



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2022 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Наследствен ангиоедем

Маргарита Ганева

Клиника по Ревматология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София  
Медицински университет – София

### Резюме

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е заболяване, характеризиращо се с рецидивиращи пристъпи на ангиоедем, засягащи най-често кожата или мукозата на горни дихателни пътища или гастроинтестиналния тракт. Унаследява се автосомно-доминантно и е резултат от мутация в гена *SERPING1*, кодиращ C1-инхибитора. Отокът, който се наблюдава при НАЕ, е резултат от ексцесивна продукция на брадикинин, потентен медиатор на вазодилатация. Два са основните типа НАЕ – тип I с дефицит на C1-инхибитор (съставляващ около 85% от случаите) и тип II с дисфункция на C1-инхибитор (наблюдаван в около 15% от случаите). Съществува и форма на НАЕ с нормални нива и функция на C1-инхибитор.

Диагностицирането на НАЕ изисква наличие на ниско ниво на C4 фракция на комплемента плюс намалена концентрация и/или функция на C1-инхибитора. Съществуват три групи лекарства за НАЕ – такива за терапия при нужда, такива за краткосрочна профилактика и такива за дългосрочна профилактика на пристъпите. Изключителният напредък в терапията на НАЕ предоставя все по-добро качество на живот на пациентите.

**Ключови думи:** наследствен ангиоедем, C1-инхибитор

## Hereditary angioedema

Margarita Ganeva

Clinic of Rheumatology, Pediatric Hospital “Prof. Ivan Mitev”, Sofia  
Medical University of Sofia

### Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a disease characterized by recurrent attacks of angioedema, most often affecting the skin or mucosa of the upper respiratory tract or the gastrointestinal tract. It is inherited in an autosomal dominant pattern and results from a mutation in the *SERPING1* gene, encoding the C1-inhibitor. The edema seen in HAE results from excessive production of bradykinin, a potent mediator of vasodilation. There are two main types of HAE – type I with C1-inhibitor deficiency (accounting for about 85% of cases) and type II with C1-inhibitor dysfunction (observed in about 15% of cases). There is also a form of HAE with normal C1-inhibitor levels and function.

The diagnosis of HAE requires the presence of a low level of the C4 fraction of complement plus a reduced concentration and/or function of the C1-inhibitor. There are three groups of drugs for HAE – those for on-demand therapy, those for short-term prophylaxis, and those for long-term prophylaxis of attacks. The advances in the therapy of HAE provide better quality of life for patients.

**Keywords:** hereditary angioedema, C1-inhibitor

---

### Кореспонденция:

Д-р Маргарита Ганева, гм  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

### Correspondence:

Dr. Margarita Ganeva, PhD  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

## Въведение

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е заболяване, характеризиращо се с рецидивиращи пристъпи на ангиоедем, които не са придружени с уртикария или сърбеж. Най-често се засяга кожата или мукозата на горни дихателни пътища или гастроинтестиналния тракт. Независимо че отокът е самоограничаващ се и отминава за 2-5 дни без терапия, въвличането на ларинкса може да доведе до фатална асфиксия. Преди наличието на ефективна терапия, НАЕ се асоциираше с около 30% ниво на смъртност в резултат на асфиксия. НАЕ се среща сред приблизително 1/60 000 индивида [1].

## Обсъждане

НАЕ настъпва в най-голям процент от случаите в резултат на дефицит или дисфункция на C1-инхибитора. Резултат е от мутация в гена *SERPING1*, кодиращ C1-инхибитора, разположен на дългото рамо на 11-та хромозома [2]. Над 500 мутации в *SERPING1* гена са описани като патогенни [3-4]. НАЕ се унаследява автосомно-доминантно. Независимо от това, около 25% от случаите са резултат на *de novo* възникнали мутации [5]. Интересно е, че носителството на мутирал C1-инхибиторен алел не води до симптоматика при абсолютно всички лица [6]. Независимо от това, около 95% от носителите на мутантен алел на възраст над 20 години са развили симптоми.

C1-инхибиторът е член на семейството на сериновите протеазни инхибитори (SERPIN). Най-тясно свързана с патогенезата на НАЕ е функцията на C1-инхибитора, която се асоциира с кининовия път [7-8]. Освен това, C1-инхибиторът блокира стъпки в класическия и лектиновия път на комплемента, както и в контактната система на коагулация и фибринолизата [9]. В рамките на тези различни пътища C1-инхибиторът потиска няколко плазмени протеази – C1r и C1s, маноза свързващите лектин асоциирани серинови протеази (MASP1 и MASP2), коагулационен фактор XII, коагулационен фактор XI, тромбин, плазмен каликреин, плазмин и тъканен плазминогенен активатор. Първоначалните молекулни механизми, които участват в генезата на пристъпите на ангиоедем, не са напълно изяснени. Локалната активация на протеазния коагулационен фактор XII от контактната система на кръвосъсирване и плазмения прекаликреин на повърхността на ендотелните клетки са важна стъпка в инициацията на отока. Активирането на коагулационен фактор XII, вероятно от освободените от увредените клетки фосфолипиди, е водещ механизъм [10]. Освободеният в хода на клетъчния стрес heat shock protein 90 може допълнително да потенцира активацията на контактната система на кръвосъсирване. Активираният фактор XII (фактор XIIa) и каликреинът катализират разцепването на кининоген с високо молекулно тегло и последващото

освобождаване на брадикинин. C1-инхибиторът обикновено играе роля в ограничаването на продукцията на брадикинин чрез инхибиране на каликреина и активирания коагулационен фактор XII.

Отокът, който се наблюдава при НАЕ, е резултат от ексцесивна продукция на брадикинин, потентен медиатор на вазодилатация. Брадикининът потенцира съдовата пропускливост. В медирания от брадикинин ангиоедем, хистаминът и други медиатори на мастоцитите не са директно въвличени, което обяснява липсата на ефект при приложението на антихистамини или кортикостероиди в хода на оток, свързан с НАЕ.

Два са основните типа НАЕ – тип I с дефицит на C1-инхибитор (съставляващ около 85% от случаите) и тип II с дисфункция на C1-инхибитор (наблюдаван в около 15% от случаите) [11]. Съществува и форма на НАЕ с нормални нива и функция на C1-инхибитор. Тази форма е установена през 2020 г. и наречена НАЕ с нормален C1-инхибитор или тип III НАЕ [12]. В течение на годините се установява, че тип III НАЕ се свързва с различни мутации [13]. Част от пациентите имат мутации в гени, кодиращи фактор XII, плазминоген, ангиопоетин 1, миоферлин или кининоген 1.

Възрастта на клинична изява на заболяването е вариабилна, с единични публикации на дебют в перинаталния период [14]. Около 40% от пациентите дебютират преди 5-годишна възраст и 75% до 15-годишна възраст. Честотата на пристъпите на ангиоедем обикновено се увеличава след пубертета. НАЕ най-често засяга кожа, гастроинтестинален тракт и горни дихателни пътища. Обикновено в хода на конкретен пристъп се въвлича една област, но има пристъпи и със засягане на повече области. Обикновено пристъпите на НАЕ са самоограничаващи се и варират в своята тежест от оток на кожата до животозастрашаващ оток на дихателните пътища [15]. Около 50% от пациентите имат и трите изяви (кожа, гастроинтестинален тракт и горни дихателни пътища) през живота си [16]. Честотата на пристъпите варира от ежеседмична до 1-2 годишно [15]. Интересно е, че тежестта на заболяването се различава значително между отделните пациенти в една фамилия, въпреки наличието на една и съща мутация. Тежестта на пристъпите на НАЕ може да варира значително и при един и същ пациент. Факторите, които определят тежестта на заболяването, не са ясни.

Възможно е да се наблюдават продромални симптоми – отпадналост, загене, миалгия, грипозни симптоми. Някои пациенти развиват кожни промени с изява на erythema marginatum в 42-58% от случаите. Продромалните симптоми обикновено се наблюдават 24 часа преди появата на ангиоедема, макар и понякога да не се последват от ангиоедем [17].

В ретроспективно проучване, включващо 221 пациенти, оток на кожата е наблюдаван сред 97% от 131 110 епизода на ангиоедем [14]. Крайниците, лицето и гениталиите най-често биват ангажирани от отока, макар че би могъл да се наблюдава във всяка една област. Пристъпите с ангиоедем на кожата се асоцират с болка и дисфункция. Ангиоедемът настъпва в рамките на първите 24 часа, след което постепенно претърпява обратно развитие в рамките на 48-72 часа [18].

Отокът на ларинкса може да настъпи изолирано или в асоциация с оток на устните, езика, увулата и мекото небце. Епизод на ларингеален оток се наблюдава при около половината от всички пациенти с НАЕ. Малък брой пациенти имат рецидивиращи епизоди на ларингеален оток. Сред 235 пациента, описани от Агостони и колеги, пристъпите на едем на ларинкса съставляват под 1% от всички епизоди на ангиоедем [6]. Ларингеални пристъпи са наблюдавани по-рядко сред пациенти над 45 години. Екстракцията на зъб и хирургията на оралната кухина са честни тригери. Отокът на ларинкса обикновено се развива в рамките на часове, с докладван среден период от 7 часа [19]. Независимо от това, съществуват и публикации на фулминантни ларингеални епизоди. В сравнение с възрастните, асфиксията при деца може да настъпи по-бързо поради по-малкия диаметър на дихателните пътища [20]. Макар и всеки ларингеален пристъп да има потенциала да стане животозастрашаващ, голямата част претърпяват обратно развитие преди настъпване на пълна обструкция на дихателните пътища. В проучване на Борк и колеги са описани само 2 интубации и 4 крикотиротомии сред 342 епизода на ларингеален оток [18].

Пристъпите на НАЕ с ангажиране на гастроинтестиналния тракт могат да се представят като колика, гадене, повръщане и/или диария [21]. Гастроинтестиналните симптоми и развитието им са анализирани в голямо, предимно ретроспективно проучване на над 33 00 гастроинтестинални епизода сред 153 пациента с НАЕ [22]. Продължителността на пристъпите е била средно 4 дни от началото на продромалните симптоми до пълното обратно развитие, с най-висок интензитет на симптоматиката на втория ден.

Необичайни и редки изяви на НАЕ са оток на пикочния мехур и уретрата, панкреасния канал, жлъчния мехур, гърдна болка, бъбречна колика, главоболие, оток на ставите и наличие на плеврални или перикардни изливи [14].

Съществува връзка между НАЕ и автоимунните заболявания и повишената продукция на автоантитела. В проучване са докладвани различни автоимунни заболявания сред 19 от 157 пациента (12%) с НАЕ [23]. Заболяванията, които се асоцират с НАЕ, са тиреоидит, системен лупус еритематозес, синдром на Sjögren, възпалително чревно

заболяване, гломерулонефрит и неревматоиден ерозивен артрит [24]. Предполага се, че ниските нива на С4 фракцията на комплемента, наблюдавани при пациентите с НАЕ, вероятно допринасят за развитието на автоимунно заболяване. С4 изпълнява важна роля в клирънса на имунните комплекси.

Съществуват различни тригери за НАЕ – лека травма, включително стоматологична, е често срещан провокиращ фактор. Други фактори, провокиращи пристъп на НАЕ, са възпаление, сънна депривация, вирусни инфекции на дихателни пътища, бактериурия, студова експозиция, продължителен стоеж, менструация, консумация на определени храни. Оралните контрацептиви, съдържащи естроген, могат да потенцират тежестта или засияят честотата на пристъпите на НАЕ [25]. Друга група лекарства, която се асоцира като провокиращ фактор за възникване на епизод на НАЕ, са АСЕ-инхибиторите [26].

Диагностицирането на НАЕ изисква наличие на ниско ниво на С4 фракция на комплемента плюс намалена концентрация и/или функция на С1-инхибитора. Необходимо е провеждането на двукратно изследване, най-добре през едномесечен интервал. В поне 90% от пациентите с НАЕ плазмените нива на С4 са ниски, дори в асимптомни периоди, поради което определянето на нивото на С4 може да бъде използвано като първоначален тест. Фамилната анамнеза за НАЕ подкрепя диагнозата, но не е задължителен критерий, тъй като около една четвърт от пациентите с НАЕ са с de novo възникнали мутации. В повечето случаи не е нужно провеждане на генетичен анализ за установяване на диагнозата.

Лицата, които трябва да бъдат изследвани за НАЕ, са тези с рецидивиращ ангиоедем без уртикария, с необясними рецидивиращи епизоди на коремна болка, с фамилна анамнеза за ангиоедем, с анамнеза за епизод на оток на горните дихателни пътища и тези с ниски нива на С4.

НАЕ изисква ранна диагноза и ефективна терапия. Ревизираните препоръки на WAO/EAACI (World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology) предоставят актуална информация за терапията на НАЕ [27]. Съществуват три групи лекарства – такива за терапия при нужда, такива за краткосрочна профилактика и такива за дългосрочна профилактика.

Ранната и своевременна терапия при нужда на пристъпите на НАЕ с интравенозен С1-инхибитор, еcallantide (инхибитор на каликреина) или icatibant (антагонист на В2 рецептора за брадикинин) осигурява по-добър терапевтичен отговор в сравнение с късното лечение и следователно пристъпите на НАЕ трябва да се лекуват възможно най-рано. Ранното лечение е свързано с по-къс период на обратно развитие на симптомите и по-кратка продължителност на

пристъпа, независимо от тежестта му. При много пациенти значителен брой пристъпи са предшествани от продромални симптоми и при някои това може да предостави възможност за лечение, преди да настъпи пристъпът. Спецификата на продромите все още не е известна и това пък от своя страна може да доведе до прекомерна употреба на терапия при нужда. Когато терапията от първа линия (интравенозен С1-инхибитор, есallantide или icatibant) не е налична, пристъпите трябва да се лекуват с прясно замразена плазма.

Терапията с извлечения от човешка плазма или рекомбинантен интравенозен С1-инхибитор заменя липсващия или дисфункционален протеин при пациентите с НАЕ тип 1 или 2. Екзогенно доставеният С1-инхибитор действа на същите таргети като ендогенния. Терапията води до повишаване на плазмените нива на С1-инхибитора и подпомага регулацията на каскадата от реакции, участващи в продукцията на брадикинин по време на пристъп.

Инхибиторът на каликреина есallantide е лицензиран само в САЩ и няколко страни от Латинска Америка за лечение при нужда на всички видове пристъпи на НАЕ при пациенти с НАЕ тип 1 или 2 на възраст над 12 години. Инхибирането на активността на каликреина инхибира разцепването на кининоген с високо молекулно тегло до брадикинин, както и по-нататъшното активиране на FXIIa, спирайки механизма на положителната обратна връзка, водещ до допълнително производство на каликреин.

Брадикининът се свързва с и стимулира брадикинин В2-рецептора, като по този начин медира вазодилатацията и повишената капилярна пропускливост. Icatibant, синтетичен пептид от 10 аминокиселини, е специфичен и селективен конкурентен антагонист на В2-рецептора и по този начин предотвратява свързването на брадикинин с рецептора. Icatibant е показан за самостоятелно приложение от страна на пациента при нужда за всички видове пристъпи на НАЕ при възрастни и деца.

Лечението на пациенти с НАЕ с цел да се минимизира последващият риск от пристъп на ангиоедем при експозиция на провокиращи фактори се нарича краткосрочна профилактика. Добре известно е, че хирургична травма, гентална хирургия и други интервенции, свързани с механично въздействие върху горните отдели на дихателната и храносмилателната система (например ендотрахеална интубация, бронхоскопия или езофагогастроуденоскопия), могат да предизвикат ангиоедем в близост до мястото на интервенция. Ангиоедемът, свързан с тези процедури, обикновено настъпва в рамките на 48 часа. Поради това експертният панел препоръчва провеждане на краткосрочна профилактика преди медицински, хирургични или стоматологични процедури, както и преди излагане на други събития, предизвикващи пристъп на ангиоедем [27]. Препоръчва се интравенозното приложение

на извлечения от човешка плазма С1-инхибитор като първа линия краткосрочна профилактика. Препаратът трябва да се използва за предпроцедурна профилактика, възможно най-близо до началото на процедурата. Повечето експерти използват или 1000 единици, или доза от 20 единици/kg.

Целите на лечението при НАЕ са постигане на пълен контрол на заболяването (без повече пристъпи) и нормализиране на живота на пациентите. През последните години се появиха няколко нови дългосрочни профилактични лечения. Тези лечения значително намаляват честотата на пристъпите и много пациенти постигат пълен отговор. Дългосрочната профилактика трябва да бъде индивидуализирана и обмислена при всички пациенти с НАЕ тип 1 или 2, като се вземат предвид активността, тежестта и контрола на заболяването, качеството на живот и предпочитанията на пациента, наличието на ресурси за здравеопазване и невъзможността да се постигне адекватен контрол чрез подходяща терапия при нужда. Оток на горните дихателни пътища и други пристъпи могат да възникнат въпреки използването на дългосрочна профилактика. Следователно, всички пациенти, използващи дългосрочна профилактика, също трябва да притежават и лекарства при нужда (интравенозен С1-инхибитор, есallantide или icatibant). Според препоръките на WAO/EAAAI като първа линия на дългосрочна профилактика могат да се използват извлечения от човешка плазма С1-инхибитор, lanadelumab и berotralstat на базата на резултати от рандомизирани клинични проучвания. Извлеченият от човешка плазма С1-инхибитор се прилага 2 пъти седмично като дългосрочна профилактика. Lanadelumab представлява напълно хуманизирано моноклонално антитяло към плазмения каликреин. Прилага се субкутанно в доза 300 мг на всеки 2 седмици. Berotralstat е инхибитор на плазмения каликреин и по този начин инхибира протеолитичната му активност. Предимството му е пероралната форма на приложение.

### **Заклучение**

Прогнозата за пациенти с НАЕ-С1 е вариабилна. Веднъж започнали пристъпите, те обикновено продължават през целия живот на пациента, въпреки че честотата на пристъпите може драстично да се намали посредством терапия. Преди въвеждането на ефективни терапии за НАЕ, го една трета от пациентите са загивали от асфиксия [28]. Въпреки ефективните терапии, смъртните случаи вследствие на ларингеални пристъпи все още се наблюдават. Публикация, обхващаща пациенти от Австрия, Швейцария и Германия, публикувана през 2004 г., цитира смъртност до 13% [24].

## Библиографија

1. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, et al. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016 May;96(4):540-5.
2. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol.* 2001 Feb;98(2):157-63.
3. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017 Jun;136(6):665-677.
4. Kalmár L, Hegedűs T, Farkas H, et al. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat.* 2005 Jan;25(1):1-5.
5. 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 Dec;106(6):1147-54.
6. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Jul;71(4):206-15.
7. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005 Jan;114(1):3-9.
8. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Mar;104(3):193-204.
9. van Geffen M, Cugno M, Lap P, et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar;167(3):472-8.
10. Cugno M, Cicardi M, Coppola R, et al. Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology.* 1996 Jun;33(1-3):361-4.
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May;69(5):602-16.
12. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7.
13. 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.* 2020 Oct 15;15(1):289.
14. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):267-74.
15. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005 Mar;139(3):379-94.
16. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Jul;71(4):206-15.
17. Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2013 May-Jun;34(3):261-6.
18. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003 May 26;163(10):1229-35.
19. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000 Apr;75(4):349-54.
20. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):18.
21. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;24(4):353-61.
22. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):619-27.
23. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 May;77(5):749-57.
24. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Sep;114(3 Suppl):S51-131.
25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003 Mar;114(4):294-8.
26. Ricketti AJ, Cleri DJ, Ramos-Bonner LS, et al. Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Apr;98(4):397-401.
27. 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 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.
28. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976 May;84(5):580-93.