

유전성 혈관부종의 진단과 치료: 전문가 의견서

정재우,¹ 박소영,¹ 윤선영,² 김건우,³ 손경희,⁴ 강성윤,⁵ 박혜정,⁶ 강민규,⁷ 김주희,⁸ 박경희,^{9,10} 서동인,^{11,12} 이동훈,¹³ 김세훈,¹⁴ 권혁수,¹⁵ 강혜련^{16,17}

¹중앙대학교 의과대학 내과학교실, ²충남대학교 세종병원 호흡기알레르기내과, ³성가롤로병원 내과, ⁴경희의료원 호흡기알레르기내과, ⁵가천대학교 길병원 호흡기알레르기내과, ⁶연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과, ⁷충북대학교병원 알레르기내과, ⁸한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과, ⁹연세대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁰연세대학교 의과대학 알레르기연구소, ¹¹서울대학교병원 소아청소년과, ¹²서울대학교 의과대학 소아과학교실, ¹³서울대학교 의과대학 피부과학교실, ¹⁴분당서울대학교병원 알레르기내과, ¹⁵울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, ¹⁶서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, ¹⁷서울대학교 의과대학 내과학교실

Diagnosis and treatment of hereditary angioedema: An expert opinion

Jae-Woo Jung,¹ So-Young Park,¹ Sun Young Yoon,² Gun-Woo Kim,³ Kyoung-Hee Sohn,⁴ Sung-Yoon Kang,⁵ Hye Jung Park,⁶ Min-Kyu Kang,⁷ Joo-Hee Kim,⁸ Kyung Hee Park,^{9,10} Dong In Suh,^{11,12} Dong Hun Lee,¹³ Sae-Hoon Kim,¹⁴ Hyouk-Soo Kwon,¹⁵ Hye-Ryun Kang^{16,17}

¹Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ²Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Sejong; ³Department of Internal Medicine, St. Carollo General Hospital, Suncheon; ⁴Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, KyungHee University Medical Center, Seoul; ⁵Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon; ⁶Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National College of Medicine, Cheongju; ⁸Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; ⁹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹⁰Institute for Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹¹Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul; ¹²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ¹³Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ¹⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ¹⁵Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ¹⁶Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ¹⁷Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease, but it severely interrupts daily life activities and can sometimes be life-threatening. Therefore, early diagnosis and prompt treatment of HAE attacks are critical. Physicians should be aware of how to diagnose and manage HAE to prepare not to miss a diagnosis when treating HAE patients. Physicians must also carry out tests to confirm the diagnosis of HAEs caused by C1 inhibitor deficiency (type 1) or C1 inhibitor dysfunction (type 2) in patients with recurrent angioedema. In addition, recent studies revealed another type of HAE which is not related to C1 inhibitor (normal C1 inhibitor HAE). Once HAE is confirmed, patients and their caregivers should be given with short-term and long-term treatment plans to relieve or prevent HAE attacks. HAE requires life-long measures, including psychological support for patients and self-management education. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:80-88)

Keywords: Hereditary angioedema, Bradykinin, C1-inhibitor, Diagnosis, Management

서론

유전성 혈관부종(hereditary angioedema, HAE)은 반복적으로 피부 또는 점막 부종이 나타나는 희귀 유전질환으로 주로 피부 및 위장관, 상기도 점막에 증상을 유발한다. HAE는 일상생활을 위협하는 심각한 질환으로 해당 질환을 앓고 있는 환자와 가족들에게 큰 부담이 된다. 그러나 일선 진료 현장에서 이 질환이 있는 환자를

진단하고 치료할 기회가 매우 제한적이어서 진료를 통한 임상 경험을 축적하기 힘들다. 따라서 HAE 환자를 진료할 때는 최선의 근거에 기반한 표준 진료지침을 참고할 것을 권고한다.

2022년 새로이 세계알레르기학회(World Allergy Organization)와 유럽 알레르기 및 임상면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology)에서 HAE의 진단과 치료에 관한 지침을 함께 발표한 바 있다.¹ 국내에서는 확진된 환자의 수가 많지 않고,

Correspondence to: Hye-Ryun Kang <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, Email: helenmed@snu.ac.kr
Received: February 14, 2022 Revised: April 7, 2022 Accepted: April 7, 2022

© 2022 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

HAE 관련 국내 학술자료도 많이 부족하여 지금까지 국내에서 출판된 HAE 논문은 대부분 증례 보고에 그치고 있다. 또한 우리나라 상황을 반영한 한국인 HAE 임상 진료지침 또한 마련되어 있지 않으며, 안전하고 효과적인 최신 치료제 도입도 지연되어 국내 HAE 환자들은 이중고를 겪고 있다. 이에 HAE를 진료하는 대한천식알레르기학회 소속 임상의를들이 뜻을 모아 그간의 경험과 최신 문헌 고찰을 통해 객관적 근거에 기반한 HAE 진료의 최신 정보를 제공하고자 한다.

병태생리

혈관부종은 일시적인 혈관 반응으로 국소적인 혈관 투과도가 증가하여 심부 진피 또는 피하조직, 점막 또는 점막하 조직에 생긴 부종을 의미한다.² 주요 매개 물질에 따라, 크게 히스타민(histamine)에 의한 반응이 특징적으로 나타나는 비만세포 매개형 혈관부종과 브라디키닌(bradykinin)에 의한 혈관부종, 그리고 그 밖에 원인이 명확하게 규명하기 힘든 혈관부종으로 구분할 수 있다.³ 히스타민에 의한 혈관부종은 주로 알레르기 반응의 일환으로 비만세포(mast cell) 활성화에 의해 발생하며, 두드러기가 동반되는 경우가 빈번하다. 반면 브라디키닌 매개 혈관부종은 유전적 또는 후천적으로 C1 에스테르분해효소 억제제(C1 esterase inhibitor, C1-INH)가 결핍되어 발생하며 비만세포가 관여하지 않아 대부분 두드러기가 동반되지 않는다.⁴ 이번 전문가 의견서에서는 브라디키닌 매개 혈관부종 중 유전적인 이상에 의해 발생하는 HAE에 대해 주로 다루고자 한다.

HAE는 유전적 특성에 따라 1형 HAE, 2형 HAE, 정상 C1 억제제 HAE로 분류된다(Table 1). 1형 HAE는 C1-INH 유전자의 양이

감소하는 것이 특징이며, 2형 HAE는 C1-INH의 양은 정상이나 기능장애가 특징이다. 1형과 2형은 기전과 임상 양상이 흡사하여 1/2형 HAE로 통칭하기도 한다. 1/2형 HAE는 C1-INH를 코딩하는 SERPING1 유전자 변이로 생기며, 현재 700개 이상의 서로 다른 SERPING1 변이가 보고되었다.¹ 상염색체 우성으로 유전되지만, SERPING1 유전자는 변이에 취약하여 전체 환자의 20%–25%는 새로 발생한(*de novo*) 변이에 의해 가족력이 없이 발생하기도 한다.¹ 유병률은 50,000명 중 1명으로 알려져 있다.⁵ C1-INH는 세린 단백질분해효소 억제제(serine proteinase inhibitor, SERPIN)로, 여러 보체계 단백질분해효소(C1r, C1s 및 mannose-binding lectin-associated serine protease [MASP])와 접촉시스템(contact-system) 단백질분해효소(혈장 kallikrein, 응고인자 XIIa)의 주요 억제제며, 또한 섬유소 용해 단백질분해효소인 plasmin의 억제제이기도 하다.⁶ C1-INH의 양의 감소 또는 기능장애는 브라디키닌 증가로 이어져, 브라디키닌 B2 수용체 자극을 통해 혈관투과성이 증가하여 혈관 부종이 나타난다.

정상 C1-INH HAE는 드물게 발견되는데, C1-INH가 아닌 다른 인자가 브라디키닌 수용체 자극에 주된 역할을 할 것으로 추정된다.⁷ 정상 C1-INH HAE는 지금까지 6개의 아형[응고인자 XII (Factor XII, FXII) 유전자 변이에 의한 HAE (HAE-FXII); angiotensin-1 유전자 변이에 의한 HAE (HAE-ANGPT1); plasminogen 변이에 의한 HAE (HAE-PLG); kininogen-1 유전자 변이에 의한 HAE (HAE-KNG1); myoferlin 유전자 변이에 의한 HAE (HAE-MYOF); heparan sulfate-glucosamine-3-O-sulfotransferase 6 유전자 변이에 의한 HAE (HAE-HS3ST6)]이 보고되었다.⁸

이 밖에 정확하게 원인 유전자가 알려지지 않은 HAE도 있다 (HAE-UNK).¹

Table 1. Classification of bradykinin-mediated angioedema

Bradykinin-mediated angioedema	Subtypes	C4 level	C1 INH antigen	C1 INH function	C1q level
Bradykinin-mediated hereditary angioedema					
Type 1 HAE	HAE-1	Low	Low	Low	Normal
Type 2 HAE	HAE-2	Low	Normal	Low	Normal
HAE with normal C1-INH					
HAE with mutation in the factor XII gene	HAE-FXII	-	-	-	-
HAE with mutation in the angiotensin-1 gene	HAE-ANGPT1	-	-	-	-
HAE with mutation in the plasminogen gene	HAE-PLG	-	-	-	-
HAE with mutation in the kininogen 1 gene	HAE-KNG1	-	-	-	-
HAE with mutation in the myoferlin gene	HAE-MYOF	-	-	-	-
HAE with mutation in the heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene	HAE-HS3ST6	-	-	-	-
HAE due to unknown mutations	HAE-UNK	-	-	-	-
Bradykinin-mediated acquired angioedema					
Acquired C1-INH deficiency with low C1-INH	AAE-C1-INH	Low	Low	Low	Low
Angiotensin converting enzyme-inhibitors induced angioedema	ACEI-AE	Normal	Normal	Normal	Normal

HAE, hereditary angioedema; C1 INH, C1 inhibitor.

한국인에서 HAE의 역학

유럽이나 북미와 달리 아시아에서는 HAE에 대한 연구가 적으며, 정확한 HAE의 유병률이 알려져 있지 않다. 아시아의 경우 인구 천만 명 중 일본은 4.1명,⁹ Taiwan은 8.2명,¹⁰ 중국은 0.1명으로 유병률을 추정하고 있으며 이는 서구(인구 천만 명 중 100–200명)에 비하여 상대적으로 매우 낮은 수치이다.¹¹ 한국에서는 1994년에 처음 HAE 증례가 보고된 이후,^{12,13} 산발적인 증례 보고들이 이어지고 있으며,^{14–27} 2006년에는 세 가족에서 14명의 HAE 환자와 이들의 가족 18명을 대상으로 유전자 분석을 시행하여 이전에 보고되지 않은 새로운 유전자 변이들이 보고된 바 있다.²⁸ 2014년 대한천식알레르기학회에서 전국의 학회원들을 대상으로 HAE의 진단, 치료 경험에 대한 조사를 시행한 결과, 82명의 학회원들이 응답하였고, 이들은 총 50명의 HAE를 진단, 치료한 경험이 있다고 보고하였다.²⁹ 2018년 전국 15개의 3차 병원에서 한국인의 HAE 발생 규모 및 임상 양상을 조사한 연구에서 HAE로 확진된 환자 총 65명의 자료를 보고하여, 당시 한국인 HAE 유병률을 인구 천만 명당 13명으로 추정하였으나, 모든 HAE 환자가 확진된 것은 아니므로, 한국인에서 HAE 유병률은 더 높을 것으로 보인다.³⁰

진 단

1. HAE의 진단

육안적으로 확인 가능한 피부(사지, 안면, 생식기 등)의 반복적인 국소 부종, 급성 점막 부종으로 인한 위장관 증상(통증성 복부 경련) 및 후두 부종의 병력이 있는 경우 HAE를 의심해야 한다. 특히, 재발성 혈관부종 가족력, 20세 미만에 발병, 원인이 불명확한 반복적 복통 또는 상기도 부종, 일방적인 비만세포 관련 혈관부종 치료(항히스타민제, 글루코코르티코이드, 오말리주맙 또는 에피네프린 등)에 반응하지 않는 부종, 피로, 권태감, 구역감, 발진 등의 전구 증상 또는 징후 동반, 두드러기를 동반하지 않는 부종 중 하나 이상의 증상을 보일 때 1/2형 HAE를 보다 강하게 의심해야 한다.¹ 2018년 한국인 HAE 65명의 임상 양상을 보고한 연구에 따르면, 얼굴(82%)과 상하지 피부 침범(71%)이 가장 많았으나, 위장관 침범(40.5%)은 다른 서구 국가들(70%–80%)보다 낮았다. HAE 악화에 따른 입원은 27.3%에서 있었고, 후두부종이나, 장폐색으로 수술이나 시술은 한 경우는 4.6%로 적었고, HAE로 인한 사망사례는 없었다.³⁰ 이들의 경우 HAE 진단 전에 유병기간은 7.75년, 혈관부종의 발생빈도는 연평균 17회 정도로, 혈관부종을 반복적으로 보이는 환자의 경우 HAE 가능성을 적극적으로 의심해 보아야 하겠다.

병력에서 1/2형 HAE가 의심되면 진단을 뒷받침하기 위해 혈청/혈장 C1-INH 단백질 농도와 기능, C4 농도, 이상 세 가지 검사를 함께 시행하여 진단의 정확도를 높일 수 있다(Table 1).¹ 1형은 1/2형

HAE 환자의 약 85%를 차지하는데 C1-INH의 양과 기능이 모두 정상인 50% 미만으로 떨어져 있으며, 2형은 C1-INH의 양은 정상 또는 증가하지만, C1-INH 기능이 정상인 50% 미만으로 저하되어 있다. C1-INH의 양과 기능은 검사 시점마다 차이를 보일 수 있어, HAE가 의심되는 병력이 있지만 C1-INH의 양과 기능이 50% 이상인 경우에는 한번 더 재검을 추천한다. 1/2형 HAE 환자 모두 혈중 C4 농도가 떨어져 있어 과거에는 C4 농도를 선별검사로 시행하고 감소되어 있을 경우 C1-INH 정량검사, 기능검사를 순차적으로 진행하였으나, C4 검사의 민감도와 특이도가 떨어지기 때문에 C4 검사 결과 단독으로 HAE를 진단할 수 없으며, 해외 지침에서는 1/2형 HAE 진단을 위해 C4 농도, C1 INH 양과 기능검사를 모두 시행할 것을 권고하고 있다.³¹ 그 밖에 C3, CH50 농도는 감소하지 않는다.

유전성 질환은 평생 지속되므로 진단에 신중을 기해야 한다. 또한 나라를 막론하고 1/2형 HAE의 유병률이 매우 낮기 때문에 C1-INH 검사는 드물게 시행되므로 검사의 품질관리를 일정하게 유지하지 못해 위음성 또는 위양성을 초래할 수 있다. 따라서 진단 과정에서 1/2형 HAE를 시사하는 혈액검사 소견이 나오거나 나오지 않으면, 정확한 진단을 위해 검사를 반복해 볼 수 있다.³¹ 그러나 일단 확진된 후에는 진단 재확인 또는 치료반응 평가를 위해 C1-INH의 정량 및 정성 검사를 반복할 필요는 없다.

SERPING1 유전자 염기서열 분석은 일부 1/2형 HAE 환자의 산전 진단 등 특수목적 정밀검사에 활용될 수 있지만, 진단에 필수 사항은 아니며, 의료기관에서 진단검사 항목으로 시행되고 있지 않다. 따라서 검사를 원하는 경우 개별적으로 유전자 분석이 가능한 곳에 의뢰해야 한다.

정상 C1-INH를 나타내는 정상 C1-INH HAE는 발생 빈도가 적어 많은 연구가 시행되어 있지는 않다. 임상 양상은 1/2형 HAE와 매우 유사하지만, 차이점으로는 주로 청소년기 이후에 처음 증상이 발생하고, 안면부 침범이 좀 더 흔하며, 위장관 증상 발생 빈도는 적은 것으로 알려져 있다.³¹ 정상 C1-INH HAE는 유전자 검사로만 진단이 가능하다. 가족력이 있는 반복적인 혈관부종 소견을 보여 HAE가 의심되지만, C1-INH가 정상이면 응고인자 XII, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6 등에 대한 유전자 검사를 고려해 볼 수 있다.⁵ 하지만, 현재 국내에는 이들 유전자 변이 검사들을 제공하는 곳이 없어 확인을 원할 경우 개별적으로 관련 전문가에게 해당 유전자 분석을 의뢰해야 한다.

2. HAE에 대한 가족 구성원 선별검사

1/2형 HAE는 상염색체 우성으로 유전된다. 환자의 가족 구성원 모두(조부모, 부모, 형제, 자매, 자녀, 손자녀)는 혈중 C4 수치, C1-INH 정량 및 기능 검사를 받아야 한다.³² 진단이 지연되는 경우 적절한 치료를 받을 수 있는 시기를 늦추게 됨으로써 이환율을 높이고 삶의 질 저하로 이어질 수 있다. HAE로 진단되면 아직 발작이

일어나지 않았더라도 첫 번째 악화와 그 이후에 나타나는 악화에 대비하여, 발작 시 대응(on-demand) 치료제를 처방받아야 한다.

감별 진단

1. 후천성 브라디키닌 매개 혈관부종

후천성 브라디키닌 매개 혈관부종으로는 후천성 C1-INH 결핍 혈관부종(acquired angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency, AAE-C1-INH)과 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 관련 혈관부종(ACEI-induced angioedema, ACEI-AE)이 있다(Table 1).¹

AAE-C1-INH의 경우 85% 정도에서 다른 질환과 연관되어 발생되며, 악성 림프종(대부분 비호지킨 림프종)과 관련이 있으며, 일부에서는 단클론성 감마병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance), 자가면역질환과 동반하여 발생한다고 알려져 있다.³³ AAE-C1-INH의 혈관부종은 브라디키닌에 의해 유발이 되나 아직 정확한 발병 기전은 밝혀져 있지 않으나, 많은 환자에서 C1-INH에 대한 자가항체가 발견되고 있다.³⁴ AAE-C1-INH는 매우 드문 질환으로 C1-INH 부족으로 발생하는 혈관부종의 8% 정도에 해당한다고 알려져 있다.³⁴ AAE-C1-INH 증상은 1/2형 HAE와 유사하지만, 더 늦은 나이에 발병한다.³⁵ 혈중 C1-INH 감소 및 저하된 기능, 낮은 C4 농도를 보이며, 간헐적 B 증상(발열, 체중 감소, 야간 발한), C1q 감소가 특징적이다.³⁴ C1q는 1/2형 HAE에서 거의 정상인 반면 AAE-C1-INH 환자의 75%에서는 저하되어 있다.³⁶ 이는 보체계 활성으로 인해 C1q가 소모된 결과로 추정된다.³⁶ 따라서 가족력 없이 30세 이후에 새로이 두드러기가 동반되지 않은 혈관부종이 발병할 경우 C1q의 추가 검사가 필요하다. 그러나 안드로젠을 복용하는 환자의 경우 C1q가 정상으로 나올 수 있으므로 주의가 필요하다.³⁶ 반대로, 저보체성 두드러기 혈관염 증후군(hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome)이나, 전신성 홍반성 루프스(systemic lupus erythematosus)의 경우에는 C1q에 대한 자가항체가 생성되어, C1q가 낮게 측정될 수 있다. 하지만, 저보체성 두드러기 혈관염 증후군의 경우 주증상으로 두드러기가 동반되며, 전신성 홍반성 루프스의 경우 전형적인 전신 증상 동반이 동반되는 경우가 많아, 이를 확인하여 구별을 하여야 한다.³⁶

ACEI-AE 환자의 혈관부종 발작은 이차적인 브라디키닌 증가에 의한 것으로 추정된다.³⁶ ACEI는 레닌-안지오텐신-알도스테론 경로와 함께 브라디키닌의 분해 경로를 차단한다. ACE는 kininase II라고도 불리며, 브라디키닌 분해에 관여하는 1차 펩티다아제이다. 브라디키닌 비활성화에는 ACE 이외의 다른 여러 펩티다아제들(aminopeptidase P, dipeptidyl peptidase-4, and neutral endopeptidase)이 함께 작용하는데 이들이 결핍되어 있는 사람에서 ACEI 사용 후 혈관부종이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸ 그러나 무증상

HAE 환자가 ACEI를 복용한 후 증상이 발생할 수 있으므로 ACEI-AE가 의심되더라도 1/2형 HAE 동반 여부를 감별해야 한다.

2. 재발성 히스타민 매개 혈관부종

재발성 히스타민 매개 혈관부종은 만성 자발성 두드러기(chronic spontaneous urticaria, CSU) 환자에서 심한 두드러기와 함께 나타나며, 일부 CSU 환자는 두드러기 없이 혈관부종만 반복적으로 발현하기도 한다.³ CSU는 비교적 흔하여 HAE 환자에 동반될 수 있으므로 두드러기 병력이 있다고 HAE를 배제할 수 없다. 역으로 두드러기 없이 혈관부종만을 보였다고 하여 히스타민 매개 혈관부종을 배제해서도 안 된다.¹ 히스타민 매개 혈관부종은 1/2형 HAE보다 훨씬 흔하기 때문에 혈관부종만 반복되는 경우라도 우선 항히스타민제 또는 코르티코스테로이드에 반응 여부를 확인해 보는 것이 감별 진단에 도움이 된다.⁴

3. 호산구 증가 소견을 동반한 혈관부종(angioedema with eosinophilia)

호산구 증가 소견을 동반한 혈관부종은 혈관부종이 발열, 부종, 체중 증가와 함께 특징적인 호산구 증가를 보인다.³⁷ 주기적으로 나타나는 경우 혈액에서 IgM 증가 소견을 보여 면역계의 이상으로 추정되지만 정확한 원인은 알려져 있지 않다.³⁷ 호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome)의 경우 약 15% 정도에서 혈관부종을 동반하는 것으로 알려져 있다.³⁸ 혈관부종이 있으면서 말초 호산구증가증을 동반하는 경우 의심해 보아야 한다. 이는 호산구에서 분비하는 혈관이란 인자들에 의해 부종이 발생하거나, 또는 호산구 유래 물질에 의한 비만세포 활성화로 인하여 혈관부종이 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁸

치 료

HAE의 치료는 질병의 특성상 크게 발작 시 대응 치료, 단기예방요법, 장기예방요법으로 나뉘며, 각 치료별 약제는 다음과 같다(Table 2).

치과 치료를 포함한 경미한 외상은 HAE 급성발작의 가장 흔한 유발 요인이다. 다른 유발 요인으로는 ACEI의 복용, 스트레스, 외인성 에스트로겐의 투여, 성 호르몬 변화(월경, 임신)가 있다. 이러한 상황을 최대한 피해야 하며 급성발작이 예측되는 경우에 발작 시 대응 치료제를 미리 구비하고, 상황에 따라 단기예방요법을 시행하여야 한다.¹

발작 시(on-demand) 대응 치료

발작 시 대응 치료제는 예측할 수 없는 생명을 위협하는 HAE 급

Table 2. Treatment options for hereditary angioedema (adult dose)

Treatment	Mechanism of action	Route	Dosage
On-demand treatment			
Berinert, Cinryze	Plasma-derived or recombinant C1-INH	IV	Berinert 20 U/kg, Cinryze 1,000 U
Haegarda	Plasma-derived or recombinant C1-INH	SC	60 U/kg twice 1 week
Ruconest	Recombinant human C1-INH	IV	50 U/kg (< 84 kg) or 4,200 U (≥ 84 kg)
Icatibant*	Bradykinin B2 receptor antagonist	SC	30 mg
Ecallantide	Kallikrein-inhibitor	SC	30 mg
Short-term prophylaxis			
Berinert, Cinryze	Plasma-derived or recombinant C1-INH	SC	Berinert 1,000 U, Cinryze 1,000 U
Fresh frozen plasma*		IV	
Danazol*	Attenuated androgens	PO	400–600 mg/day
Long-term prophylaxis			
Berinert, Cinryze	Plasma-derived C1-INH	SC	Berinert 40 U/kg or 60 U/kg twice a week Cinryze 1,000 U twice a week
Lanadelumab	Fully humanized, antiactive plasma kallikrein monoclonal antibody	SC	300 mg every 2 weeks or 400 mg every 4 weeks
Bertralstat	Plasma kallikrein inhibitor	PO	150 mg/day
Danazol*	Attenuated androgens	PO	100 mg every 2 days to 600 mg/day
Tranexamic acid*	Antifibrinolytics	PO	30–50 mg/kg per day

C1 INH, C1 inhibitor; IV, intravenous; SC, subcutaneous; PO, orally.
*Available in Korea.

성발작 발생 시 바로 투여하여 증상을 호전시키는 약제이다.³⁹ 특히 상기도를 침범하는 급성발작의 경우 C1-INH나 icatibant (브라디키닌 B2 수용체 길항제), ecallantide (kallikrein 억제제)와 같은 일차 치료제를 즉시 투여하는 것이 권고된다.¹ C1-INH와 icatibant는 자가투여요법이 가능한 약제로, 급성발작 초기에 신속하게 투약할 수 있도록 자가투약에 대한 교육과 훈련을 시행해야 한다. 상당수의 급성발작은 피로, 권태감, 구역감, 발진 등의 전구 증상이 선행되므로⁴⁰⁻⁴² 환자가 이를 미리 인지하는 것이 조기 치료에 도움이 된다. 일차 치료제를 사용할 수 없다면 혈장을 사용해 볼 수 있다. 유기용매/계면활성제 처리 혈장(solvent detergent-treated plasma)이 우선시 되지만 국내에서는 확보가 어려우므로 대신 신선동결혈장(fresh frozen plasma)을 사용해볼 수 있다.⁴³ Tranexamic acid와 같은 항섬유소용해제나 danazol과 같은 약화 안드로겐(attenuated androgens) 제제는 발작 시 대응 치료제로서의 효과를 기대하기 어렵다.³¹

정상 C1-INH의 급성 증상 치료로는 icatibant와 ecallantide가 좀더 선호된다.⁴⁴

HAE의 급성발작은 예측하기 어렵고, 발작 이후 또 다른 급성발작이 뒤따라 발생할 수 있다. 그러므로 모든 환자들은 최소 2회의 급성발작을 치료할 수 있는 치료제를 소지하고 다닐 것을 권고한다.⁴⁵ 또한 HAE 급성발작의 임상 경과를 예측하기 어려운 데다 후두, 상기도를 침범한 HAE는 사망할 수 있으므로 호흡기계 문제가 발생한다면 응급상황으로 간주하여 즉각적인 발작 시 대응 치료를 시행하여야 하며, 응급상황에 대한 기도유지 조치로 기관삽관이나 기관삽관이 잘 진행되지 않을 시 윤상갑상막절개술(cricothyroid-

otomy)나 기관 절개술(tracheostomy)와 같은 수술적 조치도 고려되어야 한다.⁴⁶

1. 혈장유래 및 재조합 C1-INH

혈장유래 또는 재조합 C1-INH를 치료제로 써 볼 수 있다. 1/2형 HAE에 이를 치료제로 사용하면 체내 혈중 C1-INH 농도를 증가시켜, 급성발작 시 브라디키닌 생성과 관련된 일련의 체계를 정상적으로 조절하는 데 도움이 된다. 혈장유래 C1-INH (plasma-derived C1-INH, pdC1-INH)는 동결 분리된 인간 혈장으로부터 흡착, 침강, 정제, 멸균, 바이러스 제거 등의 과정을 거쳐 얻어지는데, Berinert (CSL Behring, Australia), Cinryze (Takeda, Japan), Haegarda (CSL Behring)가 있으며 혈장 내 평균 반감기는 30시간 이상이며, 안전성과 내약성은 대체로 양호하다.¹ 알레르기 반응의 발생 위험은 매우 낮으며, B형, C형 간염, HIV 감염과 연관이 없는 것으로 알려져 있다.⁴⁷ 혈장유래 C1-INH 중 Haegarda는 피하주사로만 사용할 수 있도록 개발되었다.

재조합 C1-INH 로는 Ruconest (Pharming, Warren, NJ, USA)가 있으며, 유전자변형 토끼의 유즙에서 분리된다. 작용 방식은 혈장유래 C1-INH와 같으며, 2세 이상 소아 및 성인의 발작 시 대응 치료의 적응이 된다.⁴⁸ 반감기는 약 3시간 정도이며, 안전성이 양호하며, 바이러스감염의 우려가 없다.¹ 이들 약제 중 Berinert와 Ruconest는 식약처 승인을 받았으나, 2022년 현재 국내에서는 처방이 불가능하며, Cinryze와 Haegarda는 국내에 도입되지 않았다.

2. 브라디키닌 B2 수용체 길항제

Icatibant (Firazyr, Takeda, Tokyo, Japan)는 브라디키닌 B2 수용체에 특이적 및 선택적인 경쟁적 길항제로서 성인과 소아의 발작 시 대응 치료로 적응증을 인정받았다.⁴⁹ 혈장 내 반감기는 1-2시간이며, 자가 투약이 가능하며, 일시적인 주사부위 반응이 있을 수 있으나 좋은 안전성과 내약성을 가지고 있으며, 알레르기 반응은 아직 보고된 바 없다.¹ 국내에서 사용이 가능하다.

3. Kallikrein 억제제

Kallikrein 억제제인 ecallantide (Kalbitor, Takeda)는 미국과 남미 일부국가에서 12세 이상의 1/2형 HAE의 발작 시 대응 치료로 허가를 받았다. 혈장 내 반감기는 2시간이며, 3%-4%에서 아나필락시스 등 과민반응이 발생하는 것으로 보고되어 이에 대한 대처가 가능한 알레르기 전문가의 감독하에 투약해야 한다.¹ 국내에는 아직 도입되어 있지 않다.

4. 신선동결혈장

신선동결혈장은 채혈 후 6시간 이내 전혈로부터 분리한 혈장을 동결시킨 혈액성분제제로 혈액응고인자 결핍을 보충하기 위해 사용되지만, C1-INH도 일부 포함하고 있어 급성발작 시 C1-INH를 보충해 주기 위한 목적으로 사용해 볼 수 있다. 정확한 사용량이 규정되어 있지 않으나, 급성발작 시 2단위를 우선 투여해볼 수 있다. 다른 치료제가 없었던 과거에는 다수의 문헌들이 신선동결혈장의 치료적인 효과를 보고한 바 있다.¹ 그러나 C1-INH 외 다른 혈장 단백질도 포함되어 있으며, 수혈을 통한 감염의 위험이 있어 일차 치료제로 추천되지 않는다.

단기예방요법(short-term prophylaxis)

혈관부종의 급성 악화가 예상되는 상황에서, 그 위험을 최소화하는 목적으로 미리 투여하는 예방적 치료를 단기예방요법(short-term prophylaxis)이라 한다. 외과적 수술, 치과 수술뿐만 아니라 인후두에 물리적 영향을 주는 기도삽관, 기관지내시경, 식도위내시경 등과 같은 시술의 경우 보통 48시간 이내에 중재 부위 근처에 혈관부종을 유발될 수 있다. 예를 들어, 발치의 경우 단기예방요법을 시행하지 않으면 1/3 이상에서 혈관부종을 경험하며, 50%는 10시간 이내, 75%는 24시간 이내 혈관부종이 발생한다.¹ 따라서 이러한 시술, 수술 및 혈관부종 발작을 유발하는 다른 원인에 노출되기 전에 단기예방요법을 시행하는 것을 권고한다.⁵⁰⁻⁵⁴

효능에 대한 근거는 많지 않으나, 단기예방요법의 1차 약제로 혈장유래 C1-INH의 정맥 투여를 권고한다.⁵² 용량은 아직 완전히 확립되지 않았으나 20 unit/kg 혹은 1,000 unit을 사용해볼 수 있다. 일부 문헌은 재조합 C1-INH도 급성발작 비율을 감소시킨다고 보

고하였다.⁵⁴ 신선동결혈장을 사용할 수 있으며, 용량에 대한 정확한 기준이 연구되어 있지는 않으나, 성인의 경우 2 단위(unit)를 시술 1-2시간 전에 투여해 볼 수 있다. 하지만, 신선동결혈장은 혈액 매개 질병 전파 및 동종 감각의 위험을 고려하여 2차 약제로 고려하여야 한다.¹ 이들의 단기예방요법이 어려운 경우 대안으로 약화 안드로겐을 사용해 볼 수 있으며, danazol의 경우 성인에서 일 400-600 mg을 시술 전 5일부터 시술 후 2-3일까지 사용해볼 수 있다.⁵² 의학적 시술 외 정서적 스트레스의 경우 그 자체가 급성 악화를 초래할 수 있으나 이들에 대한 단기예방요법은 명확한 결론이 나지 않아 개별적인 상황에 따라 선택해야 한다.¹

장기예방요법(long-term prophylaxis)

HAE의 완벽한 질환 조절 및 삶을 정상화하기 위해서는 지속해서 약제를 투여하여 증상 발생을 억제하는 장기예방요법이 필요하다. 장기예방요법은 질병의 활동성 및 부담, 삶의 질, 의료기관 접근성, 발작 시 대응 치료 가능 여부, 환자의 선호도 등을 고려하여 개별화해야 하여 매번 방문마다 장기예방요법과 관련된 평가를 시행하는 것이 필요하다. 무작위 대조 임상시험 결과에 근거하여, 최근 해외 지침에서는 장기예방요법의 1차 치료제로 혈장유래 C1-INH, lanadelumab (Takhzyro, Takeda), berotralstat (Orladeyo, BioCryst, Durham, NC, USA) 중 하나를 추천하며, 이들 중 우선 추천 순위는 정해져 있지 않다.¹ 이들 약제가 없는 경우, 재조합 C1-INH의 오프라벨 사용이 대안이 될 수 있다.¹

1. 혈장유래 C1-INH

혈장유래 C1-INH는 장기예방요법으로 주 2회 투약을 권고하지만, 용량 및 빈도는 환자별로 효능에 따라 조정이 필요하다. 최근 연구들에 따르면 40 U/kg 또는 60 U/kg, 주 2회 투약이 효과적이었으며, 용량-의존적인 예방효과를 보였다.¹ 완벽한 조절 상태에 도달하면 용량과 투약 간격을 조정하여 치료 부담을 줄일 수 있다. 이 장기예방요법은 안전하고, 급성발작 시에만 투여하는 것보다 삶의 질을 더 높였다.⁵⁵ 매우 드물게 혈전색전증이 C1-INH 농축액 장기예방요법의 부작용으로 발생할 수 있으며, 환자가 중심 정맥관을 삽입하고 있는 경우 혈전색전증 발생의 위험인자로 작용할 수 있으므로 주의가 필요하다.⁵⁶

2. Lanadelumab

Lanadelumab은 선택적 항-활성 kallikrein 완전 인간 단클론항체(fully humanized, anti-active plasma kallikrein monoclonal antibody)로 피하주사제이다. 편의성과 효능으로 인해 국제 지침에서는 HAE의 1차 장기예방요법으로 권고되지만, 아직 국내에는 도입되어 있지 않다. 일반적으로 2주마다 300 mg 투약하지만, 조절이

잘 되는 경우 4주마다 300 mg을 투약할 수 있으며, 안전성은 양호한 것으로 확인되었다.⁵⁷ 2021년 12월 식약처 허가를 받았으나 아직 급여 인정을 받지 못하여 국내에서는 사용이 되고 있지 않다.

3. Berotralstat

Berotralstat는 kallikrein 억제제로 혈장 kallikrein에 결합하여 단백질 분해 활성을 억제한다. 경구제제로 개발되어 편의성이 좋기 때문에 장기예방요법으로 추천되고 있으나 아직 국내에 도입되지 않았다.¹ 일반적으로 매일 150 mg을 복용하는데 간기능이 감소한 경우, P-당단백질 또는 사이클로스포린과 같은 유방암내성단백질(Breast cancer resistance protein) 억제제를 사용하는 경우, 위장장애가 발생하는 경우 110 mg으로 감량한다. 비교적 안전하지만, 복통, 구토, 설사와 같은 위장 장애가 발생할 수 있다.¹ 이러한 부작용은 주로 치료 초기에 발생하고 시간이 지남에 따라 빈도가 낮아지는 것으로 알려져 있다. 아직 식약처 허가를 받지 못하여 국내에서 도입되지 못한 상태이다.

4. 약화 안드로겐(attenuated androgen)

약화 안드로겐(attenuated androgen)은 1/2형 HAE의 장기예방요법에 효과가 입증된 약제이다.⁵⁸ 하지만, 부작용, 약물 상호작용, 절대 금기를 잘 확인하고 사용해야 한다. 환자들의 상당수가 부작용을 경험하며, 대부분 사용 용량과 비례한다. 남성화는 여성 환자에서 가장 문제가 되는 부작용으로 월경장애 및 무월경, 성욕감퇴, 다모증이 나타날 수 있으며 체중 증가, 두통, 근육통, 우울증 및 여드름도 발생할 수 있다.⁵⁹ 안드로겐은 여성 태아의 남성화를 유발할 수 있어 임신 중에는 절대 금기이며, 소아 및 청소년에서는 성장과 성적 성숙을 방해할 수 있어 주의하여야 한다.⁶⁰ 이외 스타틴이나 항우울제 등 다른 약제와 약물상호작용을 보이므로 환자의 약물 복용력을 잘 확인하여야 한다. 간기능 이상, 간암, 간혈관종이 발생할 수 있으므로 이에 대한 감시를 위해 1년에 1회 이상 간초음파를 시행하여야 하며, 주기적인 혈액 검사가 필요하다.⁶⁰ 유럽에서는 안드로겐을 1차 장기예방요법으로 추천하지 않으며, 2차 약제로 쓸 것을 권장하고 있으나 국내에서 사용 가능한 유일한 효과적인 1차 장기예방요법이다. 투여량은 효과적인 최소 용량을 찾아 사용하되, C4 또는 C1-INH 수치가 아닌 임상 반응에 따라 조절한다. Danazol 100 mg 격일-200 mg 1일 3회까지 써볼 수 있으나, 매일 200 mg 이상을 장기간 투여하는 것은 부작용 때문에 권장되지 않는다.¹ 현재 국내에는 200 mg 캡슐제만 사용 가능하다.

5. 항섬유소용해제(antifibrinolytics)

항섬유소용해제는 안전성은 양호하지만, 장기예방요법으로 효과가 입증되어 있지 않아 안드로겐 사용이 금기인 경우에 고려해 볼 수 있다. Tranexamic acid는 30-50 mg/kg을 하루에 2-3회로 나

누어 투여하며, 1일 최대 용량은 6 g이다.⁶¹ 가장 흔한 부작용은 위장 장애이며, 혈전증이 있거나, 혈전증의 위험 인자가 있는 경우에는 사용을 제한해야 한다. 이 밖에 ϵ -aminocaproic acid도 HAE의 유지치료제로 사용해볼 수 있다고 알려져 있으나,⁶² 국내에 경구제제가 생산되지 않아 처방이 불가능하다. 이들 항섬유소용해제의 작용기전은 정확하게 알려져 있지 않으나, plasminogen 경로에 작용하여 응고인자 XII의 활성화 감소에 기여할 것으로 추정된다.

HAE 환자의 모니터링

HAE의 활성도, 조절 상태 및 일상생활에 대한 영향을 모니터링 하는 것이 장기 예방 치료에 중요하다. 질병 활성도는 계속 변할 수 있으므로 환자에게 증상을 지속해서 기록하여 문서화하는 것이 좋으며, 혈관부종 활성도 점수(angioedema activity score), HAE 활성도 점수(hereditary angioedema activity score)가 주로 사용된다.^{1,63}

HAE의 질병의 특성에 의해 많은 환자에서 우울과 불안이 동반된다.⁶⁴ HAE 관련 삶의 질을 평가하는 데에는, 혈관부종 삶의 질 설문지(angioedema quality of life questionnaire, AE-QoL), HAE 삶의 질 설문지(hereditary angioedema quality of life questionnaire, HAE-QoL)가 임상 연구 및 진료 현장에서 흔히 사용된다.^{65,66}

HAE 조절 정도에 대한 평가는 혈관부종 조절검사(angioedema control test, AECT)로 할 수 있으며, AECT는 4가지 질문(증상의 빈도, 삶의 질 저하, 에피소드 발생의 불예측성, 질병 조절 도달 수준)으로 구성되어 있고, 응답은 5점 척도(0-4점)로 최소 0점(조절 안됨)부터 최고 16점(완전 조절)이며, 10점을 기준으로 조절됨과 조절되지 않음으로 구분할 수 있다.¹ AECT는 최근 4주간의 증상을 기록하는 것과 최근 3개월의 증상을 기록하는 두 가지로 구성되어 있으며, HAE 치료방침을 결정하는 데 도움이 된다.

요 약

HAE는 증상이 지속적이지 않고, 일반적인 검사에서는 이상 소견을 나타내지 않아 진단이 쉽지 않기 때문에 종종 진단이 지연된다. 하지만, HAE 환자는 정확한 진단과 적절한 대책이 없으면 위중한 결과에 이를 수 있으므로 신속, 정확한 진단과 대책이 중요하다. 한국에서의 HAE 유병률은 서양보다 상당히 낮으나, 최근 진단율이 증가하고 있다. 하지만, 국내에서 사용할 수 있는 약제에 제한이 있어, HAE 환자들의 정상적인 삶으로의 복귀를 위해 최신 치료 약제들의 국내 도입이 필요하다. 본 의견서를 통하여 진료일선에서 의심 환자를 선별하고, 이들에 대하여 적절하게 HAE를 진단하고 최적의 치료가 이루어지기를 기대한다.

REFERENCES

- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022 Jan 10. <https://doi.org/10.1111/all.15214>. [Epub].
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119:267-74.
- Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61:40-9.
- Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1132-41.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-8.
- Germenis AE, Speletas M. Speletas, genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:170-82.
- Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:571-84.
- Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:50-61.
- Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, Hide M. National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan. *Arerugi* 2011;60:26-32.
- Lei WT, Shyur SD, Huang LH, Kao YH, Lo CY. Type I hereditary angioedema in Taiwan -- clinical, biological features and genetic study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:327-31.
- Ren HL, Zhang HY. Clinical features of hereditary angioedema: analysis of 133 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:2772-6.
- Lee JH, Cho JY, Nam DH, Hong CS. A case of hereditary angioedema. *Allergy* 1994;14:695-701.
- Lee YS, Chung JH, Cho KH, Youn JI. A case of hereditary angioedema. *Korean J Dermatol* 1994;32:115-8.
- Suh KS, Kang JM, Kim KJ, Kang HJ. Three cases of hereditary angioedema in one family. *Korean J Dermatol* 1995;33:564-9.
- Lee JA, Nah BG, Jun H, Seo JC, Kim MK. A case of hereditary angioedema not manifested classical autosomal dominant trait. *Korean J Allergy* 1997;17:574-9.
- Ha CY, Kim SS, Kim HJ, Han DS, Cho JW, Chung HJ, et al. A case of acquired angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:224-8.
- Kim SH, Lee BJ, Chang YS, Kim YK, Cho SH, Min KU, et al. A case of hereditary angioedema associated with idiopathic hypoparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2001;16:281-3.
- Lim YC, Kim JK, Shim DB, Lim CH, Jang HJ, Shin HA, et al. Hereditary angioneurotic edema of the larynx. *Acta Otolaryngol* 2005;125:1240-3.
- Shim DB, Lim YC, Shin HA, Kim JK. Hereditary angioneurotic edema of the larynx: a case report and literature review. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;49:464-7.
- Lee JK, Choi HS, Yoon TM, Kim K, Seo DJ, Lim SC. Clinical analysis of angioedema of the head and neck. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51:726-30.
- Chung JY, Kim M. Migraine-like headache in a patient with complement 1 inhibitor deficient hereditary angioedema. *J Korean Med Sci* 2012;27:104-6.
- Lee SY, Lee SE, Kim MH, Song WJ, Kang HR, Min KU. A case of cesarean section delivery in a patient with hereditary angioedema. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:264-7.
- Shin M, Ahn K. A case of hereditary angioedema in a 7-year-old Korean girl. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:59-61.
- Sim DW, Park KH, Lee JH, Park JW. A case of type 2 hereditary angioedema with SERPING1 mutation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:96-8.
- Hwang YK, An KM, Kim YH, Kim SH, Chang YS. Type 2 hereditary angioedema treated with acute exacerbation with icatibant: a case report. *Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:180-3.
- Park JW, Seo J, Kim SH, Jung KT. Capillary leak syndrome and disseminated intravascular coagulation after kidney transplantation in a patient with hereditary angioedema - a case report. *Anesth Pain Med (Seoul)* 2021;16:75-80.
- Bang YS, Cho J, Park C. An anesthetic experience of hereditary angioedema type I patient undertook total laparoscopic hysterectomy - a case report. *Anesth Pain Med (Seoul)* 2022 Jan 7. <https://doi.org/10.17085/apm.21088> [Epub].
- Kang HR, Yim EY, Oh SY, Chang YS, Kim YK, Cho SH, et al. Normal C1 inhibitor mRNA expression level in type I hereditary angioedema patients: newly found C1 inhibitor gene mutations. *Allergy* 2006;61:260-4.
- Lee S, Kang H, Jung J, Jang G, Lee S, Ahn Y, et al. Clinical experience in managing patients with hereditary angioedema in Korea: questionnaire survey and a literature review. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:277-84.
- Jung JW, Suh DI, Park HJ, Kim S, Kwon HS, Yang MS, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Korean patients: a nationwide multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:272-9.
- Zuraw B, Christiansen S. Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:487-92.
- Valle SOR, Alonso MLO, Tortora RP, Abe AT, Levy SAP, Dortas SD Jr. Hereditary angioedema: screening of first-degree blood relatives and earlier diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:279-81.
- Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:669-90.
- Sobotkova M, Zachova R, Hakl R, Kuklinek P, Kralickova P, Krcmova I, et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: occurrence, clinical features, and management: a nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182:642-9.
- Gobert D, Bouillet L, Armengol G, Coppo P, Defendi F, Du-Thanh A, et al. Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2020;41:838-42.
- Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Fremaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4363.
- Cho HJ, Yoo HS, Kim MA, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, et al. Clinical characteristics of angioedema with eosinophilia. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:362-5.
- Weller PF, Bublek GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
- Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2015;70:1553-8.
- Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:

- 298-303.
41. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther* 2012; 29:913-22.
 42. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2016;96:373-6.
 43. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J* 2019;12:100049.
 44. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 2012;168: 303-7.
 45. Javaud N, Gompel A, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cantin D, Smaiti N, et al. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:499-503.
 46. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med* 2016;50:567-80.e1.
 47. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2020;41:99-107.
 48. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:562-8.
 49. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:779-88.
 50. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58-64.
 51. Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:404-8.
 52. Magerl M, Frank M, Lumry W, Bernstein J, Busse P, Craig T, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:110-2.
 53. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:198-203.
 54. Valeriewa A, Staevska M, Jesenak M, Hrubiskova K, Sobotkova M, Zachova R, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor as short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:799-802.
 55. Craig T, Busse P, Gower RG, Johnston DT, Kashkin JM, Li HH, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121: 673-9.
 56. Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:164-70.
 57. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy* 2020;75:2879-87.
 58. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61.
 59. Bouillet L, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:505-11.
 60. Johnston DT, Henry Li H, Craig TJ, Bernstein JA, Anderson J, Joseph K, et al. Androgen use in hereditary angioedema: a critical appraisal and approaches to transitioning from androgens to other therapies. *Allergy Asthma Proc* 2021;42:22-9.
 61. Lundh B. Tranexamic acid in hereditary angioneurotic edema--a progress report. *N Engl J Med* 1973;288:53.
 62. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:17-21.
 63. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:160.
 64. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:94.
 65. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016;71:1203-9.
 66. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.