر درمان با این بیماری، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی اقدام به تهیه و انتشار راهنمای تشخیص، درمان و پیشگیری آنژیوادم ارثی نموده است. این مرکز در سال ۲۰۰۶ اقدام به ثبت بانک اطلاعاتی بیماران آنژیوادم ارثی (Iranian Hereditary Angioedema Registry) نموده است و از آن زمان تاکنون اطلاعات بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی از سراسر کشور ثبت و بررسی می‌شود.

از دیگر اقدامات این مرکز می‌توان به تهیه کارت شناسایی ویژه بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی (حاوی اطلاعات شناسایی بیماران و همچنین اطلاعات علمی پیرامون درمان و کنترل بیماری)، بروشور آموزشی ویژه بیماران و برگزاری وبینارهای آموزشی برای بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی اشاره کرد. آنژیوادم بیماری مهم و پرخطری است که بیماران باید در اسرع وقت شناسایی شوند و تحت درمان قرار بگیرند و در صورت لزوم غربالگری خانواده بیماران نیز آغاز شود.

امیدواریم مطالعه این کتاب گامی مثبت در جهت کمک به کادر درمان در تشخیص، درمان و غربالگری مناسب و سریع بیماران داشته باشد. لازم به ذکر است نظرات ارزشمند شما در خصوص این کتاب راهنما، سبب ارتقای آن و موجب قدردانی خواهد بود.

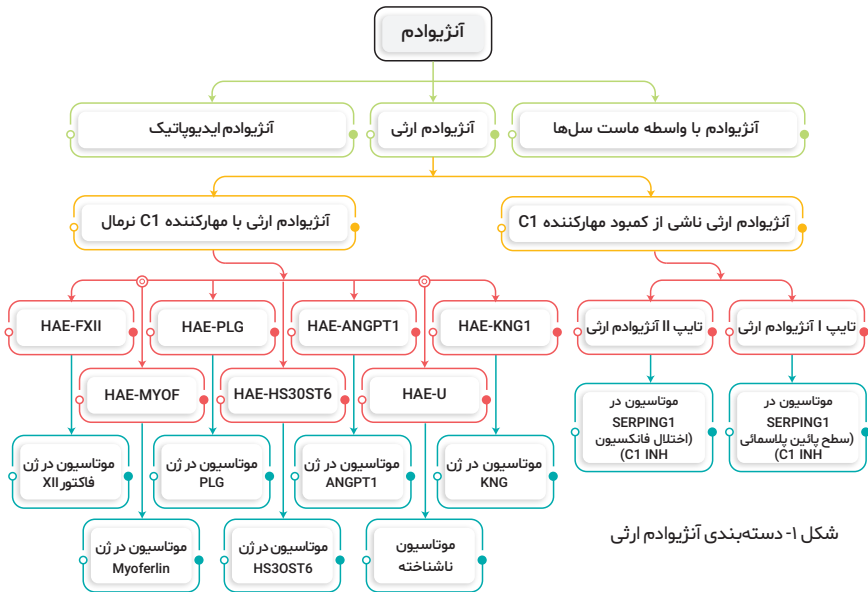
مولفین

بهار ۱۴۰۱

مقدمه

آنژیوادم یک تورم موضعی خود محدود شونده زیر جلدی یا زیر مخاطی است که در نتیجه وازودیلایسیون گذرا و افزایش نفوذپذیری عروق رخ می‌دهد و اغلب در نواحی با بافت همبند مثل صورت، لب‌ها، دور چشم، دهان، حلق، حنجره، اندام‌ها، ناحیه تناسلی و جدار روده‌ها بروز می‌کند. انواع آنژیوادم عبارتند از:

- آنژیوادم با واسطه مدیاتورهای ماست سل (MCIM-AE)
- آنژیوادم با واسطه‌ی برادی کینن (BK-AE)
- آنژیوادم ایدیوپاتیک به علت ناشناخته (شکل ۱)



تعریف آنژیوادم ارثی

یک بیماری نادر با توارث اتوزومال غالب است که با تورم غیر قرینه‌ی مکرر بدون همراهی کهیر و خارش در بافت زیر جلدی و مخاطهای تنفسی فوقانی و گوارشی بروز می‌کند. این حملات آنژیوادم در عرض ۲-۵ روز فروکش می‌کند، اما ممکن است دردناک باشد و اگر در حنجره رخ دهد منجر به آسفیکسی کشنده گردد.



شیوع کلی این اختلال از ۱۰,۰۰۰ : ۱ تا ۵۰,۰۰۰ : ۱ در جمعیت عمومی تخمین زده می‌شود و در اغلب موارد، ابتلای نسل‌های متعدد از فرد بیمار گزارش می‌گردد.

دسته‌بندی آنژیوادم ارثی

بیماری آنژیوادم ارثی به ۲ نوع اصلی تقسیم بندی می‌شود که از نظر بالینی غیر قابل افتراق هستند:

۱. آنژیوادم ارثی ناشی از کمبود مهارکننده C1 (HAE-C1 INH) یا اختلال در عملکرد C1 INH

۲. آنژیوادم ارثی با سطح طبیعی مهارکننده C1 (HAE-nl-C1 INH) و عملکرد طبیعی C1 INH

آنژیوادم ارثی ناشی از کمبود مهارکننده C1 (HAE-C1 INH) خود به دو زیر دسته تقسیم می‌شود:

- نوع I HAE با کاهش سطح سرمی و عملکرد پروتئین C1 INH
- نوع II HAE با سطح سرمی طبیعی از C1 INH که به علت فقدان عملکرد طبیعی این پروتئین، تست‌های عملکردی (فانکشنال) C1 INH کاهش می‌یابد.

هر دو نوع آنژیوادم ارثی I و II ناشی از موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده مهار کننده C1 (SERPING1) هستند.

آنژیوادم ارثی با سطح طبیعی و عملکرد طبیعی از پروتئین مهارکننده C1 (HAE-nl-C1 INH)

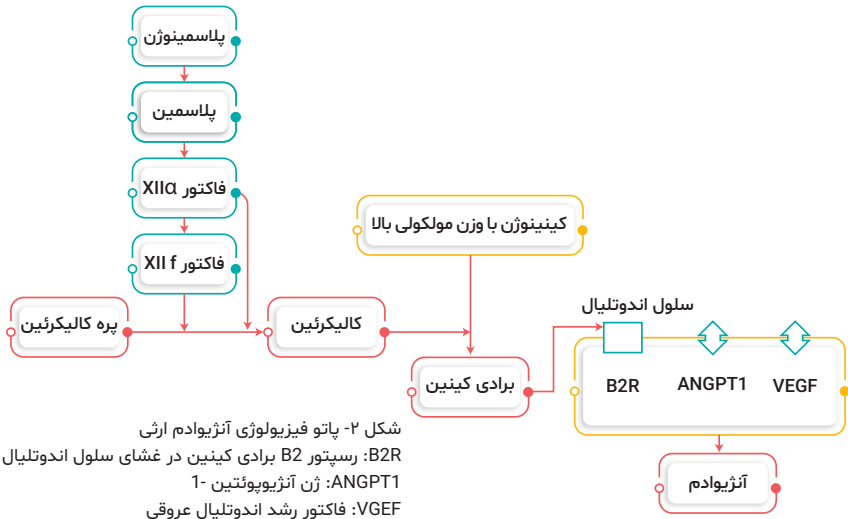
برای اولین بار در سال ۲۰۰۰ توصیف شد. علیرغم تفاوت در پاتومکانیسم این دسته از آنژیوادم ارثی با انواع I-HAE و II-HAE، مبتلایان علایم مشابه با دو دسته قبلی شامل آنژیوادم مکرر پوستی یا مخاطی، فقدان کبیر، سابقه فامیلی مثبت آنژیوادم دارند ولی سطح سرمی و عملکرد C1 INH نرمال است. این بیماران ممکن است به درمان‌های رایج آنژیوادم ارثی پاسخ مناسبی نداشته باشند. تاکنون ۷ دسته از این اختلال مشخص شده است:

۱. HAE-F XII در اثر موتاسیون در فاکتور XII انعقادی
۲. HAE-PLG در اثر موتاسیون در ژن کد کننده پلاسمینوژن
۳. HAE-ANGPT1 در اثر موتاسیون در ژن کد کننده آنژیوپوتین 1-
۴. HAE-KNG1 در اثر موتاسیون در ژن کد کننده کینینوژن
۵. HAE-myoferlin در اثر موتاسیون در ژن کد کننده میوفرلین
۶. HAE-HS3OST6 در اثر موتاسیون در ژن کد کننده Heparan Sulfate 3-O- Sulfotransferase6
۷. HAE-Unknown (HAE-U) در بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی با سطح طبیعی از C1 INH که هنوز موتاسیون عامل بیماری شناخته نشده است.

HAE-nl-C1 INH قبلاً به عنوان تایپ III آنژیوادم ارثی نامیده می‌شد که در حال حاضر این نامگذاری منسوخ شده است.

پاتوفیزیولوژی آنژیوادم ارثی

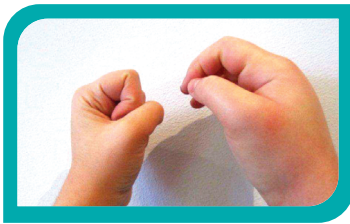
۱. آنژیوادم ارثی با کمبود C1 INH (HAE-C1 INH): مدیاتور اصلی در بروز تورم، برادی کینین است. در فقدان اثر مهار کننده C1 INH (C1 INH) بر فاکتور XII و کالیکرئین، فعال شدن پروتئازهای سیستم تماسی (Contact System) موجب تولید برادی کینین می‌شود. برادی کینین با اتصال به گیرنده B2 برادی کینین در اندوتلیوم عروقی موجب نفوذپذیری عروق و ایجاد آنژیوادم می‌شود. (شکل ۲)



۲. آنژیوادم ارثی با سطح نرمال از مهار کننده C1 INH (HAE-nl-C1 INH): در این نوع از آنژیوادم ارثی نیز موتاسیون‌های ذکر شده، با اختلال در عملکرد مهار کننده C1 موجب افزایش تحریک‌پذیری و فعال شدن سیستم تماسی Contact System و تولید برادی کینین می‌شود که بروز آنژیوادم را به دنبال خواهد داشت.

علائم بالینی

با توجه به توارث اتوزوم غالب، احتمال ابتلاء هر یک از فرزندان دختر یا پسر یک فرد مبتلا به آنژیوادم ارثی ۵۰٪ است. علائم این بیماری معمولاً در طی کودکی یا اوایل بزرگسالی بروز می‌کند (حتی در سن ۲ سالگی). در نیمی از بیماران مبتلا به HAE-C1 INH علائم تا سن ۱۰ سالگی شروع شده و با رسیدن به بلوغ، دفعات و شدت حملات افزایش می‌یابد و اغلب مبتلایان تا سن ۲۰



سالگی علامت‌دار می‌شوند. شدت و دفعات آنژیوادم در بیماران بسیار متفاوت است. در افراد مبتلا در یک خانواده نیز الگوی بروز حملات متغیر می‌باشد. علامت مشخصه همه انواع آنژیوادم ارثی، بروز آنژیوادم مکرر است که باعث تورم غیر گوچه گذار در نقاط مختلف بدن و علائم شکمی و تنفسی می‌گردد. این حملات

بدون همراهی کهیر و خارش هستند و شایع‌ترین محل بروز آنژیوادم، در اندام‌ها، صورت و ناحیه ژنیتالیا است. در دو نوع HAE-MYOF, HAE-ANGPT1 موتاسیون‌هایی که اندوتلیوم عروقی را درگیر می‌کنند، موثر هستند.

معمولاً تورم در طی ۲۴ ساعت اول به حداکثر شدت می‌رسد و برخلاف آنژیوادم ناشی از هیستامین، پایدار است و در صورت عدم درمان مناسب ۳ تا ۵ روز طول می‌کشد. در بعضی بیماران بویژه در اغلب بیماران مبتلا به C1-INH-HAE چند ساعت تا یک روز قبل از شروع آنژیوادم علائمی مانند خستگی، اختلال خلق، تهوع، تشنگی، درد عضلانی و علائم شبیه آنفولانزا یا اریتما مارژیناتوم (Erythema Marginatum) به صورت بثورات ماکولر غیر خارش‌دار بروز می‌کند که باید از کهیر افتراق داده شود.

این نوع آنژیوادم به درمان با دوز بالای آنتی هیستامین‌ها، کورتیکواستروئیدها و اپی نفرین اومالیزوماب Omalizomab پاسخ نمی‌دهد که خود یک یافته کلیدی در تشخیص HAE است. تورمی که هفته‌ها طول بکشد نیز با تشخیص HAE همخوانی ندارد.

حملات راه‌های تنفسی فوقانی: ادم حنجره ممکن است به تنهایی یا همراه تورم لب‌ها و کام رخ دهد. علائم اولیه شامل احساس خارش، زخم و گلودرد، احساس تنگی در حلق، تغییر صدا و سرفه پارس مانند است. نیمی از بیماران، در طی عمر خود دچار ادم حنجره می‌شوند، ولی بروز آن در سن بالای ۴۵ سال کمتر است. شایع‌ترین علل تحریک‌کننده، جراحی دهان یا کشیدن دندان است. حملات گوارشی با دردهای کولیکی، تهوع، استفراغ و یا اسهال ناشی از ادم جدار روده‌ها بروز می‌کند. تشخیص حملات آنژیوادم گوارشی از اورژانس‌های واقعی جراحی شکم سخت است و گاهی شباهت علائم شکمی با حملات قبلی آنژیوادم گوارشی می‌تواند به افتراق از سایر علل شکم حاد کمک کند. در HAE، علائم گوارشی بدون تب، علائم تحریک پریتونئال یا افزایش گلبول‌های سفید است (اگرچه در حملات شدید قدر مطلق نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد)

علائم غیر معمول آنژیوادم ارثی: شامل تورم مقطعی در مثانه و مجرای ادراری، مجرای پانکراتیک، کیسه صفرا، درد و فشار در قفسه سینه، رنال کولیک، تورم و درد مفاصل و تجمع مایع در فضای پلورال یا پریکاردیال است که گاهی با آنژیوادم پوستی همراهی دارند.

علائم بیماران مبتلا به HAE-nI- C1 INH کمی متفاوت است و مشخصاً در اواخر نوجوانی یا اوایل بزرگسالی شروع می‌شوند. آنژیوادم در صورت و زبان شایع‌تر و حملات شکمی کمتر هستند. خانم‌های مبتلا به HAE-nI- C1 INH بیشتر از مردان علامت‌دار می‌شوند و بروز آنژیوادم معمولاً حساس به مواجهه با استروژن اندوزن یا آگزوژن است (به ویژه HAE-FXII)

عوامل تحریک‌کننده و تشدیدکننده آنژیوادم

تروما شامل اقدامات دندانپزشکی و جراحی از عوامل محرک ادم در بسیاری از بیماران است. ایستادن یا نشستن طولانی مدت، دوچرخه‌سواری یا اسب‌سواری باعث بروز آنژیوادم می‌شود. استرس، بی خوابی، عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی، باکتریوری، خون‌ریزی ماهیانه، مواجهه با سرما، عفونت هلیکوباکترپیلوری (در حملات شکمی) و مصرف بعضی غذاهای محرک از عوامل تحریک‌کننده دیگر هستند. مصرف داروهای حاوی استروژن، تاموکسیفن و مهارکننده‌های ACE هم از علل تشدید حملات محسوب می‌شوند.

بیماری‌های همراه

اغلب بیماران آنژیوادم ارثی از نظر سایر موارد، سالم هستند، اما بعضی بیماری‌ها در همراهی با HAE گزارش شده است، از جمله افسردگی، پانکراتیت، بیماری سلیاک (۱۸٪ در مقابل ۱/۲٪ جمعیت عادی)، خود ایمنی‌ها از جمله تیروئیدیت، SLE، شوگر، بیماری التهابی روده، گلوومونفریت.

آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهار کننده C1 (C1-INH- AAE)

آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهار کننده C1 (C1-INH-AAE) یک علت نادر آنژیوادم غیر کهبیری در بزرگسالان، با شیوع ۱ در ۶۰۰ هزار جمعیت عمومی است و بیماران عمدتاً در دهه چهارم و بالاتر عمر هستند. کاهش فعالیت مهار کننده C1 موجب افزایش فعالیت سیستم کالیکرئین-کینین و تجمع برادی کینین و وازو دیلاتاسیون می‌گردد.

وجود اتوآنتی‌بادی بر علیه مهارکننده C1 در بعضی بیماری‌های لنفولیفراتیو مانند میلیوم مالتیپل، CLL، لنفوم غیر هوچکین و بیماری‌های خود ایمنی مانند لوپوس اریتروماتوز سیستمیک، می‌تواند توجیه کننده بروز آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهار کننده C1 در این بیماران باشد. احتمال بروز این اختلال در دریافت‌کنندگان پیوند یا بیمارانی که درمان ایمونوساپرسیو دریافت می‌کنند، هم بیشتر از جمعیت عادی است.

در این نوع آنژیوادم، درگیری صورت و ادم حنجره شایع‌تر از اندام‌ها و حملات شکمی است. یافته‌های آزمایشگاهی نیز کاهش مقادیر C4، C1-INH کمی و کیفی، C1q سرمی است. سطح C1q سرمی در ۸۰٪ موارد کاهش یافته است و نتایج آزمایشات باید به همراه یافته‌های بالینی مورد تفسیر قرار گیرد.

آنژیوادم ارثی ناشی از مصرف داروهای مهارکننده ACE (ACE-AE)

در بعضی از بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده ACE (ACE-I) و مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین II، گلیپتین ها و مهارکننده های نپریلیزن (Neprilysin) و فعال کننده های پلاسمینوژن بافتی، آنژیوادم اکتسابی با واسطه برادی کینین رخ می‌دهد. ACE یکی از عوامل موثر در شکسته شدن برادی کینین است. با مهار فعالیت آن، برادی کینین توسط آنزیم آمینوپپتیداز متابولیزه می شود و اگر در فردی فعالیت این آنزیم، در حداقل مقدار باشد، برادی کینین تجزیه نشده تجمع می یابد و موجب وازودیلاتاسیون می شود. این اثر ACE-I ها، بدون توجه به طول مدت مصرف دارو ممکن است باعث بروز آنژیوادم گردد و در نژاد سیاه، سنین بالا، همراهی با مصرف سیگار و جنس مونث شایع تر است. در آنژیوادم اکتسابی ناشی از مصرف این داروها، سابقه فامیلی آنژیوادم منفی است و همه آزمایشات C4، سطح کمی و کیفی C1q، C1 INH، C1q طبیعی می باشد.

ارزیابی و تشخیص آزمایشگاهی آنژیوادم ارثی

اندازه‌گیری سطح C4 سرم یک آزمایش غربالگری مفید است و حساسیت تشخیصی آن در فواصل بین حملات از ۸۱٪ تا ۹۶٪ متغیر است. وجود C4 نرمال سرمی در طی حمله آنژیوادم، تشخیص HAE- C1 INH را مورد شک قرار می‌دهد و در شک بالینی قوی به آنژیوادم ارثی، سطح سرمی و فانکسیون پروتئین C1 INH باید ارزیابی شود. در HAE تایپ I میزان کمی و عملکرد C1 INH کمتر از ۵۰٪ محدوده طبیعی است، ولی در نوع II فقط سطح عملکردی کمتر از ۵۰٪ محدوده طبیعی است. HAE-nI- C1 INH: در صورتی که بیمار علائم آنژیوادم ارثی دارد و C1 INH کمی و کیفی محدوده طبیعی است، این تشخیص مطرح می‌شود و بهترین روش تشخیص HAE-nI- C1 INH، بررسی ژنتیک برای یافتن موتاسیون در در یکی از ژن های فاکتور XII، پلاسمینوژن، آنژیوپوتتین-1 و کینینوژن، میوفرلین و HS30ST6 است.

C1q	فانکسیون C1 INH	C1 INH اتنی ژن	C4	
نرمال	کاهش یافته	کاهش یافته	کاهش یافته	آنژیوادم ارثی-I
نرمال	کاهش یافته	نرمال یا افزایش یافته	کاهش یافته	آنژیوادم ارثی-II
نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	آنژیوادم ارثی با C1 INH نرمال
کاهش یافته	کاهش یافته	کاهش یافته یا نرمال	کاهش یافته	آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود C1 INH
نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	آنژیوادم اکتسابی ناشی از مصرف ACE I

جدول ۱- یافته‌های آزمایشگاهی آنژیوادم ارثی و اکتسابی

آیا نیاز به تکرار آزمایش هست؟

برای تأیید تشخیص، نیاز به تکرار آزمایش در یک آزمایشگاه تشخیصی مرجع برای آنژیوادم ارثی است.

تست‌های ضروری دیگر: اگر آنژیوادم ایزوله در سن بالای ۴۰ سالگی بروز کند یا با علائم لنفوپورولیفراتیو یا اتوایمیون همراه باشد، اندازه‌گیری سطح C1q به افتراق C1 INH - HAE از کمبود اکتسابی C1 INH کمک می‌کند که در آنژیوادم ارثی نرمال است و در ۸۰٪ موارد آنژیوادم اکتسابی کاهش می‌یابد.

معیارهای تشخیص آنژیوادم ارثی با اختلال در C1-INH (کمی یا کیفی Type I, II)

که بر پایه آخرین شواهد موجود و نظر متخصصین در سال ۲۰۲۰ ارائه شده است، شامل موارد زیر است و باید همراه با قضاوت بالینی متخصصین بکار گرفته شود:

برای تشخیص HAE - C1-INH وجود موارد زیر ضروری است:

۱. سابقه آنژیوادم مکرر بدون همراهی کهیر و بدون مصرف داروهای ایجاد کننده آنژیوادم مانند ACE-I
۲. سطح کمی یا عملکردی C1 INH کمتر از ۵۰٪ نرمال
۳. سطح سرمی C4 پایین (در طی حمله یا بین حملات)

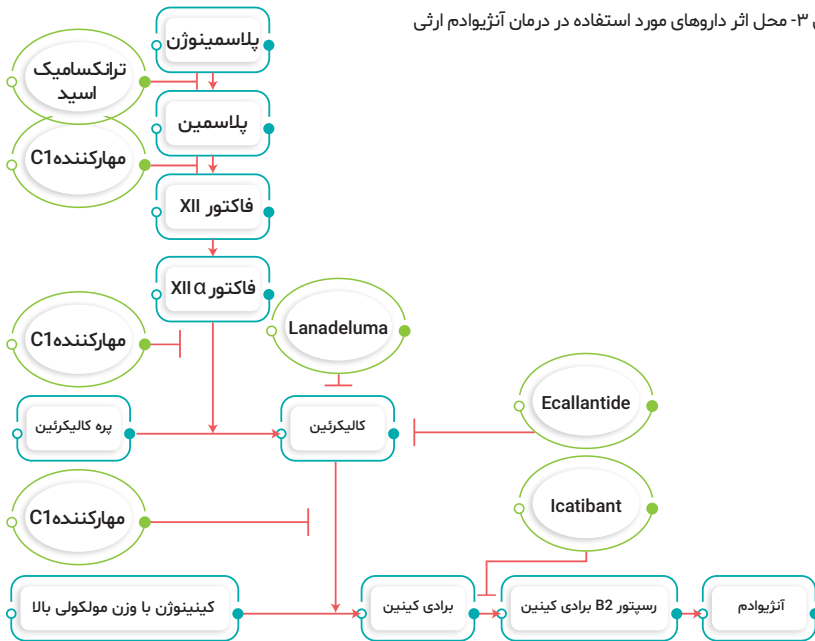
معیارهای تشخیصی تأیید کننده شامل:

۱. یافتن موتاسیون پاتولوژیک در ژن SERPING1 (برای تشخیص ضروری نیست)، سابقه خانوادگی آنژیوادم مکرر، سن بروز قبل از ۴۰ سالگی است.
۲. سابقه آنژیوادم مکرر بدون همراهی کهیر یا مصرف داروهای ایجاد کننده آنژیوادم
۳. یافتن موتاسیون مرتبط با بیماری یا سابقه فAMILIAL آنژیوادم مکرر که پاسخ مناسب به درمان با دوزهای بالا از آنتی هیستامین (مثال: 40mg سیتیزین ۲ بار در روز یا معادل آن) به مدت حداقل یک ماه نداشته است.
۴. سابقه پاسخ سریع و پایدار به درمان‌های اختصاصی برادای کینین یا بروز آنژیوادم کاملاً محسوس و ثبت شده یا ادم جداره روده ثبت شده در تصویربرداری مانند CT یا MRI نیز تأیید کننده تشخیص HAE-nl- C1 INH است.

درمان آنژیوادم ارثی

داروهای مورد تأیید در درمان بیماران آنژیوادم ارثی در قسمت‌های مختلفی از مسیر فعال شدن سیستم تناسی و کالیکرئین و تولید برادای کینین موثر هستند (شکل ۲) و براساس مکانیسم اثر در پنج دسته اصلی قرار می‌گیرند که در جدول ۲ آورده شده است.

شکل ۳- محل اثر داروهای مورد استفاده در درمان آنژیوادم ارثی



نیمه عمر	انديکاسيون مصرف	روش تجویز	مکانیسم اثر	نام دارو	ماده اصلی
۲ ساعت	درمان حمله آنژیوادم	زیر جلدی	مهار کننده کالیکرین	Kalbitor	Ecallantide
۲-۴ ساعت	درمان حمله آنژیوادم	زیر جلدی	آنتا گونیست رسپتور B2 برادی کینین	Dyax Firazyf Takeda	Icatibant
۳۶-۴۸ ساعت	درمان حمله پروفیلاکسی کوتاه مدت	داخل وریدی	کنسانتره پاستوریزه C1-INH مشتق از پلازما	Berinert	C1-INH
۳۶-۴۸ ساعت	پروفیلاکسی طولانی مدت	داخل وریدی	کنسانتره نانو فیلتره C1-INH مشتق از پلازما	Cinryze	C1-INH
داخل وریدی (۵۶ ساعت) زیر جلدی (۶۹ ساعت)	پروفیلاکسی طولانی مدت	داخل وریدی زیر جلدی	کنسانتره C1-INH استراز مشتق از پلاسمای انسانی	Haegarda	C1-INH
۳۶-۴۸ ساعت	درمان حمله آنژیوادم	داخل وریدی	مهارکننده C1 استراز ، نوترکیب	Ruconest	Canestat alfa
۱۴ روز	پروفیلاکسی طولانی مدت	زیر جلدی	مونوکلونال IgG1 آنتی بادی مهار کننده کالیکرین	Takhyzyro	Lanadelumab
۹۳ ساعت	خوراکی	مهار کننده کالیکرین	Orladeyo	Bertrelstat	

جدول ۲- درمان‌های تأیید شده برای بیماری آنژیوادم ارثی

کنترل علائم بیماران بر سه بخش استوار است:

۱. کنترل حمله آنژیوادم ارثی
۲. پروفیلاکسی کوتاه‌مدت یا قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی
(Pre-procedural(short-term) prophylaxis)
۳. پروفیلاکسی بلند مدت

کنترل حمله آنژیوادم ارثی

هدف از درمان حمله آنژیوادم، کاهش مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از آن است که در هر دو گروه آنژیوادم ارثی با کمبود C1 INH و با سطح نرمال از C1 INH موثر هستند و باید برای هر بیمار HAE در دسترس باشند و برای هر حمله آنژیوادم ارثی قابل استفاده هستند. درمان‌های کنترل حمله شامل موارد زیر است:

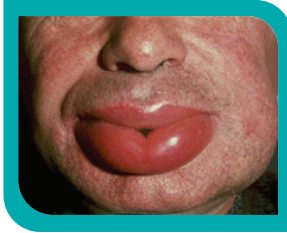
۱. Ecallantide (مهارکننده کالیکرئین) (Kalbitor)
۲. Icatibant (آنتاگونیست رسپتور برادی کینین) (Firazyr)
۳. C1-INH مشتق از پلاسما (Cinryze, Berinert)
۴. C1-INH نوترکیب انسانی (Ruconest)

در حال حاضر تنها داروی مورد تایید در سیستم دارویی کشور ما جهت درمان حمله آنژیوادم در کشور ما، Berinert یک کنسانتره پاستوریزه C1-INH مشتق از پلاسماست که در زمان بروز حمله با دوز ۲۰ IU/Kg به صورت داخل وریدی با سرعت ۴ میلی لیتر در دقیقه تزریق می‌گردد. استفاده از این دارو جهت پروفیلاکسی کوتاه مدت به صورت off-label است.

در صورت عدم دسترسی به داروهای فوق، استفاده از SDP (Solvent Detergent-treated Plasma) توصیه می‌شود و در صورت عدم دسترسی به SDP، تجویز FFP (Fresh Frozen Plasma) جهت کنترل هرچه سریع تر حمله آنژیوادم توصیه می‌شود که در بزرگسالان با دوز اولیه ۲ واحد و در کودکان با ۱۰ CC/KG شروع شده و در صورت نیاز هر ۴-۲ ساعت قابل تکرار است. با شروع بهبود آنژیوادم معمولاً نیازی به تجویز پلاسماهای بیشتر نخواهد بود.

- مصرف آنتی فیبرینولیتیک‌ها و آندروژن‌ها به دلیل عدم اثربخشی مناسب و یا اثربخشی محدود، در زمان حمله توصیه نمی‌شوند.
- به دلیل احتمال واکنش از دیاد حساسیت (شامل آنافیلاکسی ۳-۴٪ موارد) به دنبال مصرف Ecallantide، توصیه می‌شود تزریق دارو در مرکز درمانی و زیر نظر پزشک متخصص صورت گیرد.
- Icatibant در افراد بالای ۱۸ سال تجویز می‌شود. نیمه عمر پلاسماهای آن ۱-۲ ساعت می‌باشد. ایمنی و تحمل‌پذیری خوبی دارد و واکنش آلرژیک به دنبال تزریق گزارش نشده است. واکنش موضعی محل تزریق متحمل می‌باشد.

به یاد داشته باشید:



- در زمان حمله، مصرف آندروژن‌ها تاثیری در کنترل علائم ندارد و ترانکسامیک اسید نیز در زمان حمله تاثیر بسیار کمی خواهد داشت.
- اپی نفرین، گلوکوکورتیکوئیدها و آنتی هیستامین‌ها در آنژیوادم مرتبط با برادی کینین تاثیری ندارد و در درمان آنژیوادم آلرژیک (هیستامینرژیک) موثر خواهد بود.



- شروع زودهنگام درمان حمله آنژیوادم با تاثیر بیشتری همراه است و در مواردی که درمان در دسترس خود بیمار باشد با اولین شواهد از بروز حمله باید مصرف شود، به ویژه اگر حمله شکمی، تورم در ناحیه صورت، دهان، حلق و راههای تنفسی فوقانی باشد.

پروفیلاکسی کوتاه مدت یا قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی (Pre-procedural (short-term) prophylaxis)

مداخلات دندان پزشکی، جراحی دندان و یا سایر جراحی‌ها به خصوص مداخلاتی که مجاری تنفسی و گوارشی فوقانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد (انتوباسیون، برونکوسکوپي، اندوسکوپي) ممکن است باعث تورم منطقه مجاور مداخله شود.

به دنبال کشیدن دندان، بیش از یک سوم بیماران که درمان پروفیلاکسی دریافت نکرده‌اند ممکن است دچار آنژیوادم موضعی شوند و نیمی از تورم‌ها طی مدت ۱۰ ساعت اتفاق می‌افتد و ۷۵٪ بیماران طی ۲۴ ساعت دچار علائم می‌شوند.

اگر بیمار تحت درمان پروفیلاکسی طولانی مدت با C1-INH وریدی یا آندروژن می‌باشد، برای پروفیلاکسی قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی، دوز داروهای پروفیلاکسی بلند مدت را تغییر می‌دهیم. برای مثال بیمار یک دوز C1-INH وریدی قبل از اقدام تهاجمی درمانی دریافت می‌کند و اگر با آندروژن تحت درمان می‌باشد، از پنج روز قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی، دوز دارو افزایش می‌یابد. به طور کلی تزریق وریدی C1-INH مشتق از پلاسما نسبت به تزریق زیرجلدی جهت پروفیلاکسی کوتاه مدت ارجح می‌باشد.

خط اول پروفیلاکسی قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی درمانی C1 INH Concentrate pd با دوز ۱۰۰۰ واحد در بالغین یا ۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم در بالغین و کودکان می‌باشد. بهترین زمان تزریق یک ساعت قبل یا بلافاصله قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی می‌باشد.



C1-INH مشتق از پلاسما انسانی (pd C1 INH) با نام برندهای Cinryze و Berinert امکان تزریق وریدی دارند و جهت پروفیلاکسی کوتاه مدت مورد استفاده قرار می‌گیرند. C1-INH نوترکیب انسانی (m C1 INH) با نام برند Ruconest نیمه عمر کوتاهتری (۳ ساعت) در مقایسه با C1-INH پلاسمایی (۳۹-۳۰ ساعت) دارد. به این دلیل در پروفیلاکسی کوتاه مدت ارجح نمی‌باشد.

FFP علاوه بر کنترل حملات، در پروفیلاکسی کوتاه مدت که فرصت کافی برای تجویز آندروژن‌ها وجود ندارد مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی به دلیل احتمال انتقال آلودگی، خط دوم در نظر گرفته می‌شود. دوز توصیه شده FFP برای بالغین ۲ واحد و برای کودکان ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن، یک تا ۲ ساعت قبل از انجام هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی می‌باشد.

آندروژن‌ها (Danazol, Stanozolol) قبلاً برای پروفیلاکسی قبل هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی درمانی به عنوان جایگزین برای C1-INH Concentrate توصیه می‌شد. در حال حاضر نیز مصرف آندروژن‌ها برای پروفیلاکسی قبل هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی درمانی در کودکان ایمن می‌باشد اما C1-INH Concentrate همچنان به عنوان خط اول در نظر گرفته می‌شود. مصرف آندروژن‌ها از ۵ تا ۷ روز قبل تا ۲ تا ۵ روز بعد از مداخله درمانی یا عامل استرس توصیه می‌شود. مصرف ترانکسامیک اسید نیز که قبلاً جهت پروفیلاکسی در نظر گرفته می‌شد، امروزه توصیه نمی‌شود. دوز توصیه شده دانازول برای پروفیلاکسی کوتاه مدت برای بیمارانی که از قبل آندروژن دریافت نمی‌کنند، ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم یا در کودکان ۱۰ - ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز، از ۵ روز قبل تا ۳ روز بعد از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی می‌باشد.

دوز توصیه شده Stanozolol ۴ تا ۶ میلی‌گرم در روز، از ۵ روز قبل تا ۳ روز بعد از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی می‌باشد. (۲ میلی‌گرم Stanozolol معادل ۲۰۰ میلی‌گرم Danazol می‌باشد). در صورتی که بیمار از قبل به منظور پروفیلاکسی بلند مدت آندروژن دریافت می‌کند، دوز دانازول به منظور پروفیلاکسی کوتاه مدت را می‌توان به ۴۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم در روز، از ۵ روز قبل تا ۲-۳ روز بعد از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی افزایش داد. با وجود دریافت درمان پروفیلاکسی، احتمال حمله را همچنان باید مد نظر قرار داد و درمان‌های در زمان حمله در دسترس قرار گیرند.

اندیکاسیون‌های درمان پیشگیرانه طولانی مدت

درمان پیشگیرانه طولانی مدت برای کاهش تعداد، شدت و طول حملات آنژیوادم ارثی تجویز می‌شود. همه بیماران به آن نیاز ندارند و تصمیم‌گیری برای تجویز آن براساس افزایش کیفیت زندگی هر بیمار است. در کشورهایی که به درمان‌های حمله آنژیوادم (On-Demand Therapies)

دسترسی ندارند، تجویز درمان پیشگیرانه طولانی مدت در اکثر بیماران علامت‌دار ضروری است. عوامل موثر در شروع درمان طولانی مدت در یک بیمار آنژیوادم ارثی شامل دفعات زیاد و حملات شدید، سابقه حملات حنجره، عدم دسترسی به درمان اورژانسی، وجود بیماری‌های همراه، اختلال قابل توجه در عملکرد تحصیلی یا شغلی، اضطراب بیمار و عدم حصول کنترل کافی بیماری با درمان در مواقع ضروری (on-Demand) است. بیماران باید در هر ویزیت یا حداقل یکبار در سال از نظر تأثیر و بی‌خطر بودن درمان پیشگیری طولانی مدت ارزیابی شوند و دوز دارو و فواصل دریافت آن بر حسب پاسخ بالینی تعدیل گردد. بیمارانی که دچار عدم تحمل عوارض و عدم کنترل کافی علائم برای درمان آندروژن‌های آنابولیک هستند نیز، اندیکاسیون درمان طولانی مدت با C1 INH pd دارند.

در بعضی از کشورها اگر بیماری در طی یک ماه نیاز به دریافت ۴ بار یا بیشتر pdc1-INH داشته باشد، اندیکاسیون شروع دریافت درمان پروفیلاکسی طولانی مدت دارد. در عین حال همه این بیماران باید به درمان در مواقع ضروری دسترسی داشته باشند.

درمان‌های پروفیلاکسی طولانی مدت شامل: کنسانتره مهارکننده C1 مشتق از پلاسما (به شکل وریدی یا زیر جلدی)، Lanadelumab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه کالیکرئین پلاسمایی)، Berotralstat (مهارکننده خوراکی کالیکرئین پلاسما)، آندروژن‌های ضعیف و آنتی‌فیبریپروتیک‌هاست. از این داروها، Lanadelumab، pd C1 INH، Berotralstat اثر بهتر و عوارض کمتری دارند و بر دو دسته دارویی دیگر ارجح هستند. اما گران قیمت هستند و در همه کشورها در دسترس نیستند. انتخاب نوع درمان برحسب ویژگی‌های هر بیمار (شامل سن، جنس، بارداری، شیردهی) و دسترسی به داروها در هر منطقه صورت می‌گیرد. (جدول ۳)

درمان ممنوع	درمان جایگزین	درمان ارجح	جمعیت بیماران
آندروژن‌ها	ترانکسامیک اسید (تأثیر کافی در بیماری خفیف)	C1 INH مشتق از پلاسما Cinryze Berinert	کودکان قبل از سن بلوغ (دختر یا پسر)
آندروژن‌ها	ترانکسامیک اسید (تأثیر کمتر از گروه ارجح است، اما در بیماری خفیف ممکن است کافی باشد)	C1 INH مشتق از پلاسما Lanadelumab Berotralstat	دختران بعد از بلوغ زنان غیر باردار
	ترانکسامیک اسید (اثر کمتر است، اما در بیماری خفیف ممکن است کافی باشد) آندروژن‌ها	C1 INH مشتق از پلاسما Lanadelumab Berotralstat	پسران بعد از بلوغ مردان بزرگسال
آندروژن‌ها	ترانکسامیک اسید	C1 INH مشتق از پلاسما Cinryze Berinert	زنان باردار زنان شیرده

جدول ۴: درمان انتخابی پروفیلاکسی طولانی مدت برای گروه‌های خاص از بیماران آنژیوادم ارثی

کنسانتره مهارکننده C1 مشتق از پلاسما (pd C1 INH): درمان مداوم جایگزینی با این داروها، انتخاب خط اول است. در بعضی کشورها، تجویز این دسته، به بیمارانی محدود می‌شود که دچار عوارض جانبی سایر درمان‌ها مانند آندروژن‌ها و آنتی‌فیبری‌نوتیک‌ها شده‌اند، با این داروها به خوبی کنترل نیستند یا تمایلی به دریافت آن‌ها ندارند. در طی بارداری نیز pdc1-INH ترجیح هستند. داروهای C1-INH مشتق از پلاسما (Berinert, Cinryze) به شکل داخل وریدی و زیر جلدی تجویز می‌شوند. دوز معمول Cinryze وریدی ۱۰۰۰ واحد هر ۳ تا ۴ روز یک بار است که بنا به شرایط بیمار تعدیل می‌گردد. داروی Berinert به دو شکل تزریق وریدی و زیر جلدی در دسترس است. در فرم وریدی ۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن و در فرمولاسیون زیر جلدی ۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۳ تا ۴ روز یک بار مصرف می‌گردد.

عوارض جانبی داروهای pd C1 INH: در مصرف دوزهای بالاتر از معمول و تزریق از راه پورت، حوادث ترمبوتیک به صورت نادر گزارش گردیده است. ارزیابی دوره‌ای از نظر آلودگی به عفونت و ویروسی هپاتیت نیز توصیه می‌شود و تزریق واکسن هپاتیت در تمام این بیماران ضروری است.

Lanadelumab (Takhzyro): آنتی‌بادی مهارکننده کالیکرئین است که با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۲ هفته به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود و اگر در طی ۶ ماه از مصرف، حمله رخ نداده باشد، دوز آن به ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته کاهش داده می‌شود.

Bertralstat (Orladeyo): داروی خوراکی مهارکننده کالیکرئین پلاسماست که در اواخر سال ۲۰۲۰ در آمریکا برای پیشگیری از حملات آنژیوادم ارثی در بزرگسالان و افراد بالای ۱۲ سال تأیید شده است. با دوز ۱۵۰ mg روزانه همراه غذا مصرف می‌گردد و عارضه آن احتمال طولانی شده QT است. **آندروژن‌های آنابولیک:** شامل دانازول، استانازول، اکساندرولون و متیل تستوسترون است که به عنوان 17 α -alkylated androgens هم شناخته می‌شوند.

دانازول با دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه یا یک روز در میان (یا دوز معادل آن از استانازول ۱-۲ میلی‌گرم روزانه یا یک روز در میان) تجویز می‌شود. تنظیم دوز دانازول می‌تواند به ۲ صورت انجام شود.

شروع با دوز بالا: منجر به کنترل سریع علائم بیمار می‌گردد. می‌توان با ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه شروع نمود و تا زمانی که حمله جدید رخ ندهد ادامه دارد (معمولاً در عرض چند هفته) و سپس در عرض چندین هفته به ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه کاهش داد. اگر با این دوز حمله‌های آنژیوادم کنترل شود، می‌توان هر ۲ ماه، ۵۰ میلی‌گرم دوز دارو را کم کرد.

حداقل دوز روزانه ۵۰ mg برای ۵ روز در هفته در اکثر بیماران است. اگر در طی کاهش دوز، دچار حمله گردید می‌توان به آخرین دوز موثر قبلی افزایش داد و سپس با دوز نگهدارنده بالاتری ادامه داد.

شروع با دوز پائین: در این روش عوارض درمان به حداقل رسانده می‌شود. شروع دانازول روزانه

با دوز ۱۰۰ میلی گرم در مردان و ۵۰ میلی گرم در زنان و در صورت عدم پاسخ در عرض ۲ هفته، دوز به ۲۰۰ میلی گرم روزانه در مردان و ۱۰۰ میلی گرم روزانه در زنان به مدت ۲ تا ۴ هفته افزایش داده می‌شود.

در بعضی بیماران، افزایش دوز آندروژن‌ها با بروز علائم پروردمال یا اولین تظاهرات حمله آنژیوادم، مانع از پیشرفت علائم می‌گردد. عوارض جانبی درمان طولانی مدت با آندروژن‌ها شامل افزایش وزن، اختلالات چربی خون، افزایش فشار خون، ویریلیزاسیون، افزایش آنزیم‌های کبدی، اختلالات در خونریزی‌های ماهانه، علائم وازوموتور و افسردگی است. اغلب این علائم در دوزهای بالا از آندروژن‌ها بروز می‌کند و با توجه به گزارشاتی از هپاتوسلولار آدنوما و کارسینوما، مصرف طولانی مدت دانازول با دوز بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه توصیه نمی‌شود. در بعضی بیماران، این علائم در دوزهای پائین آندروژن هم گزارش شده است.

منوعیت مصرف طولانی آندروژن‌ها در دوران کودکی، بارداری و شیردهی، سندرم نفروتیک، هایپرکلسترومی، فشار خون بالا، اختلالات خلقی، سرطان پستان یا پروستات است. پیگیری بیماران با آزمایش‌های CBC، پروفایل عملکرد کبدی، پروفایل چربی خون و آنالیز ادراری برای بررسی هماچوری ناشی از مصرف آندروژن هر ۶ ماه یک بار است. بررسی- α فیتو پروتئین سالانه نیز در بعضی منابع ضروری دانسته شده است. در افرادی که دوزهای بالاتر از 200mg دانازول روزانه دریافت می‌کنند، سونوگرافی دوره‌ای کبد نیز توصیه شده است.

آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها

اثر آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها تداخل با عملکرد پلاسمینوژن و پلاسمین و کاهش تولید برای کینین است. در شرایطی که محدودیت در دسترسی به مشتقات پلاسمایی مهارکننده C1 وجود داشته باشد، آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها داروی ارجح پروفیلاکسی طولانی مدت برای زنان باردار، کودکان و بیمارانی که آندروژن‌ها را تحمل نمی‌کنند، هستند. مصرف این دسته داروها در بیمارانی که در خطر بروز ترومبوز هستند، ممنوع است. زنانی که قبل از بارداری، تحت درمان پروفیلاکسی با ترانکسامیک اسید بودند، می‌توانند در بارداری آن را ادامه دهند.

دوز مصرف در بزرگسالان و کودکان ۱-۳ گرم در روز یا دوز کلی 25 mg/kg منقسم به ۲ تا ۳ دوز در روز است. در بچه‌ها می‌توان با ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز شروع و بعد از چند هفته تا ۵۰۰ میلی‌گرم، ۲ تا ۳ بار در روز افزایش داد.

در بزرگسالان با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، ۲ تا ۳ بار در روز و بعد از چند هفته، در صورت تحمل تا یک گرم ۳ بار در روز قابل افزایش است، زیرا تعداد کمی از بیماران با دوز کمتر از ۳ گرم در روز به کنترل می‌رسند. عوارض جانبی ترانکسامیک اسید عبارتند از علائم گوارشی، سر درد، افت فشار خون، آسیب به شبکه در مصرف طولانی مدت با دوزهای بالا.

پیگیری درمان با این دارو: کاهش دوز در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی، بررسی عملکرد کلیوی، سالانه، ارزیابی تست‌های کبدی و بررسی سالانه چشم پزشکی که در بعضی منابع توصیه شده است.

بیماری آنژیوادم ارثی در کودکان

تورم مکرر جدار روده و درد قابل توجه شکمی، شایع‌ترین علامت اولیه آنژیوادم ارثی در کودکان است. در کودکان نیز همانند بزرگسالان تورم اندام‌ها و صورت رخ می‌دهد، تورم راه‌های هوایی به ندرت در کودکان بروز می‌کند، اما چنین حملاتی کودکان را مستعد آسفیکسی می‌کند. بروز زود رس علایم با بیماری شدیدتر در سنین بالاتر همراهی دارد. هدف از درمان HAE در کودکان، امکان بهره‌مندی از یک زندگی طبیعی شامل حضور در فعالیت‌های ورزشی تحت نظر مربی یا بزرگسال آگاه است. تورم اندام‌ها و صورت همانند بزرگسالان رخ می‌دهد و تورم راه‌های هوایی به ندرت در کودکان بروز می‌کند، ولی چنین حملاتی با خطر آسفیکسی همراه است.

درمان اورژانسی برای کودکان مبتلا باید در همه جا در دسترس باشد و با شروع علایم حمله مصرف گردد. برای کنترل حملات HAE در کودکان C1 INH مشتق از پلاسما مورد تایید است و در صورت در دسترس نبودن، SDP و سپس FFP اندیکاسیون دارند. Icatibant از اروپا از سن ۲ سالگی تایید شده است. در طی حملات شکمی کودکان، با توجه به احتمال بروز هایپوولمی و دهیدراتاسیون ناشی از نشت عروقی نیاز به جایگزینی وریدی مایعات مد نظر باشد. در درمان دراز مدت نیز C1 INH pd ارجح است و انواع زیر جلدی برای استفاده کودکان راحت‌تر است. Lanadelumab نیز برای بچه‌های بالای ۱۲ سال تایید شده است.

آندروژن‌های آنابولیک در کودکان تجویز نمی‌گردد، ولی در صورت نیاز مبرم و عدم دسترسی به درمان‌های ارجح، دانازول با دوز ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز شروع شده و تا کنترل علایم یا رسیدن به دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده می‌شود. عوارض جدی آندروژن‌ها در کودکان اختلالات هورونی و کاهش رشد قدی است. در صورتی که دسترسی به مشتقات حاوی C1 INH نباشد برای درمان طولانی مدت، آنتی فیبری‌نوتیک‌ها مانند ترانکسامیک اسید با دوز 20-40 mg/kg/day ارجح است.

عفونت و ترومای مکانیکی عامل محرک شایعی در دوران کودکی می‌باشد. واکسیناسیون اجباری و توصیه شده در دوران کودکی برای مبتلایان به آنژیوادم ارثی ایمن می‌باشد و پیشگیری از عفونت در این بیماران احتمال حمله را کاهش می‌دهد.

ملاحظات درمانی آنژیوادم ارثی در زنان

شیوع C1-INH HAE در زنان مشابه مردان است، اما علایم در زنان، با توجه به مواجهه با استروژن ممکن است شدیدتر باشد. تخمک‌گذاری، خونریزی ماهیانه، بارداری و استفاده از درمان‌های حاوی

استروژن می‌تواند موجب تحریک حمله آنژیوادم شوند، با این حال در ۱/۳ زنان مبتلا، حملات در طی یا بعد از منوپوز تشدید می‌یابد.

تشخیص حمله شکمی آنژیوادم در دوره خون ریزی ماهیانه ممکن است مشکل باشد و تکرار حملات درد شکم، وجود ادم روده‌ها در سونوگرافی و پاسخ به درمان HAE می‌تواند به تشخیص بیماری کمک کند.

INH C1-INH غالباً در زنان بروز می‌کند و حملات در مواجهه با استروژن افزایش می‌یابد. به ویژه در نوع HAE-XII.

کنترل باروری و درمان ناباروری

هر نوع درمان حاوی استروژن (خوراکی و داخل جلدی) می‌تواند موجب افزایش حملات در هر نوع از HAE شود، ولی OCP‌های بر پایه پروژسترون و IUD به خوبی تحمل می‌شوند. در مواقعی که نیاز مبرم به استفاده از استروژن هست (مانند درمان ناباروری، منوپوز علامت دار طبیعی یا ناشی از جراحی و درمان هورمونی زنانه‌ساز برای ایجاد صفات ثانویه جنسی) درمان HAE باید به بهترین شکل انجام شود و پروفیلاکسی با C1 INH قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی سودمند است.

بارداری

در زنان سالم، سطح مهار کننده C1، در طی بارداری کاهش می‌یابد و بعد از زایمان به حد طبیعی برمی‌گردد. پس اندازه‌گیری پروتئین C1 INH و فانکسیون آن در بارداری جهت تشخیص بیماری آنژیوادم ارثی باید محتاطانه تفسیر شود و در صورت کم بودن، بعد از زایمان تکرار شود. حملات آنژیوادم در یک سوم بیماران در طی بارداری افزایش و در یک سوم آن‌ها کاهش می‌یابد. سیر بیماری در یک دوره بارداری، پیش‌بینی کننده حملات در طی بارداری‌های بعدی نیست. حملات شکمی شایعترین شکل از بروز حملات در طی بارداری است که عمدتاً به علت کشیده شدن رحم و افزایش حرکات جنین می‌باشد. HAE احتمال زایمان زودرس، سقط خودبخودی و زایمان سزارین را افزایش نمی‌دهد اما در حملات درد شکمی باید به یاد عوارض بارداری بوده و در اولین فرصت با متخصص زنان و زایمان تماس بگیرند.

داروهای Berotralstat, Lanadelumab, Ecallantide جهت کنترل حملات آنژیوادم در دوران بارداری توصیه نمی‌شود، ولی در صورت عدم دسترسی به مشتقات C1 INH، تجویز SDP، FFP بی‌خطر است. درمان ارجح طولانی مدت در بارداری مشتقات C1 INH است. درمان جایگزین با آنتی فیبرینولیتیک‌ها بلامانع است، اما اثر این داروها در پیشگیری از بروز حملات آنژیوادم ارثی در بارداری اثبات نشده است.

درمان

داروی ارجح در بارداری، مشتقات پلاسمایی یا نو ترکیب C1 INH است و برای درمان پروفیلاکسی

کوتاه‌مدت باید قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی در بارداری تجویز گردد. (آمینوسنتز یا نمونه‌برداری از پرز کوریونیک) در شرایطی که این ترکیبات در دسترس نباشند، FFP برای پیشگیری کوتاه مدت یا قبل از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی و درمان حملات آنژیوادم توصیه می‌گردد. برای درمان پیشگیرانه طواری مدت (LTP) آندروژن‌ها کمتر اندیکه هستند اما ترانکسامیک اسید با توجه به مطالعات حیوانی و انسانی در دوره بارداری و برای جنین بی‌خطر است. هنوز مصرف Ecallantide و Lanadelumad در بارداری تایید نشده‌اند.

زایمان

احتمال بروز حمله HAE در زایمان به روش سزارین به علت استرس ناشی از هر نوع عمل جراحی یا مداخلات پزشکی شامل انتوباسیون و برش جراحی بیشتر است، لذا زایمان طبیعی واژینال ترجیح است. بروز حملات در طی زایمان طبیعی ناشیاب است و پروفیلاکسی کوتاه مدت اندیکاسیون ندارد. در بعضی افراد بعد از زایمان ممکن است آنژیوادم ژنیتالیا رخ دهد و داروهای اورژانسی درمان آنژیوادم باید در اتاق زایمان در دسترس باشد و در صورتی که نیاز به استفاده از فورسپس یا وکیوم باشد، تجویز C1-INH توصیه می‌شود. قبل از انجام سزارین باید pd C1 INH تجویز شود و تا حد امکان از بیهوشی عمومی با لوله‌گذاری داخل تراشه اجتناب گردد که ممکن است آنژیوادم حنجره را به دنبال داشته باشد.

شیردهی

می‌تواند باعث افزایش حملات شود و توصیه می‌شود در صورت نیاز از C1 INH مشتق از پلاسما یا نوترکیب و در صورت عدم دسترسی به آن، از FFP به عنوان درمان اورژانسی یا پروفیلاکسی کوتاه مدت استفاده گردد. آندروژن‌ها و ترانکسامیک اسید در شیر مادر ترشح می‌شوند، ولی برخلاف آندروژن‌ها، داروی ترانکسامیک اسید در شیردهی بدون خطر است.

احتیاط

تجویز تاموکسیفن برای درمان کانسر پستان باید با احتیاط صورت گیرد زیرا مواردی از تشدید حملات آنژیوادم به دنبال مصرف آن گزارش شده است.

ملاحظات درمانی آنژیوادم اکتسابی ناشی از کمبود مهارکننده C1 (C1-INH-AAE)

علیرغم فقدان مطالعات کنترل شده در این بیماران، درمان حملات یا پروفیلاکسی طولانی مدت، مشابه بیماران مبتلا به C1-INH-HAE می‌تواند در درمان یا پیشگیری از حملات آنژیوادم موثر باشد. انواع کنسانتره مهارکننده C1 مشتق از پلاسما pdc1-INH خط اول درمان حملات آنژیوادم است ولی در بعضی بیماران با وجود سطح بالای اتو آنتی بادی ها، کاتابولیسیم C1-INH افزایش یافته و اثر این درمان را محدود می‌کند. در چنین مواردی استفاده از آنتاگونیست رسپتور برادی کینین (Icatibant) یا مهارکننده‌های کالیکرئین مانند Ecallantide می‌تواند موثر باشد.

برای پروفیلاکسی طولانی مدت در بیماران مبتلا به C1-INH-AAE با در نظر گرفتن شرایط سنی و جسمی این بیماران و وجود بیماری‌های همراه می‌توان از آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها، آندروژن‌ها و pd C1 INH استفاده کرد.

پیگیری بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی

برحسب شرایط بیمار، فواصل ویزیت آن‌ها متغیر است. در بیماران با کنترل خوب بیماری و حداقل اختلال در عملکرد روزانه، فواصل ویزیت ۶ تا ۱۲ ماه هم کافی است، اما در شرایط تغییر دارو یا دوز آن، علایم مکرر یا مختل کننده عملکرد روزانه، دفعات ویزیت پیگیری بیمار بیشتر می‌شود. بهتر است به بیماران توصیه شود که علایم، شدت حمله، محل آنژیوادم، پاسخ به درمان را ثبت کنند و در هر جلسه ویزیت ارزیابی و برای ادامه درمان تصمیم‌گیری یا تجدید نظر شود. در بیمارانی که آندروژن آنابولیک یا ترانکسامیک اسید مصرف می‌کنند، ارزیابی‌های آزمایشگاهی دوره‌ای ۶ تا ۱۲ ماهه که در قسمت‌های قبل ذکر شد، جهت پیگیری ضروری است.

- توصیه می‌شود بیماران مبتلا به HAE بهداشت دهان و دندان خود را به خوبی رعایت نمایند تا نیاز به مداخلات تهاجمی جهت درمان کاهش یابد.
- از آن‌جا که در مبتلایان به آنژیوادم ارثی احتمال دریافت فرآورده‌های خونی وجود دارد، توصیه می‌شود کلیه بیماران از نظر هپاتیت B و C غربالگری شوند.
- توصیه می‌شود بیماران واکسن آنفولانزا نیز دریافت نمایند.
- در صورت نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی و یا داروهای مشتق از فرآورده‌های خونی در آینده، واکسن هپاتیت B دریافت شود.
- بیماران مبتلا به HAE باید حداقل سالانه یک بار مورد ارزیابی پزشکی قرار بگیرند.
- بیمارانی که به تازگی تشخیص بیماری در آن‌ها تایید شده است و یا بیمارانی که درمان طولانی مدت با آندروژن دریافت می‌کنند، باید با فواصل کوتاه‌تری مورد ارزیابی قرار گیرند. برای همه بیماران باید کارت شناسایی موید تشخیص بیماری آنژیوادم ارثی، شماره تماس، اقدامات اورژانسی در صورت بروز حملات شدید تهیه گردد و یک گردن بند یا دست بند معرف بیماری داشته باشند.

غربالگری اعضای خانواده

بعد از تشخیص HAE، ارزیابی والدین، خواهر و برادر و فرزندان فرد بیمار نیز ضروری است. برخلاف گذشته که انجام آزمایش برای C4 و C1 INH را در سن بالای ۱۲ ماهگی قابل اعتماد می‌دانستند، در منابع جدید بررسی فانکسیون C1 INH در سن زیر یکسال نیز قابل تفسیر و تشخیص است.

ولی اندازه‌گیری C4 به عنوان غربالگری HAE در سن کمتر از یک سال توصیه نمی‌شود. اگر موتاسیون زمینه‌ای شناخته شده باشد، غربالگری با بررسی ژنتیک در هر سنی قابل انجام است. حداقل ۲۵٪ بیماران، سابقه خانوادگی ندارند و بیماری در نتیجه یک موتاسیون جدید (Denovo) در فرد مبتلا بروز می‌کند.

اضطراب و افسردگی: در این بیماران شایع است که علت آن غیر قابل پیش‌بینی بودن، تکرار و شدت حملات آنژیوادم است که تأثیر منفی بر زندگی خانوادگی و فعالیت اجتماعی و شغلی بیمار دارد. با ظهور درمان‌های پیشگیرانه کوتاه و بلند مدت و درمان‌های اورژانسی آنژیوادم کیفیت زندگی این بیماران بهبود یافته است، اما نگرانی از بروز حمله بعدی، توارث این بیماری به فرزندان‌شان، عدم اطلاع کافی مراکز درمانی از مکانیسم بروز و درمان موثر در زمان حمله آنژیوادم موجب افزایش اختلالات خلقی و اضطراب در این بیماران می‌گردد.

سایر آزمایش‌های ضروری پس از تشخیص ابتلا به آنژیوادم ارثی

- در شروع درمان توصیه می‌شود تست عملکرد کبد (آلانین آمینوترانسفراز، بیلی روبین توتال) ، آلبومین، کراتین کیناز، BUN، کراتینین، CBC diff، تست بارداری، آزمایش ادرار و غربالگری ابتلا به HIV، هپاتیت B و C انجام شود.
- برای بیماران در صورتی که تحت درمان با آندروژن قرار دارند باید هر ۶ ماه یک بار بررسی عملکرد کبدی، پروفایل چربی و بررسی BP، وزن و سونوگرافی کبد درخواست گردد.
- در بیماری که ترانسسامیک اسید دریافت می‌کند بررسی عملکرد کبدی، عملکرد کلیه، CPK و U/A به صورت دوره‌ای هر ۶ ماه بررسی گردد و معاینه چشم پزشکی سالانه انجام شود.

آنژیوادم ارثی در دوران پاندمی کووید-۱۹

بر اساس اطلاعاتی که تاکنون از بیماران آنژیوادم ارثی از مناطق مختلف جهان مانند برزیل، فرانسه، ترکیه و ایالات متحده گزارش شده است، در طی پاندمی کووید-۱۹، افزایش قابل توجهی در حملات آنژیوادم رخ نداده است، ولی در بیمارانی که مدیریت بیماری تنها با دریافت on-demand treatment بوده است، افزایش دفعات حمله و نیاز به مصرف دارو گزارش شده است. خطر ابتلا به عفونت کووید-۱۹ و بروز عوارض ناشی از واکسن‌های کووید در این گروه این بیماران، مشابه جمعیت عادی بوده است.

ثبت بیماران آنژیوادم ارثی در بانک اطلاعات مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

در حال حاضر در ایران، این بیماران در بانک اطلاعات بیماران آنژیوادم ارثی مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی ثبت و پیگیری می‌شوند. بعلاوه امکان دریافت خدمات حمایتی از

(Abbreviations): اختصارها:

- ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitors
- ANGPT1-HAE: HAE with angiotensin1 mutation
- BK-AE: Bradykinin-induced angioedema
- BK: Bradykinin
- C1-INH: C1 Esterase Inhibitor
- C1-INH-AAE: Angioedema due to acquired C1-INH deficiency
- C1-INH-HAE: HAE with C1-INH deficiency
- FXII: Coagulation Factor 12 (Hageman factor)
- FXII-HAE: HAE with Factor XII mutation
- HAE: Hereditary angioedema
- HAE-nl-C1 INH: HAE with normal C1-INH
- KNG1-HAE: HAE with kininogen 1 mutation
- MCM-AE: Mast cell mediator-induced angioedema
- MYOF-HAE: HAE with myoferlin mutation
- nC1-INH-HAE: HAE with normal C1-INH
- PLG-HAE: HAE with plasminogen mutation

Reference:

1. Busse, Paula J. et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 9, Issue 1, 132 – 150.e3
2. Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 11, 5 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>
3. Ajewole O, Lanlokun M, Dimanche S, Craig T. Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. In *Allergy & Asthma Proceedings 2021 May 1* (Vol. 42, No. 3).
4. Nunes FL, Ferriani MP, Moreno AS, Langer SS, Maia LS, Ferraro MF, Sarti W, de Bessa Junior J, Cunha D, Suffritti C, Dias MM. Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021;182(8):697-708.
5. Zanichelli A, Farkas H, Bouillet L, Bara N, Germenis AE, Psarros F, Varga L, Andrási N, Boccon-Gibod I, Roffia MC, Rutkowski M. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021 Mar 31:1-7.
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Wasserman S, Yang B, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Grumach A, Katelaris C, Longhurst H, Riedl M, Zuraw B, Berger M, Boursiquot JN, Boysen H, Castaldo A, Chapdelaine H, Connors L, Fu L, Goodyear D, Haynes A, Kamra P, Kim H, Lang-Robertson K, Leith E, McCusker C, Moote B, O'Keefe A, Othman I, Poon MC, Ritchie B, St-Pierre C, Stark D, Tsai E. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Nov 25;15:72. Doi: 10.1186/s13223-019-0376-8. Erratum in: *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 May 6;16:33. PMID: 31788005; PMCID: PMC6878678.
7. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 May 2;12:701-11. Doi: 10.2147/TCRM.S86293. PMID: 27194914; PMCID: PMC4859422.
8. Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal Management of Hereditary Angioedema:

- Shared Decision-Making. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 9;14:119-125. doi: 10.2147/JAA.S284029. PMID: 33603408; PMCID: PMC7881782.
9. Maurer, M., Magerl, M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell–Mediated Angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* 61, 40–49 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08841-w>
 10. Bork, K., Machnig, T., Wulff, K. et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 15, 289 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
 11. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1136-1148. doi: 10.1056/NEJMra1808012. PMID: 32187470.
 12. Aygoren-Pursun E, Soteris DF, Nieto- Martinez SA, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 553-61.
 13. Yakaboski E, Motazedi T, Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S47-S50. doi: 10.2500/aap.2020.41.200077. PMID: 33109327.
 14. Chair II, Binkley KE, Betschel SD. Hereditary Angioedema in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2021 Sep;76(9):566-574. doi: 10.1097/OGX.0000000000000941. PMID: 34586422.
 15. Ajewole O, Lanlokun M, Dimanche S, Craig T. Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2021 May 1;42(3):205-213. doi: 10.2500/aap.2021.42.210006. PMID: 33980333.
 16. Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: a review and update. *Curr Opin Pediatr*. 2019 Dec;31(6):863-868. doi: 10.1097/MOP.0000000000000832. PMID: 31693598. JAA.S284029. PMID: 33603408; PMCID: PMC7881782.
 17. Paula J. Busse, M.D., and Sandra C. Christiansen, M.D. Hereditary Angioedema, *The new england journal of medicine*, med 382;12 nejm.org March 19, 2020
 - 18- Maurer, M, Magerl, M, Betschel, S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022; 00: 1– 30. doi:10.1111/all.15214

- 19- Jones DH, Bansal P, Bernstein JA, Fatteh S, Harper J, Hsu FI, O'Connor M, Park N, Suez D. Clinical profile and treatment outcomes in patients with hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor. *World Allergy Organization Journal*. 2022 Jan 1;15(1):100621
- 20- Anderson J, Maina N. Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema. *Clinical and Translational Allergy*. 2022 Jan;12(1):e12092.
- 21- Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, Potter P, Levin ME, Fazlollahi MR, Peter J. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organization Journal*. 2019 Sep 1;12(9):100049.
- 22- Kargarsharif F, Mehranmehr N, Zahedi Fard S, Fazlollahi MR, Ayazi M, Mohammadzadeh I, Nabavi M, Bermanian MH, Fayezi A, Movahedi M, Heidarzadeh M. Type I and type II hereditary angioedema: clinical and laboratory findings in Iranian patients. *Arch Iran Med*. 2015; 18(7): 425 – 429.
- 23- Nabilou S, Pak F, Alizadeh Z, Fazlollahi MR, Houshmand M, Ayazi M, Mohammadzadeh I, Bermanian MH, Fayezi A, Nabavi M, Saghafi S. Genetic Study of Hereditary Angioedema Type I and Type II (First Report from Iranian Patients: Describing Three New Mutations). *Immunological Investigations*. 2022 Jan 2;51(1):170-81.

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disorder manifesting as recurrent, non-pruritic, and non-pitting subcutaneous or submucosal edema of the face, limbs, upper respiratory tract, or gastrointestinal system. HAE is divided into 3 types: type I with reduced of C1 esterase inhibitor (C1-INH) levels, type II with C1-INH dysfunction, and type III with normal C1-INH levels and function (HAE-nI-C1-INH). C1-INH is a serine protease inhibitor in the bradykinin production cascade whose deficiency or dysfunction leads to increased vascular permeability and edema. Mutations in the SERPING1 gene are known to cause HAE due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH). HAE-nI-C1-INH is caused by mutations in other genes including factor XII (F12), plasminogen (PLG), angiotensin 1 (ANGPT1), Kininogen 1 (KNG1), Myoferlin (MYOF), and heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (HS3ST6).

Early symptoms usually present in childhood and most patients experience worsening of attacks in puberty and adulthood. Emotional stress, trauma, dental procedures, infections, and hormonal changes can precipitate an angioedema attack; laryngeal attacks can lead to significant morbidity and mortality. Gastrointestinal symptoms are frequently misdiagnosed as acute surgical abdomen.

Recurrent non-pruritic angioedema indicates the need for laboratory evaluation for HAE. Decreased serum C4 levels provide a reliable screening test; this is followed by evaluating C1-INH antigenic levels and function. Normal antigenic levels with reduced C1-INH function confirm the diagnosis of HAE type II.

Acquired angioedema due to C1-INH deficiency mostly presents in adults receiving angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or a history of myeloproliferative or autoimmune disorders. A distinguishing laboratory feature for acquired angioedema is decreased C1q levels alongside the reduced C1-INH levels.

HAE management consists of 1) “on-demand treatment” during an attack, 2) “short-term (pre-procedural) prophylaxis” in patients at risk of attack due to an upcoming stressful situation or procedure, and 3) “long-term prophylactic therapy” to protect the patients against recurrent, moderate-to-severe attacks. The first-line on-demand treatment comprises plasma-derived or recombinant C1-INH concentrates, which should be accessible for all patients. Other treatments acting to reduce bradykinin generation or action include plasma kallikrein inhibitors, which are prescribed depending on drug availability and patient characteristics. This book provides a practical guideline to facilitate the management of HAE, based on the most recent evidence, and proposes modifications in cases of first line treatment shortages.

Guideline for the Management of Hereditary Angioedema

Authors:

Leila Moradi, MD

Prichehr Bahreini, PharmD

Under the supervision of:

Dr Zahra Pourpak, MD

Dr Mohammadreza Fazlollahi, MD



**Iranian Hereditary
Angioedema Registry**



**Association for immunodeficiency
disorder advocacy**



**Iranian Primary
Immunodeficiency Registry**



**Tehran University of
Medical Sciences**



**Immunology, Asthma & Allergy
Research Institute (2001)**