

ANGIOEDEMA HEREDITARIO, PONDERACIÓN DE EVIDENCIAS. PARTE I

Hereditary angioedema, weighting of evidence. Part I

Baillieau RA¹, Fantini CA¹, Gattolin G¹, Josviack D¹, Medina IV¹, Parisi CAS¹, Vásquez DO¹

RESUMEN

A pesar de que el angioedema hereditario es un padecimiento raro, tiene una amplia bibliografía que ratifica que la fisiopatología de esta enfermedad es compleja. La constante investigación de la industria farmacéutica no solo ha aportado nuevos recursos terapéuticos sino que ha logrado despertar un inusitado interés en la comunidad médica, permitiendo que tengamos una mayor comprensión sobre los mecanismos que presiden la aparición de las crisis. El Comité de Angioedema Hereditario de la AAAeC ha desarrollado una puesta al día sobre esta entidad, que, por las características de sus síntomas, es abordada principalmente por los especialistas en alergia e inmunología clínica.

Palabras claves: AEH, crisis, ataques, disparadores, fisiopatología.

ABSTRACT

Although hereditary angioedema is a rare condition, it has a large number of references that confirm that the pathophysiology of this disease is complex. The constant research of the pharmaceutical industry has not only brought new therapeutic resources, but also aroused an unusual interest in the medical community, allowing us to have a better understanding of the mechanisms that perform the onset of crises. The AAA e IC Hereditary Angioedema Committee has developed an update on this entity, which, due to the characteristics of its symptoms, is mainly addressed by specialists in allergy and clinical immunology.

Keywords: HAE, crises, attacks, triggers, pathophysiology.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(4):146-151

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad que se caracteriza por episodios recurrentes de tumefacciones (edema), sin urticaria ni (o) prurito, que no dejan fóvea, y afectan cualquier parte de la piel, la mucosa del tracto gastrointestinal y del tracto respiratorio superior. Suele provocar dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos, diarrea, así como hinchazón de manos, cara, labios, lengua, faringe y laringe. A pesar de que esta inflamación es auto-limitada, el edema de las vías respiratorias altas, incluidas la lengua, la faringe y la laringe, contribuyen al 15-33% de la mortalidad¹.

William Osler, en 1888, reconoció por primera vez esta patología al atender a una mujer de 24 años con episodios crónicos de edema, cuya abuela paterna, de 92 años, le había relatado que 5 generaciones sucesivas de su familia habían tenido ataques similares. Osler, ante la evidente responsabilidad de la herencia y debido a que una de las manifestaciones de la enfermedad, el dolor abdominal inex-

plorado, llevaba a suponer como causa un presunto desorden nervioso, la denominó “edema angioneurótico hereditario”. En 1917, Crowder y Crowder confirmaron que esa enfermedad hereditaria corresponde a una alteración autosómica dominante².

PATOGENIA

A pesar de que la primera descripción fue hecha a finales del siglo XIX, aún permanecen ampliamente desconocidos varios aspectos de su fisiopatología. En el AEH se evidencia la producción excesiva de bradiquinina, un potente vasodilatador, cuyos niveles plasmáticos durante los episodios de angioedema suelen ser siete veces mayores de lo normal³. La histamina y otros mediadores de los mastocitos no están directamente involucrados, lo que explica la falta de respuesta a los antihistamínicos y distingue esta forma de angioedema de la asociada con urticaria. El término bradiquinina fue acuñado en 1949 por Mauricio Oscar Da Rocha e Silva al descubrir una sustancia que disminuía la presión arterial y que ocasionaba contracción de aparición lenta en el intestino⁴.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y CLASIFICACIÓN

Existen tres variantes fenotípicas descritas: la primera, con deficiencia del inhibidor de C1 (C1-Inh) (*Tipo I*); la segunda, con disfunción de C1-Inh (*Tipo II*). En estos dos

1. Comité Científico de Angioedema Hereditario, AAAeC. Rep. Argentina.

Correspondencia: archivos@alergia.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 4/2017 | Aceptado: 5/2017

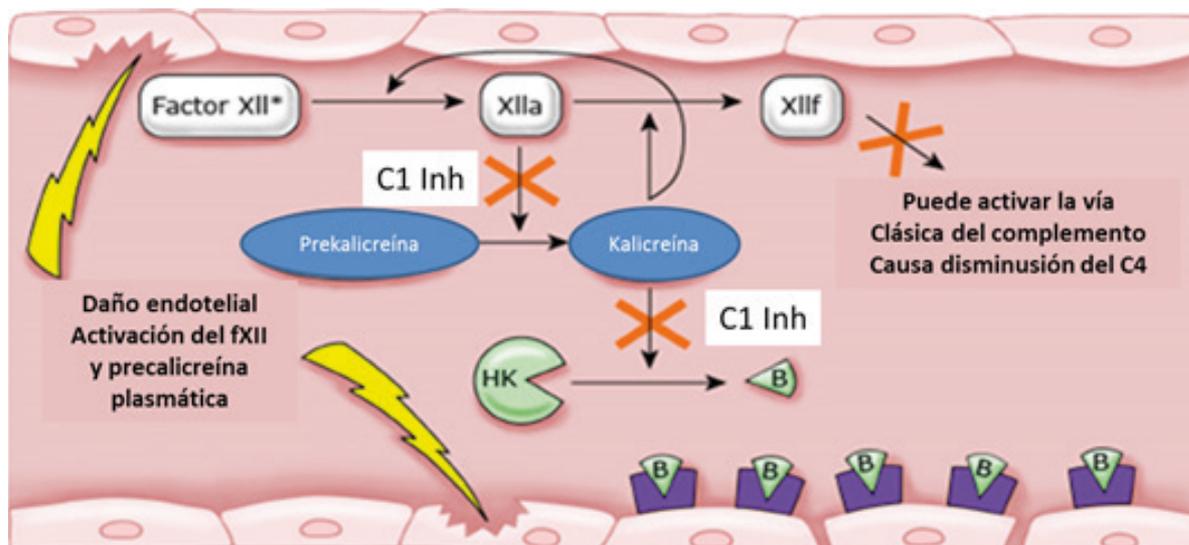


Figura 1. Etiopatogenia de los ataques. Modificado de Morgan PB (referencia 24).

tipos de AEH, el C1-Inh juega un papel primordial en la regulación de la producción de bradiquinina. También se ha descrito un tercer tipo de angioedema familiar que se observa principalmente en mujeres y se cree con herencia de carácter dominante ligada al X caracterizado por tener niveles de C1-Inh normales, por lo que se lo llama AEH con C1-Inh normal o *AEH Tipo III*. Algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el factor XII.

La mayoría de los pacientes con AEH tienen estos defectos desde el nacimiento, pero también existe una forma adquirida de la deficiencia de C1-Inh (AEA) que se presenta en pacientes de mayor edad, sin antecedentes familiares de angioedema y se asocia a procesos con auto-anticuerpos subyacentes en la mayoría de los casos. Suele ayudar al diagnóstico el encontrar el C1q descendido⁵.

AEH TIPO I

Representa el 85 por ciento de los pacientes, y se caracteriza por los bajos niveles del C1-Inh antigénico, así como del C1-Inh funcional, con valores desde indetectables a menores del 30 por ciento de lo normal, aunque de vez en cuando los niveles pueden ser de entre 30 y 50 por ciento de lo normal. Por ejemplo, si el límite inferior normal es de 18 mg/dl, un paciente con AEH de tipo I normalmente tendría un nivel <6 mg/dl. Estas disminuciones son mayores que las que se esperarían con un alelo normal intacto. Para explicar estos hallazgos se ha propuesto el aumento de la línea basal del catabolismo del C1-Inh o la disminución de la expresión del producto del alelo normal⁶.

AEH TIPO II

Resulta de un C1-Inh, que a pesar de estar presente en cantidades normales o elevadas es disfuncional, incapaz

de desempeñarse correctamente. Este tipo de AEH se encuentra aproximadamente en el 15 por ciento de las familias afectadas. Tras las pruebas, los niveles funcionales son bajos, como en el Tipo I, pero con niveles normales o elevados de proteínas antigénicas. Esto podría deberse a la defectuosa capacidad del C1-Inh para formar complejos con las proteasas, lo que resulta en un aumento de su vida media plasmática⁷.

Los patrones de herencia. La herencia de los tipos I y II del AEH es autosómica dominante. Casi todos los pacientes afectados son heterocigotos con un alelo anormal. Si una enfermedad es autosómica dominante, quiere decir que la persona afectada sólo necesita recibir el gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad; sin embargo, tener un alelo de C1-Inh anormal no da lugar a los síntomas de angioedema en todos los individuos. Se calcula que hasta el 10 por ciento de los sujetos portadores del gen defectuoso son asintomáticos. El gen de C1-Inh se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11. Aproximadamente el 25 por ciento de los casos son consecuencia de mutaciones *de novo*⁸.

AEH CON C1-INH NORMAL (TIPO III)

En un subconjunto variable de familias con AEH se detecta una mutación en el factor XII de coagulación. El mecanismo patogénico de esta mutación es aún controversial. También han sido reportados en estos pacientes polimorfismos en los genes que codifican dos enzimas que degradan la bradiquinina: aminopeptidasa P y enzima convertidora de angiotensina⁹. Los estudios del complemento son normales en el AEH Tipo III, incluyendo C4 y el nivel antigénico y funcional de C1-Inh.

Dado que solo el 20 a 30% de estos casos muestran mutaciones en el gen del factor XII (FXII), el diagnóstico de

AEH con C1-Inh normal y sin mutación del FXII se basa exclusivamente en evidencias clínicas e historia familiar característica¹⁰.

El registro cuidadoso de antecedentes familiares puede ser la única herramienta para el diagnóstico de AEH con C1-Inh normal.

FUNCIONES DEL INHIBIDOR DE C1

El C1-Inh es un reactante de fase aguda cuya principal función consiste en inhibir la vía clásica del complemento, así como de la coagulación (sistema de contacto), el sistema fibrinolítico, y la vía generadora de kininas, calicreína y plasmina. C1-Inh inhibe a C1r y C1s, serine proteasas, lectina de unión a manosa, factor de Hageman (factor XII) y factor XI de coagulación. La responsabilidad del C1-Inh en el control de la generación de quininas explica la fisiopatología del AEH ya que durante los ataques se genera un exceso de bradiquinina, aunque pudieran existir otros eventos bioquímicos comprometidos en las crisis. El C1 inhibidor es el único inhibidor fisiológico de los componentes del complemento C1r y C1s, que de otro modo digieren C4, haciendo que un nivel de C4 reducido representa un medio clave para el diagnóstico de AEH, sin que esté directamente relacionado con su patogenia¹¹.

En condiciones fisiológicas normales, el C1-Inh impide la activación inadecuada o excesiva de la vía clásica del complemento, por los complejos antígeno-anticuerpo. Se ha demostrado en modelos animales de AEH que el aumento en la permeabilidad vascular se puede revertir tanto mediante la administración de C1-Inh como por el bloqueo de la calicreína o de la bradiquinina.

ETIOPATOGENIA DE LOS ATAQUES

(Figura 1)

Las alteraciones moleculares iniciales de los ataques no son claras. La activación del factor XII de la coagulación, posiblemente por fosfolípidos liberados de las células dañadas, podría ser el iniciador transformando la precalicreína inactiva en calicreína activa, responsable de la escisión de los kininógenos de alto peso molecular y liberación subsiguiente de bradiquinina¹².

Además de las causas identificadas como desencadenantes de las crisis (estrés físico o psíquico, traumatismos, medicamentos como los IECA y estrógenos), últimamente se ha subrayado la importancia de otros mecanismos independientes del factor XII, entre los que se encuentran los siguientes:

ANOMALÍAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Las células endoteliales, ante un estrés celular, generan proteínas de *shock* térmico (HSP: *heat shock proteins*). Estas pro-

teínas actuarían como una señal de peligro provocando una respuesta inflamatoria rápida con producción de IL6, IL12, IL15 y TNF α . Las HSP se expresan en el seno de las mitocondrias de todos los tejidos. Bajo condiciones de estrés (infecciones, hipoxia, traumatismos, radiación UV y algunos tóxicos) sufren una redistribución tisular y se localizan en la superficie, colaborando en el transporte otras proteínas intracelulares capaces de activar la precalicreína del plasma llevando a la liberación de bradiquinina¹³.

ROL DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es producido a partir de la L-arginina por la óxido nítrico sintetasa endotelial, que se expresa en la superficie de las células endoteliales. Es sintetizado en respuesta a diversos estímulos, como infecciones, algunas citoquinas (IFN γ) o lipopolisacáridos, y constituye un mediador importante, implicado en la inflamación. Esta, a su vez, permitiría la inducción de los receptores B1 de bradiquinina, capaces de prolongar los ataques¹⁴.

ROL DE LAS INFECCIONES

En muchas ocasiones, las infecciones virales o bacterianas preceden o agravan los ataques de angioedema, por mecanismos poco claros. Se sabe que algunos microorganismos son capaces de activar los linfocitos T de los pacientes, especialmente los T $\gamma\delta$ que producen citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IFN γ , IL-6 e IL-8. Este perfil de citoquinas se ha observado en respuesta al estreptococo, estafilococo, *Escherichia coli* o antígenos no peptídicos comunes a bacterias de origen diverso¹⁵.

Ya dijimos que C1-Inh no solo inhibe C1r y C1s, sino también las vías de la lectina de unión a manosa, proteínas pro-inflamatorias implicadas en la activación del sistema del complemento, que se inducen como resultado de daño tisular o infección microbiana. La lectina de unión a la manosa (MBL: *mannan binding lectin*) se une con los carbohidratos presentes en la superficie de los microorganismos patógenos por medio de la activación del complemento por vía de las lectinas, participando 3 proteínas diferentes, cuyas estructuras y funciones son semejantes a los componentes iniciales de la vía clásica. Como unidad de reconocimiento actúa la MBL, similar a C1q, que se une con las proteínas asociadas con la lectina: MASP1 y MASP2, de estructuras semejantes al C1r y el C1s¹⁵.

Se podría conjeturar que la infección, al activar el complemento por esta vía, consume C1-Inh y desencadena o agrava el ataque.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del angioedema hereditario de los tipos I y II se basa en una historia clínica sugestiva, hallazgos físicos y resultados consistentes de al menos dos estudios del

TABLA 1. Pruebas de complemento.

Tipo	C4 10-40 mg/dl	C1-Inh 18-37 mg/dl	C1-Inh funcional	C1q
AEHTipo I	↓	↓	↓	N
AEHTipo II	↓	N ↑	↓	N
AEHTipo III	N	N	N	N
AEA	↓	↓	↓	↓

TABLA 2. Criterios diagnósticos.

- Angioedema subcutáneo, no inflamatorio, autolimitado, sin urticaria, recurrente, y que dura más de 12 horas.
- Dolor abdominal sin etiología orgánica clara, periódico, autolimitado y que dura más de seis horas.
- Edema laríngeo repetido.
- Los antecedentes familiares de angioedema apoyan el diagnóstico de AEH, aunque no son imprescindibles porque el paciente puede tener una mutación o un trastorno adquirido.

complemento, separados en el tiempo por un mes o más. Los antecedentes familiares de angioedema apoyan fuertemente el diagnóstico, pero no son imprescindibles ya que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes tienen mutaciones *de novo*.

Los signos y síntomas de sospecha suelen ser la presencia de angioedema recurrente, sin urticaria; episodios repetidos e inexplicables de cólicos, dolor abdominal o vómitos, autolimitados; edema laríngeo inexplicable (aun un solo episodio) y antecedentes familiares de angioedema¹⁶. Estos hallazgos ameritan la investigación de trastornos del complemento y del C1 inhibidor.

PRUEBAS INICIALES DE DETECCIÓN

Deben medirse el C4 (el sustrato natural para la C1 esterasa) y los niveles antigénicos y funcionales de C1-Inh. Los estudios del complemento deben llevarse a cabo mientras el paciente no esté recibiendo tratamiento porque las terapias pueden alterar los resultados. Si se ha iniciado un tratamiento con C1-Inh o plasma, debe suspenderse durante al menos una semana, y tres semanas para los pacientes en terapia con andrógenos. Los estudios deben ser realizados por laboratorios acreditados que hayan demostrado competencia en estos ensayos para evitar niveles bajos falsos de C1-Inh funcional. Es recomendable que se hagan sobre sueros frescos, dentro de las cuatro horas de la extracción, dado que la variabilidad es un problema común, particularmente con C4, cuyo rango normal es muy amplio (de 10 a 40 mg/dl)^{16,17}.

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE COMPLEMENTO (Tabla 1)

Si los valores de C4, C1-Inh antigénico y funcional son bajos, el paciente puede tener AEH de Tipo I o AEA. El AEH de Tipo I será más probable si el paciente es menor de 40 años y/o tiene una historia familiar positiva de deficiencia de C1-Inh.

TABLA 3. Criterios de laboratorio.

- C1-Inh antigénico de menos de 50 por ciento del límite inferior de la normalidad en dos determinaciones separadas (por lo menos un mes de diferencia) con el paciente en condiciones basales y después del primer año de vida. (Normal: 18 a 37 mg/dl)
- C1-Inh funcional de menos de 50 por ciento de lo normal en dos determinaciones separadas (al menos un mes de diferencia) con el paciente en condiciones basales y después del primer año de vida.
- Mutación en el gen de síntesis del de C1-inhibidor. Este es el único criterio de laboratorio que se puede utilizar para hacer el diagnóstico en pacientes menores de un año de edad.

Si el paciente es mayor de 40 años y/o no tiene antecedentes familiares de angioedema, entonces se debe medir C1q. Si los niveles de C1q son bajos, entonces considérese el diagnóstico de AEA. En este tipo de angioedema los niveles antigénicos de C1-Inh están por debajo de 50 por ciento.

Si solamente el C4 está disminuido, con niveles de C1-Inh antigénico y funcional normales, entonces deberán evaluarse otras posibles causas: enfermedad autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome antifosfolípido, crioglobulinemia (esencial o secundaria, por ejemplo, al virus de la hepatitis B o la hepatitis C), enfermedad por aglutininas frías (inmunoglobulina M), factor nefrítico C4 (C4b2a), infecciones virales con parvovirus, alelos genéticos nulos (C4a y C4b), y raramente, enfermedad hepática avanzada¹⁷.

En el AEH Tipo II el C4 es bajo, el C1-Inh normal o elevado, pero el C1-Inh funcional está generalmente por debajo del 30 por ciento de lo normal.

El diagnóstico se apoya en una historia familiar positiva y edad de inicio menor de 40 años. Durante los ataques de AEH tipos I y II y en el AEA el C4 debe estar disminuido, aunque existe el reporte de un paciente con un C4 normal durante un ataque¹⁹. En el 90 por ciento de los pacientes con AEH tipos I y II, los niveles plasmáticos de C4 (y C2) se encuentran siempre en valores bajos, incluso durante los períodos asintomáticos. Sin embargo, ya que este no es el caso en todos los pacientes, un nivel C4 normal en un paciente asintomático no excluye la enfermedad¹⁸.

En el AEH con C1-Inh normal (AEH Tipo III), los niveles antigénicos y funcionales de C1-Inh, C4, y C1q son normales, pero hay una historia clínica sugestiva. Los análisis también son normales durante los ataques, pero suele haber antecedentes familiares de angioedema. En algunos de estos pacientes puede encontrarse una mutación

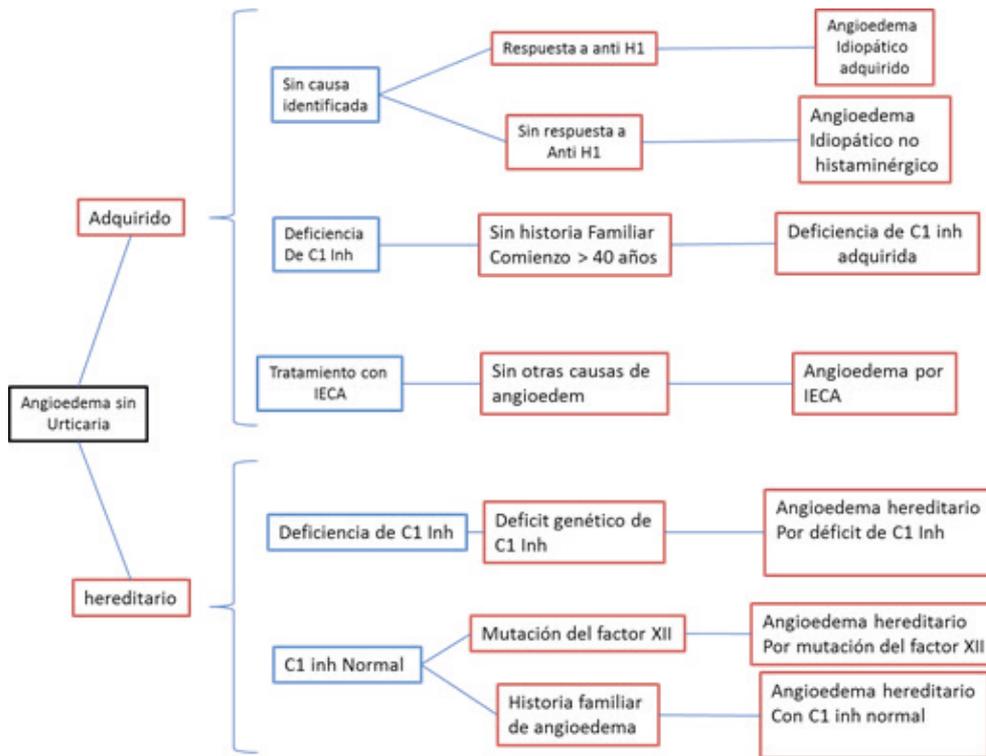


Figura 2. Diagnósticos diferenciales. Modificado de Cicardi M et al.0 (referencia 25).

del factor XII, lo que explicaría que los síntomas no mejoran con altas dosis de antihistamínicos, ya que el mediador del angioedema es la bradiquinina. En ausencia de antecedentes familiares, debemos considerar angioedema causado por un medicamento o angioedema de causa no determinada (angioedema idiopático)¹⁹.

Últimamente se ha propuesto un *test* que mide la actividad amidasa espontánea, que permitiría detectar los AEH con C1-Inh normal, que tienen los valores de C4 inalterados. La actividad de la amidasa explora la capacidad del plasma para escindir el kininógeno de alto peso molecular de forma espontánea. El ensayo de actividad espontánea de la amidasa podría reemplazar el dosaje de C4 y junto con la función C1-Inh permitiría el cribado y el seguimiento de los pacientes con AEH²⁰ (Tablas 2 y 3).

PRUEBA DE MIEMBROS DE LA FAMILIA

Una vez que se ha realizado un diagnóstico de AEH debería fomentarse las pruebas en los hijos del paciente, padres y hermanos. El AEH no salta generaciones, aunque puede parecerlo si las personas están asintomáticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Figura 2)

Las reacciones alérgicas y la anafilaxia pueden incluir edemas cutáneos y laríngeos. A menudo hay síntomas asocia-

dos que afectan a múltiples órganos y sistemas de forma simultánea, tales como urticaria, respiración sibilante, vómitos, diarrea e hipotensión.

La aparición de reacciones alérgicas es rápidamente progresiva o incluso explosiva, y el paciente a menudo puede identificar un evento precipitante, como una comida, la picadura de un insecto o la administración de un medicamento. Por lo tanto, en comparación con los ataques de AEH, las reacciones alérgicas son generalmente más rápidas en el inicio, implican múltiples sistemas y órganos, y pueden incluir urticaria y sibilancias (que no suelen observarse en ataques de AEH)²¹. Cuando se presente edema laríngeo en un paciente, la prioridad es la protección de la vía aérea, y si se sospecha anafilaxia, el paciente debe recibir adrenalina sin demora. La falta de respuesta al tratamiento deberá hacer pensar en angioedema bradiquinínico, que suele cursar sin habones. Los estudios del complemento y/o niveles de triptasa en suero deben obtenerse después de estabilizar al paciente. Cualquier elevación en la triptasa en suero es consistente con anafilaxia, aunque un nivel normal no la excluye²².

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR FÁRMACOS

Algunos medicamentos, particularmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroides (AINE), pueden estar asociados a angioedema. Los IECA crean una predisposición al angioedema y

los pacientes suelen tener episodios ocasionales²³. En contraste, los AINE provocan angioedema con casi cada administración en pacientes que son susceptibles a estos fármacos²⁴.

OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La queilitis granulomatosa (queilitis de Miescher) y el síndrome de Melkesson-Rosenthal son trastornos raros de angioedema labial persistente que conducen a la hinchazón permanente de los labios. Este síndrome también se caracteriza por una parálisis facial, hinchazón de la cara y lengua fisurada; por lo general, comienza en la adolescencia y los estudios del complemento son normales²⁵. El síndrome de fuga capilar sistémica, también llamado enfermedad de Clarkson, caracteriza una condición que

amenaza la vida por episodios recurrentes de *shock* hipovolémico y repentino edema masivo debido a la fuga capilar de plasma²⁶.

El síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia), caracterizado por aumento de peso, poliuria, oliguria, fiebre, eosinofilia, hiper IgM. Descrito por Gleich en 1984, de etiología desconocida, pero pronóstico benigno, responde a los corticoides y no tiene ninguna profilaxis eficaz²⁷.

La infección por *Trichinella spiralis* o triquinosis puede causar edema periorbitario y síntomas abdominales, como dolor abdominal, vómitos y diarrea, que remedan el AEH. La presencia de eosinofilia puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico correcto²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

PARTE I

- Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988; 17:1082-6.
- Crowder JR, Crowder TR. Five generations of angioneurotic edema. *Arch Inter Med* 1917;20:840-52.
- Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1321-2.
- Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;199:358-65.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602.
- Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;199:358.
- Prada AE, Zahedi K, Davis AE 3rd. Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology* 1998;199:377.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213.
- Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987.
- Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:193.
- Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A. Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology* 1996;33:361.
- Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Activation of the bradykinin-forming cascade on endothelial cells: a role for heat shock protein 90. *Int Immunopharmacol* 2002;2:1851.
- Ferraro MF, Arruda LK, Maia LSM, et al. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina. *Braz J Allergy Immunol* 2014;2(1):6-20.
- Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 1992;176(6):1497-150.
- Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pursun E, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008;338:14.
- Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012;379:474.
- Jolles S, Cicardi M, Maas C. Improving diagnosis: the next frontier in hereditary angioedema management. *EMJ Allergy Immunol* 2016;1(1):37-43;
- Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004;57:213.
- Charignon D, Ghannam A, Ponard D, Drouet C. Hereditary C1 inhibitor deficiency is associated with high spontaneous amidase activity. *Mol Immunol* 2017;85:120-2.
- Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:337.
- Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012;379:474.
- Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997;23:793.
- Morgan PB. Hereditary angioedema—therapies old and new. *N Engl J Med* 2010;363:581.
- Viglioglia PA. Queilitis granulomatosa y Síndrome de Melkesson-Rosenthal. *Act Terap Dermatol* 2006; 29: 193-197.
- Clarkson B. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960; 29:193-216.
- García Bravo P, Martín Mateos MA, Giner MT, Plaza A, Sierra JJ, Medina M. [Recurrent angioedema and hypereosinophilia]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 May-Jun;33(3):169-71.
- Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. En: AP Kaplan, ed. *Allergy*. Nueva York: Saunders 1997; 573-592.