**Значение индивидуального плана ведения пациентов с наследственными ангиоотеками во время беременности, в период лактации, а также у новорожденных детей.**

Фомина Д. С.1, Денисова А.Р.2, Бобрикова Е.Н.1, Котомина Т.С.2, Сердотецкова С. А.1

1. ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ,
2. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

 *Наследственный ангионевротический отек (НАО) — орфанное генетически-обусловленное заболевание с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, что объясняет необходимость доступности врачам всех специальностей актуальной информации по данной проблеме. Ограниченное число наблюдений определяет ценность анализа каждого клинического случая. Многоликость клинических проявлений, список провоцирующих факторов и триггеров, а также ограничения некоторых диагностических и лечебных алгоритмов требуют разработки индивидуальных схем ведения в особых клинических ситуациях. В статье рассмотрены уникальные клинические примеры с дебютом заболевания на фоне беременности, аспекты введения родов, послеродового периода у женщин с подтвержденным ранее диагнозом НАО с индивидуальным подбором кратности динамической оценки активности заболевания, назначения терапии с учетом определенных ограничений. Представлены адаптированные диагностические алгоритмы постнатальной верификации диагноза у детей с отягощенным генетическим анамнезом. Высказаны предположения о необходимости участия мультидисциплинарной команды специалистов, персонифицированного подхода к построению плана ведения с онлайн-коррекцией в зависимости от этапа наблюдения пациента.*

*Ключевые слова: наследственные ангиоотеки, НАО, беременность, грудное вскармливание, новорожденные, дети.*

 **The value of an individualized management plan for patients with hereditary angioedema during pregnancy, lactation and in newborns.**Fomina D. S.a, Denisova A. R.b, Bobrikova E. N.a, Kotomina T. S.a, Serdotetskova S. A.a

a – «Сlinical City Hospital №52»

b- I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

 Hereditary angioedema is an orphan genetically caused disease with a high risk of developing life-threatening attacks, which explains the need for availability of up-to-date information on this problem of doctors of all specialties. A limited number of observations determine the value of the analysis of each clinical case. The many facets of clinical manifestations, the list of provoking factors and triggers, as well as the limitations of some diagnostic and therapeutic algorithms, require the development of individual management schemes in special clinical situations.

 In this paper, we present the unique clinical cases with certain limitations, describing unexpected disease debut while pregnancy, risk factors while delivery and post-delivery periods in a women with a previously confirmed diagnosis. Adapted diagnostic algorithms of postnatal verification of the diagnosis in children with a burdened genetic history are presented. Assumptions about the need for a multidisciplinary team of specialists, a personalized approach to building a management plan with an “online” correction depending on the stage of observation of the НАЕ patient are expressed.

**Key words**: hereditary angioedema, HAE, pregnancy, breastfeeding, newborns, children

Наследственный ангионевротический отек (HAО) относится к группе первичных иммунодефицитов с аутосомно-доминантным типом наследования. Данное заболевание характеризуется развитием отеков конечностей, органов брюшной полости (абдоминальные атаки), а также области лица, шеи, глотки и/или гортани [1,2].Наследственные ангиоотеки (НАО) являются единственной жизнеугрожающей нозологией из общей группы первичных иммунодефицитов, вошедших в льготный перечень орфанных заболеваний в РФ. В настоящее время врачам стал доступен весь арсенал лекарственных средств и диагностических методов, позволяющих следовать современным лечебным и диагностическим алгоритмам.

HAО может быть вызван генетическим дефицитом C1-ингибитора плазмы (C1-INH; C1-INH-HAО) вследствие мутаций в гене SERPING1, что приводит либо к снижению уровня С1-ингибитора (НАО I типа), либо к снижению его функциональной активности (НАО II типа) [3,4].

Существует также третий тип HAО, при котором отсутствует дефицит C1-ингибитора. Он мало изучен, однако известно, что в его основе лежит ряд мутация в гене F12, кодирующем XII фактор свертывания крови, а также мутации в гене плазминогена подтверждены серией семейных случаев. [5,6, 7,8].

В основе патогенеза возникновения отеков при НАО I, II типов лежит количественные или функциональные нарушения С1-ингибитора, что приводит к чрезмерной выработке брадикинина, обуславливая возникновение симптомов [9, 10].

Существует множество триггерных факторов, провоцирующих развитие отеков, к ним относятся стрессовые ситуации, механическое воздействие (удары, ушибы, проведение оперативных вмешательств), прием некоторых групп лекарственных препаратов (иАПФ, эстрогенсодержащие препараты), а также состояния, связанные с изменением гормонального фона организма (половое созревание, беременность, лактация, менструации и т.д.).

Женские половые гормоны играют важную роль в развитии НАО и частоте возникновения атак:

* Частота возникновения атак у женщин выше, чем у мужчин [2];
* Атаки у женщин протекают тяжелее, чем у мужчин, ввиду чего повышается частота экстренных госпитализаций с целью купирования отеков [11];
* По данным исследований из 150 женщин с НАО, 62% сообщили об усилении симптомов во время полового созревания и 80% отметили ухудшение при приеме эстрогенсодержащих препаратов (оральные контрацептивы). Менструация и овуляция также являются триггерными факторами возникновения отеков. [12].
* Заместительная терапия эстрогенами во время менопаузы является отягощающим фактором течения НАО [5];
* Большое количество женщин отметили, что заболевание дебютировало во время приема эстрогенсодержащих оральных контрацептивов, или во время беременности. Также эти факторы отягощали течение уже выявленного ранее заболевания. [5].
* У 29% пациентов симптомы НАО проявлялись только в периоды гиперэсторгении [5];
* Женщины с НАО I типа имеют более высокий риск развития синдрома поликистозных яичников [11].
* Повышенный уровень пролактина у лактирующих женщин, страдающих НАО, может быть причиной учащения возникновения атак (чаще всего абдоминальных). Прекращение грудного вскармливания и, как следствие снижения уровня пролактина, может снизить частоту возникновения отеков [14].

Особой группой риска по непредсказуемому развитию симптомов НАО являются беременные и кормящие женщины.

НАО I и II типов редко дебютируют во время беременности (это более характерно для НАО III типа), однако ранняя и точная диагностика данных заболеваний чрезвычайно важна как для матери, так и для плода.

Диагностировать НАО можно при помощи скринингового определения уровня С4 компонента комплемента, количественного уровня и функциональной активности С1-ингибитора, а также при помощи генетического исследования. [1,2,6,15,16]. Однако следует учитывать тот факт, что у здоровых беременных женщин может отмечаться физиологическое снижение уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в плазме. Поэтому измерения уровней функции C1-INH, белка C1-INH и C4-компонента комплемента (С4) с целью диагностики НАО I-II типа у данной группы пациентов рекомендуется интерпретировать с осторожностью [2]

Не менее важной является и диагностика НАО у новорожденных детей. Пренатальная диагностика используется редко, а у постнатальной есть свои особенности. Концентрация C1-ингибитора в пуповинной крови здоровых новорожденных обычно ниже, чем у взрослого человека (примерно на две трети) [17], а система комплемента достигает зрелости лишь к 6-36 месяцам [18]. Определение количества и функциональной активности С1-ингибитора у детей в возрасте до 12 месяцев также неточно: могут определяться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Для верификации диагноза необходимо повторять данные исследования после у детей в возрасте старше одного года [19, 20]. Учитывая низкую диагностическую ценность биохимических тестов у детей раннего возраста, золотым стандартом диагностики становится генетическое исследование. Данное тестирование должно проводиться у всех детей, угрожаемых по развитию НАО, потому что выявление мутаций при бессимптомном течении заболевания в последствии позволит своевременно инициировать профилактическое лечение.

В настоящей работе, с помощью комплексного анализа редких клинических ситуаций НАО, рассмотрены диагностические и лечебные алгоритмы, требующие адаптированного подхода к верификации диагноза, индивидуального подбора кратности динамической оценки тяжести и активности заболевания, а также назначения терапии с учетом определенных ограничений. Нами описаны особые категории пациентов с НАО: беременные/лактирующие женщины и новорожденные. Увеличение числа пациентов указанных подгрупп (связанное со снижением страха перед беременностью, наличием препаратов для купирования атак и профилактики и т.д.) может служить индикатором положительных тенденций в современной медицине, повышающих уровень качества жизни при НАО.

В этой статье приведены три клинических случая, основанные на собственном практическом опыте авторов. Каждый из них сопровождается детальным клиническим анализом, включая наследственную семейную историю, тактику ведения родов, послеродового периода, постнатального мониторинга. Во всех трех ситуациях у пациенток подтвержден диагноз НАО, у двух — наиболее распространенный вариант, I тип, встречающийся в 85% всех случаев; у 1 пациентки II тип- диагностирован во время беременности.

**Клинический случай 1.**

*Пациентка 29 лет в плановом порядке обратилась в профильный центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» на сроке беременности 26 недель с жалобами на периодически возникающие отеки верхних и нижних конечностей. Также женщина отмечала боли внизу живота примерно за 12 часов до начала и в первые два дня менструального цикла. Ранее пациентка была консультирована нефрологом, ревматологом. Отечный синдром рассматривался в рамках течения беременности.*

 *Данная беременность третья по счету. Первая беременность и роды в возрасте 24-х лет, со слов пациентки, протекали физиологически, родился здоровый мальчик. Из анамнеза известно, что подозрение на диагноз «наследственный ангиоотек» ранее возникало два года назад во время второй неразвивающейся беременности в возрасте 27 лет, однако диагноз не был подтвержден.*

 *При данном обращении по результатам обследования был подтвержден диагноз НАО II типа, что послужило основанием для внесения пациентки в региональный реестр орфанных заболеваний с дальнейшим получением доступа к льготному лекарственному обеспечению. Семейный характер заболевания был уточнен при обследовании родственников первой линии, мать пациентки также оказалась носителем данной мутации. С 27 недели гестации пациентка получала С1-ингибитор (Беринерт) в режиме по требованию, динамическое наблюдение активности заболевания проводилось еженедельно. Жизнеугрожающих атак у пациентки не отмечалось ни до, ни после наступления беременности. До срока 39-40 недели беременная находилась под наблюдением врача аллерголога-иммунолога с динамической оценкой симптомов и степени активности заболевания, а также акушеров-гинекологов отделения патологии беременности родильного дома многопрофильного стационара ГБУЗ ГКБ 52 ДЗМ. Беременность протекала физиологически, угрозы прерывания не было. В последствии пациентка была родоразрешена естественным путем.*

*Учитывая возможный риск развития жизнеугрожающих осложнений во время родов было принято решение с целью профилактики за 6 часов до планового родоразрешения ввести концентрат С1-ингибитора для в/в введения в дозе 1500 МЕ. В результате естественных срочных родов родился мальчик, 3030г/50см. Послеродовой период протекал без осложнений, и на третьи сутки мать с ребенком были выписаны из родильного дома. После родов женщина продолжала наблюдаться амбулаторно.*

*Ребенок находился на грудном вскармливании до 8 недельного возраста. В период грудного вскармливания у матери отмечались незначительные периферические отеки нижних конечностей (свидетельство минимальной активности заболевания). Терапии для долгосрочной профилактики женщина не получала, однако ей был назначен препарат С1-ингибитора в режиме «по требованию». После отказа от грудного вскармливания больная была переведена на терапию икатибантом в режиме «по требованию». Вскоре лечение икатибантом было прервано в связи с наступлением новой, четвертой по счету, беременности. Пациентке был составлен новый индивидуальный план ведения и под руководством мультидисциплинарной команды врачей родился здоровый мальчик 3490г/52см. Все три ребенка в данной семье мальчики, здоровы. Они были переданы под наблюдение педиатра аллерголога-иммунолога, эксперта по НАО, проведено генетическое лабораторное исследование, ни один из них не является носителем семейной мутации.*

 В данной клинической ситуации первая беременность и роды протекали благополучно, вторая беременность закончилась прерыванием в первом триместре - диагноз «неразвивающаяся беременность». Можно предположить, что манифестация симптомов НАО стартовала на фоне второй неразвивающейся беременности в 27 лет. Истинный поздний дебют НАО является довольно редким явлением, старт симптомов на фоне беременности практически уникален. Беременность может смягчать, усугублять или не оказывать никакого влияния на течение НАО. В научной литературе описаны противоречивые данные клинического течения НАО на фоне беременности. Частота приступов, наблюдаемая во время предшествующих беременностей, лишь частично является предиктором этого в последующих беременностях [21]. В данном случае трудно судить о времени дебюта симптомов НАО, так как гинекологический анамнез пациентки был отягощён: отмечались обильные болезненные менструации, была диагностирована неразвивающаяся беременность. Однако можно сделать вывод, что развитие данных симптомов коррелировало с увеличением уровня эндогенного эстрогена.

 Первый клинический случай подтверждает непредсказуемость и вариативность течения заболевания на фоне беременности, а также разнообразие клинических проявлений. [22]. Одни исследователи считают, что для НАО характерно учащение атак в первом триместре беременности, по данным других наоборот - самая большая частота атак отмечается в третьем триместре [23].

 Выбор способа родоразрешения через естественные родовые пути в данном клиническом случае не вызывал сомнения, консилиум действовал в рамках международных согласительных документов. Проведение оперативного родоразрешения (операции кесарево сечение) ассоциируется с риском развития атаки НАО, особенно, если существует необходимость интубации. Во время схваток, потужного периода появление отеков встречается крайне редко. Атаки НАО чаще регистрируются во время прохождения ребенка через родовые пути и/или в течение 48 часов после родов. В случае физиологических родов рекомендуется специализированное наблюдение в течение как минимум 72 часов после рождения ребенка [15]. Было проведено генетическое обследование детей пациентки: все три сына (от первой, третьей и четвертой беременности) не являются носителями мутации.

У пациентки отмечались изолированные периферические отеки нижних конечностей в период кормления грудью, она не получала базисной терапии, несмотря на доступность С1-ингибитора. Ребенок находился на естественном вскармливании до двух месяцев, отмечалось незначительное повышение активности заболевания на фоне лактации. С согласия матери было принято решение о прекращении грудного вскармливания с целью элиминации триггерного фактора возникновения отеков.

 Данный клинически случай с иллюстрирует относительно благоприятное течение НАО у женщины фертильного возраста. Особое внимание обращает на себя коллегиальность принятия решений акушером-гинекологом, аллергологом-иммунологом и педиатром при индивидуальном планировании тактики ведения данной пациентки.

**Клинический случай 2.**

*Пациентка 32 лет с верифицированным диагнозом НАО I типа госпитализирована по каналу скорой медицинской помощи с жалобами на слабость, сильные боли в брюшной полости, тошноту, однократную рвоту. Дома пациентка самостоятельно ввела 2 дозы икатибанта, соблюдая 6-часовой интервал между инъекциями: без эффекта. По данным ультразвукового обследования были диагностированы отсутствие активной перистальтики, свободная жидкость в брюшной полости (расхождение листков брюшины подпеченочно, над лоном и межпетельно). Визуализация петли тонкого кишечника с утолщением стенок до 9мм. В клиническом анализ крови умеренный лейкоцитоз с незначительным нейтрофильным сдвигом. Осмотрена хирургом, гинекологом, реаниматологом, аллергологом-иммунологом.*

*Из анамнеза известно, что симптомы НАО дебютировали у больной в 19 лет острыми болями в животе. С момента позднего дебюта в анамнезе у пациентки две диагностические лапароскопии брюшной полости по поводу асцита неясного генеза. Семейный анамнез не отягощён. Диагноз был верифицирован и подтвержден молекулярно-генетическими методами в возрасте 27 лет. Выявлена делеция экзона 8 гетерозиготном состоянии (мутация в гене- SERPING de Novо).*

*У пациентки две дочери. Обе беременности и роды протекали без особенностей. Генетическое обследование у обеих дочерей не проводилось (по решению родителей), симптомов НАО у детей не зафиксировано. Во время периода лактации и с первым, и со вторым ребенком пациентка отмечала значительное повышение активности заболевания (абдоминальные атаки). Младший ребенок 8 месяцев на момент поступления матери в стационар находился на естественном вскармливании.*

*Несмотря на верифицированный диагноз НАО тип I, установленную связь высокой активности и тяжести клинических проявлений с периодом грудного вскармливания, основным препятствием на пути успешной оптимизации индивидуального плана лечения был категорический отказ пациентки прервать грудное вскармливание, что, безусловно, было учтено при принятии решения о назначении схемы долгосрочной профилактики на период лактации в/в С1-ингибитором из расчета дозы 20 МЕ на кг массы каждые трое суток, так как данный препарат не имеет противопоказаний при беременности и грудном вскармливании, а также разрешен у детей любого возраста.*

Жалобы, данные объективного и инструментального обследования в данном клиническом случае типичны для абдоминальных атак при НАО. Основным триггером увеличения активности заболевания стал период лактации и грудное вскармливание. Из анамнеза было известно, что симптомы НАО у данной пациентки дебютировали поздно и представляли собой острые боли в животе, симулирующее клиническую картину «острого живота». Данные проявления нередко бывают расценены как острая хирургическая патология и служат поводом для неоправданных инвазивных вмешательств. НАО, проявляющиеся в основном абдоминальными атаками, сложны для дифференциальной диагностики и требуют коллегиально принятых решений и мультидисциплинарного подхода. Необходимо регулярно информировать хирургов, гинекологов, гастроэнтерологов об особенностях течения НАО. В случае возникновения необъяснимых отеков петель кишечника, обнаружения выпота неясного генеза в брюшной полости необходима консультация аллерголога-иммунолога для верификации диагноза.

Частые жизнеугрожающие атаки, нежелание пациентки прервать грудное вскармливание с целью устранения триггерного фактора несомненно утяжеляли течение заболевания. Учитывая индекс риск/польза был назначен в/в препарат «Беринерт®» из расчета дозы 20 МЕ на кг массы каждые 3 дня в рамках долгосрочной профилактики в комбинации с терапией «по требованию» этим же препаратом, что позволило снизить активность заболевания и удовлетворить пожелания пациентки продолжить грудное вскармливание , что , безусловно, является критерием высокого уровня качества жизни.

**Клинический случай 3.**

*Пациентка 30 лет, первая беременность. Женщина состоит на учете с диагнозом НАО I типа. Постановка данного диагноза была своевременной, диагноз подтвержден по результатам генетического обследования. Мать больной и дед по материнской линии также страдали НАО, родственники являлись носителями одной и той же мутации.*

*До данного обращения получала терапию для долгосрочной профилактики атенуированными андрогенами (200мг даназола через день), а также икатибант 3,0 в режиме «по требованию». С момента наступления беременности данная терапия была отменена пациенткой, ввиду наличия противопоказаний и ограничений во время беременности. Отмечалось тяжелое течение беременности: в I триместре потребность в использовании С-1 ингибитора в режиме «по требованию» носила еженедельный характер. Выраженное повышение активности заболевания отмечалось и в самом начале второго триместра: тяжелые абдоминальные атаки, ежедневные периферические отеки, однократный отек гортани.*

*В связи с тяжелыми проявлениями НАО мультидисциплинарной командой врачей было принято решение изменить схему лечения на 14 недели беременности: в качестве препарата для долгосрочной профилактики пациентка получала СI ингибитор 1500 МЕ 1 раз в три дня в комбинации с терапией «по требованию» этим же препаратом. На фоне данного лечения отмечалась положительная динамика: переферические отеки возникали только при нарушении пациенткой сроков введения препарата (увеличение интервалов). На 33-34 неделе беременности возникла угроза преждевременных родов. На 35 неделе беременности консилиумом было принято решение об оперативном родоразрешении путем операции кесарево сечение. Данное решение было принято в связи с ранним отхождением околоплодных вод, первичной слабостью родовой деятельности. Оперативное вмешательство проводилось под эпидуральной анестезией, согласно правилам хирургической практики у пациентов с НАО: пациентке была проведена предпроцедурная профилактика с концентратом СI-ингибитора. В операционной данный препарат был доступен для неотложной помощи. Родился мальчик 3010г/49 см. В родильном зале был осуществлен забор крови на генетический анализ (пуповинная и периферическая кровь) согласно принятому в настоящее время консенсусу и по желанию родителей [24]. Генетическая диагностика в раннем возрасте позволяет избежать ошибок при трактовки неоднозначных результатов лабораторного скрининга. Наличие известной семейной мутации реализует алгоритм прицельного генетического обследования, но не прогнозирует сценарий клинических проявлений заболевания, а также времени дебюта. Несмотря на бессимптомное течение заболевания, ребенок был передан под наблюдение аллерголога-иммунолога из педиатрической сети для внесения в региональный реестр НАО. До настоящего времени симптомов заболевания у мальчика не отмечалось, но они могут стартовать в любом возрастном периоде.*

 *Интересен ретроспективный анамнез беременностей в семье. Пациентка родилась от второй беременности. На момент беременности возраст матери составлял 21 год и диагноз НАО еще не был установлен. Два первых триместра беременности отеков не отмечалось, однако на сроке 35 недель стали возникать периферические отеки. Роды физиологические, родилась девочка - носитель семейной мутации НАО. Всего у матери пациентки было три беременности, первая и третья окончились прерыванием по медицинским показаниям на сроках 5 и 6 недель соответственно, диагноз: «неразвивающаяся беременность». Впоследствии в 25 лет у матери пациентки после перенесенного стресса (смерть мужа) произошло резкое повышение активности заболевания. В результате пациентка перенесла клиническую смерть, отек мозга, месяц находилась в коме.*

Данный клинический случай является самым тяжелым по характеру течения НАО на фоне беременности. Пациентка нуждалась в постоянной заместительной терапии СI-ингибитором, начиная с первого триместра, но полного профилактического эффекта достичь не удалось. В третьем триместре беременности произошло снижение активности заболевания, факта возникновения отеков с жизнеугорожающей локализации зафиксировано не было. Таким образом, подтверждается вывод, что течение беременности у пациенток с НАО неповторимо, уникально и требует индивидуального подхода в каждой клинической ситуации. Наличие одной и то же мутации не предполагает трафаретного клинического течения.

Описанные в статье клинические случаи позволили выделить несколько особенностей течения НАО у беременных и кормящих женщин, а также у новорожденных:

* Обязательным условием для успешного ведения беременности и родов у пациенток с НАО является мультидисциплинарный подход, а именно коллегиальность принятия решений акушером-гинекологом, аллергологом-иммунологом и педиатром при индивидуальном планировании ведения пациентки с НАО. Кроме того, дополнительного внимания с позиции дифференциальной диагностики требуют схемы неотложной терапии жизнеугрожающих состояний (отек гортани, абдоминальные атаки).
* Мониторинг и ведение пациенток с НАО до, вовремя и после беременности, в процессе родов, а также обследование новорожденных оптимально проводить в условиях специализированных центров с многопрофильным ресурсом под наблюдением специалистов, имеющих соответствующий опыт.
* Беременные, роженицы, а также женщины в период лактации требуют индивидуального плана наблюдения и терапии, который должен динамически изменяться в зависимости от состояния пациенток.
* На современном этапе «Беринерт®» (в/в форма) является единственным в РФ препаратом патогенетического действия, который по строгим показаниям может быть рассмотрен для долгосрочной профилактики НАО при беременности и кормлении грудью и не имеет возрастных ограничений при применении у детей. Беринерт оказывает помощь при дефиците С1-ингибитора посредством замещения ингибитора С1-эстеразы – природного белка, который регулирует активацию многочисленных медиаторов проницаемости сосудов, включая брадикинин и обладает широким спектром действия, регулируя 4 важных пути, участвующих в образовании брадикинина и развитии ангионевротического отека: калликреин-кининовая система, система комплемента, фибринолитическая система, коагуляционный каскад.
* Дебют заболевания в детском возрасте с частыми приступами является неблагоприятным прогностическим признаком течения НАО, ранняя диагностика детей с отягощенной наследственностью позволит своевременно инициировать профилактическое лечение.

**Библиографический список:**

1.Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 359, 1027–1036 (2008).

2. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119, 267–274 (2006).

3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333–347.

4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis and approach to treatment in angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616.

5. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioe­dema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical fea­tures, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1): 129–134.

6. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl1:S145–S156

7. Belbézier, A., Hardy, G., Marlu, R., Defendi, F., Dumestre Perard, C., Boccon‐Gibod, I., Launay, D. and Bouillet, L. (2018), Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. Allergy, 73: 2237-2239.

8. Bork, K, Wulff, K, Steinmüller‐Magin, L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018; 73: 442– 450.

9. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 104, 193–204 (2010).

10. Colman RW. Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *J. Clin. Invest.* 73, 1249–1253 (1984).

11. Perricone R, Pasetto N, De Carolis C *et al.* Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clin. Exp.* *Immunol.* 90, 401–404 (1992).

12. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I *et al.* Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am. J.* *Obstet. Gynecol.* 199, 484.e1–484.e4 (2008).

13. McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am. J. Med. Sci.* 320, 212–213 (2000).

14. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):44–49.

15. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308–320.

16. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24.

17. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*. 1994;35(2):184–187.

18. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res*. 1979;13(9):1043–1046.

19. Roach B, Kim Y, Jerome E, Michael AF. Influence of age and sex on serum complement components in children. *Am J Dis Child*. 1981;135(10):918–920.

20. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120(3):e713–e722.

21. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. Int J Womens Health. 2014;6:839-848.

22. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol (2009) 161:1153–8. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x

23. [Geetika Sabharwal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sabharwal%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28781749), [Timothy Craig](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Craig%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28781749) Pediatric hereditary angioedema: an update.Version 1. [F1000Res](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531155/). 2017; 6: F1000 Faculty Rev-1205. Published online 2017 Jul 24.doi: [10.12688/f1000research.11320.1](https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11320.1)PMCID: PMC5531155 PMID: [28781749](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28781749)

24. Aabom A, Nguyen D, Fisker N, Bygum A. Health-related quality of life in Danish children with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc (2017) 38:440–46. doi:10.2500/aap.2017.38.409