

Adīne Kaņepa

ORCID 0000-0002-8125-3637

Hereditāra angioedēma:
klīniskā un ģenētiskā izpēte

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – alergoloģija

Promocijas darbs izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (Apvienotajā laboratorijā), Rīgas Stradiņa universitātē (Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā), *CeGaT* Medicīniskajā laboratorijā Vācijā un Rīgas Tehniskajā universitātē (Biomateriālu un bioinženierijas institūtā) Latvijā

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. profesore **Natalja Kurjāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija un
Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

Zinātniskās konsultantes:

Dr. med. profesore **Henriette Farkas**,
Ungārijas Angioedēmas references un izcilības centrs, Iekšējīgo slimību un
hematoloģijas nodaļa, Semmelveisa universitāte, Budapešta, Ungārija

Dr. med. **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Ilona Hartmane**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Dermatoloģijas un veneroloģijas katedra, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Silvestrs Rubins**,
Latvijas Universitāte, Dermatoveneroloģijas katedra

Dr. med. asociētā profesore **Ewa Więsik-Szewczyk**,
Department of Internal Medicine, Pneumology and Allergology,
Military Institute of Medicine – National Research Institute, Varšava, Polija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 15. jūnijā plkst. 14.30 204. auditorijā, Konsula ielā 21, Rīgas Stradiņa universitātē

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>



Pētījums veikts ar projekta Nr. 5.2.1.1.i.0/24/I/CFLA/005
“RSU iekšējā un RSU ar LSPA ārējā konsolidācija”
doktorantūras grantu atbalstu



Pētījums veikts ar Latvijas zinātņu padomes
Fundamentālo un lietiško pētījumu projektu
Nr. Izp-2020/1-0269 atbalstu



Pētījums veikts ar projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004
“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un
studiju darbā” atbalstu



Pētījums veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju grantu atbalstu

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Madara Auzenbaha**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	4
Ievads	6
Darba mērķis	7
Darba uzdevumi	7
Darba hipotēzes	8
Darba novitāte	8
1. Materiāli un metodes	9
1.1. Pētījuma dalībnieku iekļaušana	9
1.2. Klīnisko datu ievākšana	9
1.3. Terapijas efektivitātes izvērtēšana	9
1.4. Laboratoro paraugu ievākšana un izmeklēšana	10
1.5. Anketas dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles noteikšanai	10
1.6. Blakusslimību noteikšana hereditārās angioedēmas pacientiem	10
1.7. Hereditārās angioedēmas diagnozes un tās tipu noteikšana	10
1.8. Kontroles grupas	11
1.9. Latvijas populācija	11
1.10. Ģenētiskā izmeklēšana	11
1.11. Metaboloma analīze	12
1.12. Statistiskā analīze	13
2. Rezultāti	14
2.1. Hereditāras angioedēmas prevalence Latvijā	14
2.2. Hereditāras angioedēmas tipi	14
2.3. Demogrāfiskie un klīniskie hereditāras angioedēmas pacientu dati	14
2.4. Hereditāras angioedēmas klīniskās ainas un provocējošo faktoru raksturojums	15
2.5. Ārstēšana un profilakse	16
2.6. Dzīves kvalitāte	16
2.7. Angioedēmas kontrole	16
2.8. Angioedēmas aktivitāte	17
2.9. Blakusslimības hereditāras angioedēmas pacientiem	17
2.10. Ģenētiskā izmeklēšana	17
2.10.1. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas I/II tipa pacientiem	17
2.10.2. Ģenētiskā izmeklēšana pacientiem ar nC1-INH HAE	19
2.10.3. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas pacientu radniekiem	21
2.10.4. Patogēno variantu saistība ar slimības gaitu	21
2.11. Metaboloma analīzes rezultāti	21
3. Diskusija	25
3.1. Hereditāras angioedēmas prevalence un klīniskā daudzveidība	25
3.2. Hereditāras angioedēmas ģenētisko iemeslu izpēte	31
3.3. Metabolo biomarkieru identificēšana	33
Secinājumi	37
Priekšlikumi	38
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	39
Literatūras un avotu saraksts	40

Darbā izmantotie saīsinājumi

ACMG	Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledža
AAE-C1INH	Iegūta angioedēma C1 inhibitora deficīta dēļ
AAS	Angioedēmas aktivitātes rādītājs
AE	Angioedēma
AE-BK	Bradikinīna mediēta angioedēma
AE-DI	Medikamentu inducēta angioedēma
AE-MC	Tuklo šūnu mediēta angioedēma
AE-QoL	Angioedēmas dzīves kvalitātes anketa
AE-UNK	Angioedēma bez zināma iemesla
AE-VE	Asinsvadu endotēlija disfunkcijas mediēta angioedēma
AECT	Angioedēmas kontroles tests
AKEI	Angiotenzīna konvertējoša enzīma inhibitori
ANA	Antinukleārās antivielas
ANGPT1	Angiopoetīns 1
Apgriez./min	Apgriezieni minūtē
ARG	Arginīns
Asn	Asparagīns
AUC	Laukums zem līknes
BD Vacutainer	Bektona Dikinsona vakutainers
C1-INH	C1 inhibitors
C1q	Komplementa komponents 1q
C1r	Komplementa komponents 1r
C1s	Komplementa komponents 1s
C4	Komplementa komponents 4
C5	Izovalerilkarnitīns
CH50	Kopējais seruma hemolītiskais komplements
CNV	Kopiju skaita varianti
CPN1	Karboksipeptidāze N1
CRO	C reaktīvais olbaltums
DAB2IP	<i>Disabled homolog 2</i> mijiedarbības proteīns
EAACI	Eiropas Alergologu un klīnisko imunologu akadēmija
EDTA	Etilēndiamīntetraacetīnskābe
ELISA	Cietfāzes enzīmu imunosorbences tests
ES	Eksoma sekvencēšana
F12	Koaguācijas faktors XII

g/L	Grami litrā
GAD-7	Ģeneralizētas trauksmes skala 7
GC	Gāzu hromatogrāfija
Gly	Glicīns
GS	Genoma sekvencēšana
HAE	Hereditāra angioedēma
HAE I	Hereditāras angioedēmas 1. tips
HAE II	Hereditāras angioedēmas 2. tips
HIV	Cilvēka imūndeficīta vīruss
HPLC	Augstas veiktspējas šķidrums hromatogrāfija
HS3ST6	Heparāna sulfāta-glukozamīna 3-sulfotransferāze 6
IQR	Starpkvartīļu izkliede
K2E	Dikālija etilēndiamīntetraacetīnskābe
KNG1	Kininogēns 1
ĶMI	Ķermeņa masas indekss
LC-MS	Šķidrums hromatogrāfija-masu spektrometrija
MS	Masu spektrometrija
MYOF	Mioferlīns
mL	Mililitrs
MLPA	Multiplās ligāzes atkarīgās zondes amplifikācija
mRNS	Matrices ribonukleīnskābe
n	Skaitis
NGS	Nākamās paaudzes sekvencēšana
NMR	Kodolu magnētiskā rezonanse
nC1-INH HAE	Hereditāra angioedēma ar normālu C1 inhibitoru
OH-Pro	Hidroksiprolīns
PCA	Galveno komponentu analīze
PLG	Plazminogēns
ROC līkne	Lēmumu pieņemšanas līkne
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
SNV	Viena nukleotīda variants
SSP	Svaigi saldēta plazma
SV	Strukturāli varianti
WAO	Pasaules Alerģiju organizācija
μL	Mikrolitrs

Ievads

Hereditāra angioedēma (HAE) ir reta, dzīvībai bīstama, autosomāli dominanti pārmantota slimība, kas klīniski izpaužas ar ādas, gremošanas trakta un elpceļu tūsku (Uminski et al., 2025). Tās izplatība vidēji ir aptuveni 1 gadījums uz 50 000 iedzīvotāju, atsevišķos reģionos variējot no 1 uz 10 000 līdz 1 uz 100 000 iedzīvotāju (Maurer et al., 2022; Uminski et al., 2025). Latvijā HAE diagnoze bioķīmiski un ģenētiski apstiprināta 12 pacientiem, taču, ņemot vērā slimības atpazīšanas un precīzas diagnozes noteikšanas izaicinājumus, kopējais pacientu skaits potenciāli ir lielāks.

Lai gan pirmo reizi HAE tika aprakstīta jau 1888. gadā, slimības patoģenēze joprojām nav pilnībā skaidra. Tāpat nav skaidri iemesli klīnisko izpausmju, prognozes un terapijas efektivitātes dažādībai HAE pacientu vidū (H. Longhurst & Cicardi, 2012). Galvenā loma HAE attīstībā ir C1 esterāzes inhibitora (C1-INH) līmenim un tā aktivitātei. Hereditārai angioedēmai izšķir trīs tipus: I – HAE ar samazinātu C1-INH līmeni un funkcionālo aktivitāti, II – HAE ar normālu vai palielinātu C1-INH līmeni, bet samazinātu tā funkciju un nC1-INH HAE ar normālu C1-INH līmeni un normālu tā funkciju (Zafra, 2022).

Ar C1-INH saistītas HAE (I un II tipu) izraisa patogēni varianti *SERPING1* gēnā, kas kodē C1 esterāzes inhibitoru. Patogēnu variantu rezultātā attīstās C1 inhibitora kvantitatīvais un/vai kvalitatīvais deficīts, līdz ar to palielinās bradikinīna sintēze, kas nosaka masīvas lokālas tūskas attīstību (Sinnathamby et al., 2023). Lai gan patogēni varianti *SERPING1* ir vienīgais zināmais iemesls I un II HAE tipu attīstībā, ir daļa (~ 15 %) simptomātisku HAE pacientu ar samazinātu C1-INH līmeni un/vai aktivitāti, kuriem pat pēc rūpīgas ģenētiskas izmeklēšanas (ieskaitot visa *SERPING1* gēna kodējošo un nekodējošo daļu sekvencēšanu un kopiju skaita izmaiņu analīzi) patogēnus variantus neizdodas atrast (Jacobs & Neeno, 2021). Ņemot vērā specifisku ar C1-INH saistītu fenotipu, mēs uzskatām, ka intragēniski un ekstragēniski nekodējoši punktveida un strukturāli varianti *SERPING1* gēnā, kurus nav iespējams atklāt ar standarta diagnostiskām metodēm (Sangera sekvencēšanu, MLPA), ir I un II tipa HAE iemesls pacientiem ar negatīvu ģenētisku atradi.

Savukārt ar C1-INH nesaistītas HAE jeb nC1-INH HAE etioloģija un patoģenēze ir komplikētāka un ir saistīta ar funkcijas guvuma patogēniem variantiem gēnos, kas iesaistīti kinīnu (iesk. bradikinīna) sistēmā (*F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*) (Obtulowicz et al., 2021). Šobrīd ar C1-INH nesaistītas HAE diagnozi ir iespējams pierādīt tikai ar ģenētiskām analīzēm. Diemžēl klīniskajā praksē nav pieejami biomarkieri, kas palīdzētu identificēt nC1-INH HAE. Tas apgrūtina ne tikai HAE, īpaši nC1-INH HAE tipa, diagnostiku, bet arī tās diferencēšanu no citiem angioedēmu veidiem (Muna et al., 2024).

Tāpat līdz šim izmantotie rādītāji HAE I un II tipa diagnosticēšanai – C1 esterāzes inhibitora līmeņa un tā aktivitātes noteikšanai – jāievēro precīzi parauga paņemšanas, uzglabāšanas, transportēšanas un analizēšanas noteikumi. Neprecizitātes rada viltus pozitīvus vai negatīvus rezultātus, tādējādi apgrūtinot diagnozes savlaicīgu noteikšanu. Turklāt diagnozes apstiprināšanai analīze jāveic vismaz divas reizes. Minēto rādītāju noteikšana vēlama pēc iespējas svaigā asins paraugā vai saldētā un transportētā pēc īpaši precīziem norādījumiem, paredzētiem imunoloģisku rādītāju analizēšanai (Magerl et al., 2025; Muna et al., 2024; Radojicic & Anderson, 2024). Latvijā C1 esterāzes inhibitora noteikšana svaigā asins paraugā iespējama tikai Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā, tādējādi pacientiem no reģiona apgrūtinot precīzu analīzes veikšanu.

Ir būtiski identificēt jaunus biomarķierus, kas būtu viegli pieejami rutīnā klīniskajā praksē, neatkarīgi no laboratorijas atrašanās vietas, tādējādi uzlabojot HAE diagnostiku.

Pacientiem ar HAE ir jāprecizē slimības ģenētiskā etioloģija, jo tam ir liela nozīme ne tikai slimības iemeslu, patoģenēzes un jaunas efektīvas terapijas atklāšanai, bet arī pacientu klīniskajā aprūpē – diagnozes apstiprināšanai, prognozes noteikšanai, ģimenes plānošanai, slimības uzliesmojumu novēršanai un individuāli piemērotas terapijas izvēlei un optimizēšanai (Bocquet et al., 2025; Lyons et al., 2023). Pieejamie medikamenti HAE ārstēšanai ir dārgi, tie ir atšķirīgi, iedarbojoties uz dažādiem posmiem slimības patoģenēzē (Dias de Castro et al., 2024; Ren et al., 2023). Tāpēc svarīgi identificēt biomarķierus, kas palīdzētu atbildēt uz jautājumu par atšķirīgām slimības smaguma pakāpēm un/vai dažādu medikamentu veidu efektivitāti. Tas ļautu precīzāk noteikt gan slimības turpmākās gaitas prognozi, gan nepieciešamo medikamentu veidu slimības ārstēšanā.

Darba mērķis

Noteikt hereditāras angioedēmas ģenētisko etioloģiju un izpētīt iespējamus biomarķierus slimības diagnostikai.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Apzināt visus Latvijā zināmos pacientus ar klīniski un bioķīmiski apstiprinātu HAE diagnozi, aprēķināt HAE prevalenci Latvijā.
2. Analizēt Latvijas HAE pacientu klīniskos datus.
3. Veikt HAE ģenētisko analīzi, izmantojot Sangera sekvencēšanu *SERPING1* gēnam pacientiem ar HAE I/II tipu un *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu reģioniem pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE.

4. Veikt padziļinātu ģenētisko analīzi, izmantojot genoma sekvenčēšanu HAE I/II tipa pacientiem, kuriem netika atklāts patogēns variants ar standarta ģenētisko izmeklēšanu, lai atklātu retus nekodējošos un strukturālos variantus, un gēnu paneļa analīzi, izmantojot eksoma analīzi, pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE.
5. Veikt metabolītu paneļa noteikšanu asinīs pētāmās un kontroles grupas dalībniekiem, lai noteiktu potenciāli jaunus laboratorus biomarķierus HAE diagnostikai.

Darba hipotēzes

1. HAE pacientiem, kuriem ar standarta ģenētisko izmeklēšanu neatrod izraisīto patogēnu variantu, slimības iemesls ir nekodējoši un strukturāli varianti, kuras iespējams atklāt ar genoma sekvenčēšanu.
2. Metabolītu profils HAE pacientu asins serumā atšķiras no veseliem indivīdiem un pacientiem ar citu veidu angioedēmām, un šo metabolītu izmaiņas var tikt izmantotas kā potenciāli HAE diagnostiskie biomarķieri.

Darba novitāte

Pirmo reizi veikta plaša metabolītu paneļa noteikšana asinīs HAE pacientiem un kontroles grupu dalībniekiem, lai noteiktu potenciālus biomarķierus HAE diagnostikai.

Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums, apkopojot informāciju par HAE prevalenci, tās klīnisko izpausmju daudzveidību un ģenētiskiem iemesliem, identificējot pasaulē līdz šim neaprašītus ģenētiskos variantus *SERPING1* gēnā.

HAE pacientu dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles izvērtēšanai Latvijā pirmo reizi validētas standartizētas anketas, kuras izmantojamas speciālistu ikdienas praksē ne tikai HAE, bet arī citas ģenēzes angioedēmu izvērtēšanā.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma dalībnieku iekļaušana

Lai nodrošinātu visaptverošu Latvijas datu vākšanu un analīzi un lai efektīvi izpētītu klīniskās izpausmes un ģenētiskos faktorus, saistītus ar HAE, pētījums ietver gan retrospektīvu, gan prospektīvu fāzi. Pētījuma retrospektīvā fāze uzsākta 2020. gada jūnijā, iekļaujot visus zināmos Latvijas pacientus, kuriem klīniski un bioķīmiski noteikta HAE diagnoze. Pētījuma prospektīvajā fāzē veikta šo pacientu padziļināta izmeklēšana, iegūti papildu dati par slimības klīniskajām izpausmēm, pētījumā iekļauti šo pacientu radinieki skrīninga veikšanai un pacienti, kuriem klīniski bija aizdomas par HAE diagnozi. Pacienti ar citu veidu tūskām, tostarp idiopātiskas, bradikinīna, tuklo šūnu mediētas, neskaidras ģenēzes angioedēmas, un veseli indivīdi iekļauti kontroles grupās.

HAE diagnoze tika noteikta, pamatojoties uz pacientu un viņu ģimenes locekļu anamnēzi, komplementa C4 līmeni, C1 esterāzes inhibitora līmeni, C1 esterāzes inhibitora aktivitāti un ģenētisko izmeklējumu datiem saskaņā ar sniegtajām *WAO/EAACI* 2021. gada vadlīnijām (Maurer et al., 2022).

Kopumā pētījumā iekļauti 100 indivīdi, tostarp 45 pacienti ar klīniskām aizdomām par HAE, 20 HAE pacientu pirmās pakāpes radinieki, 15 iepriekš izmeklēti pacienti ar idiopātisku jeb angioedēmu bez zināma iemesla metaboloma kontroles grupai, 20 veseli indivīdi metaboloma kontroles grupā. Visiem pētāmo grupu dalībniekiem, kopumā 80, veikta laboratoriskā izmeklēšana, nosakot C4, C1-INH līmeni un aktivitāti, 38 pacientiem veikta ģenētiskā izmeklēšana, 45 indivīdiem veikta metaboloma noteikšana, 12 pacienti ar apstiprinātu HAE iekļauti klīniskās izpētes sadaļā. Precīzāks dalībnieku sadalījums grupās aprakstīts katras izmeklēšanas sadaļā.

1.2. Klīnisko datu ievākšana

No medicīniskajiem ierakstiem un intervijas veidā iegūti dati par pacientu dzimumu, dzimšanas datumu, svaru, augumu, ģimenes anamnēzi, informācija par slimības klīniskajām izpausmēm, t. sk. vidējo uzliesmojumu skaitu gadā, tūsķu lokalizāciju, biežākajiem uzliesmojuma izraisītājiem, ārstēšanas veidu un efektivitāti, vecumu, kad pirmo reizi parādījušies slimībai raksturīgie simptomi, un vecumu, kad noteikta HAE diagnoze. Iegūti dati par hroniskām blakusslimībām.

1.3. Terapijas efektivitātes izvērtēšana

No medicīniskajiem ierakstiem, intervijas veidā un no pacientu aizpildītām anketām tika iegūta informācija par HAE ārstēšanu uzliesmojumu laikā, profilaktisko terapiju un lietoto medikamentu efektivitāti.

1.4. Laboratoro paraugu ievākšana un izmeklēšana

C1 inhibitora funkcionālā aktivitāte noteikta ar hromogēna substrāta metodi, komplementa komponenta C4 un C1-INH koncentrāciju noteikšanai izmantota nefelometriskā metode. Lai izslēgtu iegūtas angioedēmas diagnozi, pacientiem ar idiopātisku un neskaidru angioedēmu papildus noteiktas antivielas pret C1q komponentu, izmantojot ELISA (cietfāzes enzīmu imunosorbences testa) metodi saskaņā ar ražotāja instrukcijām.

Visas analīzes veiktas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā.

1.5. Anketas dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles noteikšanai

Lai spriestu par angioedēmas pacientu dzīves kvalitāti, slimības aktivitāti un kontroli, izmantotas šim nolūkam paredzētas standartizētas anketas – atbilstoši *Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes* (AE-QoL), *Angioedema Activity Score* (AAS) un *Angioedema Control Test* (AECT).

1.6. Blakusslimību noteikšana hereditārās angioedēmas pacientiem

Pētījumā iekļautajiem simptomātiskiem HAE pacientiem (n = 10) veikta vispusīga blakusslimību analīze ar galveno uzsvāru uz kardiovaskulārajām, psihoemocionālām, dermatoloģiskām, respiratorajām un sistēmiskām patoloģijām. Datu ieguve balstījās uz rūpīgu retrospektīvu medicīnisko dokumentācijas analīzi, kas ietvēra slimības vēstures datus, detalizētu klīnisko anamnēzi, laboratorisko un instrumentālo izmeklējumu rezultātus, speciālistu konsultāciju secinājumus, kā arī standartizētu psihoemocionālā stāvokļa novērtējumu, izmantojot validētas diagnostiskas metodes.

1.7. Hereditārās angioedēmas diagnozes un tās tipu noteikšana

Pacientiem ar HAE diagnozi tika noteikts HAE I tips, ja C4 līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,12 g/L), C1-INH līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,21 g/L) un C1-INH funkcionālā aktivitāte zem referentā intervāla (< 70 %). Pacientiem tika noteikts HAE II tips, ja C4 līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,12 g/L), C1-INH līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,21–0,39 g/L) vai virs tā (> 0,39 g/L) un C1-INH funkcionālā aktivitāte zem referentā intervāla (< 70 %). Pacientiem tika noteikts nC1-INH HAE tips, ja C4 līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,12–0,36 g/L), C1-INH līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,21–0,39 g/L), C1-INH funkcionālā aktivitāte bija referentā intervāla ietvaros (70–130 %) un diagnoze apstiprināta ar ģenētisku testēšanu.

1.8. Kontroles grupas

Tika izveidotas divas kontroles grupas: veseli indivīdi un pacienti ar citas ģenēzes rekurentām angioedēmām, t. sk. idiopātiskām, bradikinīna mediētām, tuklo šūnu mediētām, neskaidras ģenēzes angioedēmām. Metaboloma analīzei izmantotas kontroles grupas ar veseliem indivīdiem ar atbilstošu dzimumu un pēc iespējas atbilstošu vecumu pētāmās grupas dalībniekiem.

1.9. Latvijas populācija

Dati par Latvijas demogrāfiskajiem rādītājiem iegūti no Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes datubāzes (2025. gada aprīlis). Punkta prevalence tika izteikta kā dzīvi pacienti uz 100 000 iedzīvotāju noteiktā laika posmā (2025. gada aprīlis) (Centrālā statistikas pārvalde, 2025).

1.10. Ģenētiskā izmeklēšana

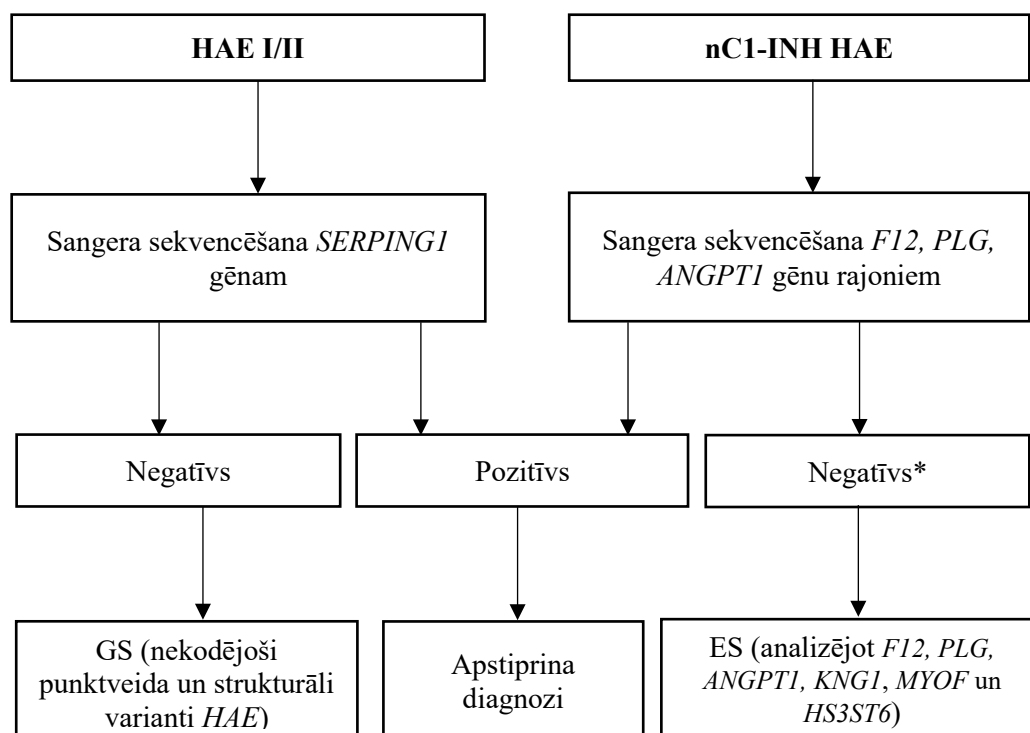
HAE pacientu ģenētiskajai izpētei tika pielietota daudzpakāpju molekulārā diagnostikas pieeja saskaņā ar starptautiskajām vadlīnijām (WAO/EAACI, 2021) (Maurer et al., 2022). Sākotnējā diagnostiskā pieeja ietvēra zināmo HAE saistīto gēnu kodējošo sekvenču analīzi, koncentrējoties uz *SERPING1* gēnu, kas kodē C1 inhibitoru un ir atbildīgs par lielāko daļu HAE tipa I un II gadījumu. Ģenētisko variantu noteikšanai tika izmantota Sangera sekvencēšana, kas ļauj precīzi identificēt punktveida variantus. Vienam HAE I tipa pacientam izmantota MLPA metode *SERPING1* gēnam, kas sniedz iespēju atklāt lielākas delēcijas vai duplikācijas.

Pacientiem ar neskaidras etioloģijas angioedēmu, kuriem netika konstatēti patogēni *SERPING1* varianti, tika veikta paplašināta ģenētiskā analīze, ieskaitot *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu rajonu pārbaudi, lai izslēgtu retākus HAE variantus.

Gadījumos, kad pacientiem ar aizdomām par HAE I/II tipu, veicot Sangera sekvencēšanu, netika identificēti patogēni varianti, tika veikta GS, lai izpētītu iespējamus intragēniskos un ekstragēniskos nekodējošos punktveida un strukturālos variantus *SERPING1* gēnā, kuri varētu ietekmēt C1-INH ekspresiju, kā arī analizētas citu ar HAE saistītu gēnu secības.

Pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE pēc negatīvas ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem, veicot Sangera sekvencēšanu *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu rajoniem, tika pārskatītas diagnozes, lai noteiktu alternatīvu simptomu cēloni. Pacientiem, kuriem bija pozitīva atbildes reakcija uz antihistamīnu terapiju ar standarta devu, devas palielināšanu līdz četrkāršai vai omalizumabu, noteikta tuklo šūnu mediētas AE-MC diagnoze un turpmāka ģenētiska izmeklēšana netika veikta. Gadījumos, kad pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE netika noteikts alternatīvs simptomu cēlonis, tika veikta ES ar SNV un CNV analīzi aprakstītajos

nC1-INH HAE (kandidāta) gēnos (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* un *HS3ST6*). Ģenētiskās izmeklēšanas metožu sadalījumu pacientu grupās skatīt 1.1. attēlā.



1.1. attēls. Ģenētiskās izmeklēšanas pieeja un metožu sadalījums pacientu grupās

HAE I/II – hereditāras angioedēmas 1. un 2. tips; nC1-INH HAE – hereditāra angioedēma ar normālu C1 inhibitoru; *F12* – koagulācijas faktora XII gēns, *PLG* – plazminogēna gēns; *ANGPT1* – angiopoetīna-1 gēns; *KNG1* – kininogēna-1 gēns; *MYOF* – mioferlīna gēns; *HS3ST6* – heparāna sulfāta–glikozamīna 3-O-sulfotransferāzes 6 gēns; GS – genoma sekvencēšana; ES – eksoma sekvencēšana;

* bez alternatīva simptomu cēloņa

1.11. Metaboloma analīze

Šajā darbā tika veikta metabolītu paneļa noteikšana asinīs pētāmā (HAE) un kontroles (veselie indivīdi) grupās, lai identificētu potenciālus HAE slimības biomarķierus. Metaboloma pētījumā tika iekļauti 10 pacienti ar C1-INH HAE, 15 pacienti ar idiopātisku angioedēmu un 20 veseli indivīdi.

Identificēto biomarķieru specifiskums validēts citas ģenēzes angioedēmu grupā (idiopātiskas).

Metabolītu noteikšana veikta asins serumā bezsimptomu periodā, t. i., vismaz 8 dienas pēc angioedēmas epizodes.

Metabolītu analīzei izmantota mērķēta kvantitatīva LC-MS metode. No 52 mērķtiecīgi analizētajiem metabolītiem, kas ietver aminoskābes, ar aminoskābēm saistītus metabolītus un acilkarnitīnus, 33 tika detektēti un kvantificēti visos pētījuma paraugos. Šie metabolīti tika izvēlēti, jo tos rutīnā, izmantojot masas spektrometrijas metodi, nosaka klīniskajās laboratorijās jaundzimušo skrīninga izmeklēšanai.

1.12. Statistiskā analīze

Pētījumā veiktajai statistikas analīzei tika izmantoti *Microsoft Office Excel* datu apstrādei un organizēšanai, kā arī *IBM SPSS Statistics* versija 23, *MetaboAnalyst* 5.0 un *GraphPad Prism* 9.0 statistikas analīzei. Ņemot vērā retās slimības raksturu un nelielo izlases lielumu, analīzē galvenokārt izmantotas neparametriskas statistikas metodes. Procentuālā datu attēlošana ļāva veikt salīdzinošu analīzi ar citu valstu pētījumiem, nodrošinot iegūto rezultātu salīdzināmību starptautiskā līmenī.

Metabolītu analīzei, kas veikta ar LC-MS metodi, pielietota PCA, lai novērtētu kopējās metabolītu profila atšķirības starp pētījuma grupām. Grupu salīdzināšanai izmantots T-tests un izmaiņu salīdzinošā analīze. Papildus veikta ROC (lēmumu pieņemšanas līkņu) analīze, lai novērtētu potenciālo diagnostisko vērtību. Visos statistikas testos nozīmīguma līmenis noteikts $p < 0,05$.

2. Rezultāti

Pētījumā iegūtie rezultāti iedalāmi trijās sadaļās – klīniskie dati, ģenētiskā atrade un metabolie biomarkieri.

2.1. Hereditāras angioedēmas prevalence Latvijā

Pētījuma gaitā bioķīmiski un ģenētiski HAE diagnoze Latvijā tika apstiprināta 12 pacientiem (astoņas sievietes, četri vīrieši). Saskaņā ar Oficiālās statistikas portāla datiem 2025. gada aprīļa mēnesī Latvijā bija 1 862 700 iedzīvotāju (Centrālā statistikas pārvalde, 2025). HAE prevalence Latvijā ir 0,64 uz 100 000 iedzīvotāju.

2.2. Hereditāras angioedēmas tipi

No 12 HAE pacientiem 10 apstiprināts HAE I tips, vienam pacientam HAE II tips un vienam pacientam nC1-INH HAE tips.

2.3. Demogrāfiskie un klīniskie hereditāras angioedēmas pacientu dati

Demogrāfisko un klīnisko datu atspoguļojumu skatīt 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Demogrāfiskie un klīniskie hereditāras angioedēmas pacientu dati

Demogrāfiskie un klīniskie dati (n = 12)	Atrade
Mediānais vecums, gadi (IQR)	40 (IQR)
Dzimums	
Sievietes	8
Vīrieši	4
HAE tips	
HAE I	10
HAE II	1
nC1-INH HAE	1
Mediānais vecums pirmajiem HAE simptomiem, gadi (n = 10)	15
Mediānais vecums diagnozes noteikšanas brīdī, gadi (n = 12)	39
Mediānais laiks kopš pirmajiem simptomiem līdz diagnozei, gadi (n = 10)	24 (9–37)
Pozitīva ģimenes anamnēze	8 (no 12)

HAE – hereditāra angioedēma; IQR – starpkvartiļu izkliede.

2.4. Hereditāras angioedēmas klīniskās ainas un provocējošo faktoru raksturojums

Hereditāras angioedēmas klīniskās ainas un provocējošo faktoru apkopojumu skatīt 2.2. tabulā.

2.2. tabula

Hereditāras angioedēmas klīniskās ainas un provocējošo faktoru raksturojums

Klīniskās pazīmes	Atrade
Uzliesmojumu skaits gadā kopš HAE diagnozes (n = 10)	29
Uzliesmojumu skaits gadā kopš HAE diagnozes (n = 10) grupās	
1–5	2
6–11	3
12–24	0
> 24	5
Uzliesmojumu skaits gadā pēdējo 12 mēnešu laikā (n = 10)	29
HAE pēc uzliesmojumu skaita pēdējo 12 mēnešu laikā (n = 10)	
Asimptomātiska	0
Viegla	2
Vidēja	3
Smaga	5
Slimības dienu skaits	50
Hospitalizāciju skaits	
Kopējais hospitalizēto pacientu skaits	10
Mediānais hospitalizāciju skaits	2
Tūsku lokalizācija	
Lūpas	9
Mēle	7
Abdomināla	7
Elpceļu	7
Uroģenitāla	3
Prodromālie simptomi (n = 9)	
Nogurums	8
Parestēzija/sāpes	8
Sāpes vēderā	7
Slikta dūša	3
<i>Erythema marginatum</i>	2
Provocējošie faktori (n = 8)	
Stress	5
Trauma	3
Ķirurģiskas/dentālas manipulācijas	2
Infekcijas	1
Menstruācijas	1

2.5. Ārstēšana un profilakse

Latvijā pieejamos HAE ārstēšanai izmantotos medikamentus un to efektivitāti skatīt 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Hereditāras angioedēmas uzliesmojumu ārstēšanai lietotie medikamenti un to efektivitāte

Ārstēšana uzliesmojumu gadījumā	Pacienti	Efekts
Bradikinīna B2 receptora-antagonists	10	3
SSP	2	1
Opioīdi	2	1
NPL	2	1
Glikokortikoīdi	8	0
Antihistamīni	9	0

Ārstēšanas efekts vērtēts 4 punktu skalā (bez efekta = 0, vājš efekts = 1, vidējs efekts = 2, augsts efekts = 3); SSP – svaigi saldēta plazma; NPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Latvijā pieejamā HAE profilaktiskā terapija un tās efektivitāte atspoguļota 2.4. tabulā.

2.4. tabula

Hereditāras angioedēmas profilaksei lietotie medikamenti un to efektivitāte

HAE profilakse	Pacienti	Efekts
SSP	2	1
Antifibrinolītiski līdzekļi (traneksāmskābe)	3	2
Novājināti androgēni (danazols)	3	2

Profilakses efekts vērtēts 4 punktu skalā (bez efekta = 0, vājš efekts = 1, vidējs efekts = 2, augsts efekts = 3); SSP – svaigi saldēta plazma; HAE – hereditāra angioedēma.

2.6. Dzīves kvalitāte

Apkopojot AE-QoL anketas rezultātus, dzīves kvalitātes datu atspoguļojumu HAE pacientiem skatīt 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Angioedēmas dzīves kvalitātes datu atspoguļojums

Domēns	Rezultāts %
Bailes/kauns	46,67
Nogurums/garastāvoklis	33,5
Uzturs	32,5
Funkcionēšana	22,5

2.7. Angioedēmas kontrole

Izmantojot validēto AECT anketu, veikta slimības kontroles izvērtēšana pēdējo četru nedēļu un pēdējo trīs mēnešu periodos.

Vērtējot kopējo punktu skaitu katrā laika periodā, secināts, ka AECT kontrole Latvijā gan 4 nedēļu, gan 3 mēnešu periodā ir līdzīga, attiecīgi mediāni 10,1 (diapazonā no 4 līdz 16) un 10 (diapazonā no 5 līdz 15). Kopējais punktu skaits 10 vai vairāk liecina par labi kontrolētu slimību.

2.8. Angioedēmas aktivitāte

Izmantojot validēto AAS anketu, veikta angioedēmas aktivitātes izvērtēšana HAE pacientiem pēdējo 28 dienu periodā. Sešiem HAE pacientiem pēdējo četru nedēļu laikā bijuši slimības uzliesmojumi. Nosakot slimības aktivitāti pēc AAS, šiem sešiem pacientiem tā bijusi zema vai vidēja (diapazonā no 10 līdz 70 punktiem).

2.9. Blakusslimības hereditāras angioedēmas pacientiem

Pārskatu par HAE pacientu blakusslimībām skatīt 2.6. tabulā

2.6. tabula

Blakusslimību atspoguļojums hereditāras angioedēmas pacientiem

Blakusslimības	Pacientu skaits
Trauksme	
Generalizēta trauksme	3
Vidēja trauksme	2
Viegla trauksme	5
Psoriāze	2
Bronhiāla astma	2
Sistēmiskas slimības	1
Arteriāla hipertensija	1
Karpālā kanāla sindroms	1

2.10. Ģenētiskā izmeklēšana

Kopumā ģenētiskā izmeklēšana veikta 38 pacientiem. Visiem pacientiem sākotnēji veikta Sangera sekvencēšana, pārbaudot *SERPING1* gēnu un reģionus *F12*, *ANGPT1* un *PLG* gēnos, kuros līdz šim aprakstīti patogēni varianti saistībā ar HAE. Ja patogēns variants netika identificēts, veikta nākamās paaudzes sekvencēšana: trim pacientiem GS un deviņiem ES.

2.10.1. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas I/II tipa pacientiem

Sākotnēji veikta standarta ģenētiskā izmeklēšana, izmantojot Sangera sekvencēšanu *SERPING1* gēnam 12 pacientiem – astoņiem pacientiem ar klīniskām un laboratoriskām aizdomām par HAE I tipu (samazināts gan C1-INH līmenis, gan C1-INH aktivitāte; pacienti Nr. 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10 un 11) un četriem pacientiem ar klīniskām un laboratoriskām aizdomām par HAE II tipu (C1-INH normāls vai paaugstināts, bet samazināta C1-INH aktivitāte, pacienti Nr. 1, 13, 14 un 15). Identificētie patogēnie varianti atspoguļoti 2.7. tabulā.

Identificētie patogēnie varianti hereditāras angiodēmas I/II tipa pacientiem

Pacients	HAE tips	Identificētais variants HGVS nomenklatūra, dbSNP	Atklāto indivīdu skaits (skaits kopumā*)	Patogenitāte pēc ACMG	Ziņojumi iepriekš*	Pacienta raksturojums		
						Vecums gados	Dzimums	Uzliesmojumu skaits gadā
1.	II	NM_000062.2 (SERPING1):c.1396C>T p.(Arg466Cys), rs28940870	1	Patogēns	ClinVar ID:3947 Aprakstīts literatūrā (Szabó et al., 2022)	63	Sieviete	2
2.	I	NM_000062.2 (SERPING1):c.550G>A p.(Gly184Arg), rs281875170	1	Patogēns	ClinVar ID:79144 Aprakstīts literatūrā (Hashimura et al., 2021)	53	Sieviete	48
3.	I	NM_000062.2 (SERPING1):c.1195C>T p.(Pro399Ser)	1 (2)	Patogēns	Aprakstīts literatūrā (Grombrikova et al., 2023)	55	Sieviete	50
4.						28	Vīrietis	–
5.	I	NM_000062.2 (SERPING1):c.1312del, p.(Val438PhefsTer12)	1(3)	Iespējams patogēns	Jauns variants	34	Sieviete	8
6.						62	Sieviete	10
7.						1	Vīrietis	–
8.	I	NM_000062.2 (SERPING1):c.1249+4A>G, p.?	1 (2)	Iespējams patogēns	Jauns variants	35	Sieviete	60
9.						58	Sieviete	48
10.	I	[GRCh38] chr11:g.57600729_57603011del	1	Patogēns	Jauns variants	32	Vīrietis	2
11.	I	NM_000062.2 (SERPING1):c.1136T>C, p.(Phe379Ser)	1	Iespējams patogēns	Jauns variants	40	Vīrietis	48

HAE – hereditāra angiodēma; HGVS – cilvēka genoma variāciju asociācijas nomenklatūra; ACMG – Amerikas Medicīniskās ģenētikas koledža; * gadījumos, kad ģimenē tika atklāts vairāk nekā viens indivīds ar šo variantu.

Trim HAE I/II pacientiem, kuriem ar Sangera sekvencēšanu netika atklāti patogēni varianti zināmos gēnos, tika veikta GS, lai atklātu retas nekodējošus un strukturālus variantus (pacienti Nr. 10, 13 un 14). Šiem trim pacientiem tika veikta GS, sākotnēji koncentrējoties uz kodējošiem SNV (viena nukleotīda variantiem) un CNV (kopiju skaita variantiem) *SERPING1* gēnā, pēc tam analizējot citus strukturālus variantus un nekodējošos SNV tikai zināmos ar HAE saistītos gēnos. Vienam HAE I tipa pacientam ar *SERPING1* gēna 7. eksona delēciju ģenētiski diagnoze tika apstiprināta tikai ar GS, ko lietoto algoritmu dēļ neizdevās atklāt ar Sangera sekvencēšanu (pacients Nr. 10). 7. eksona delēcija vēlāk tika apstiprināta, veicot MLPA analīzi *SERPING1* gēnam.

Diviem pacientiem (divās ģimenēs) ar HAE I/II pat pēc strukturālo variantu un nekodējošu gēnu daļu analīzes netika konstatēti patogēni gēnu varianti (pacienti Nr. 13 un 14). Tas lika šos pacientus novērot, vērtējot dinamiskā gan klīnisko ainu, gan analīžu rezultātus – specifiskus HAE un atbilstošus citām angioedēmu izraisošām slimībām un stāvokļiem. Pēc diviem gadiem vienam no šiem pacientiem (pacients Nr. 13) seruma olbaltuma elektroforēzē tika konstatēta paraproteīnu klātbūtne. Iepriekš veiktajos seruma olbaltuma elektroforēzes izmeklējumos paraproteīni netika konstatēti. Izmaiņas asins analīzēs norāda uz alternatīvu simptomu etioloģiju, tādēļ mainīta diagnoze – iegūta angioedēma. Pacientam tika noteiktas arī C1q antivielas, kas bija samazinātas, apstiprinot iegūtas angioedēmas diagnozi.

Pacientam Nr. 14 ar aizdomām par HAE II C1 aktivitātes funkcija atkārtotos izmeklējumos normalizējās (C1-INH aktivitāte iepriekš bija samazināta), tādēļ bija nepieciešams pārskatīt diagnozi. Pacientam pašlaik klīniski apstiprināta diagnoze – angioedēma bez zināma iemesla.

Pacientam Nr. 15 ar aizdomām par HAE II diagnozi, kuram ar standarta ģenētiskās izmeklēšanas metodi neizdevās identificēt patogēnu variantu, plašāka ģenētiska izmeklēšana netika veikta. Šim pacientam vēlāk tika atklāta HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) diagnoze, kas šobrīd uzskatāms par vienu no iemesliem mēreni samazinātai C1-INH aktivitātei. Tā kā HIV kā iemesls nav ietverts angioedēmu klasifikatorā un pacientam nav C1-INH deficīta, diagnoze tiek definēta kā angioedēma bez precīzi zināma iemesla. Turklāt pacients pašlaik lieto kombinētu antihipertensīvo terapiju, kuras sastāvā esošie AKEI var būt kā recidivējošas tūskas iemesls vai tās provocējošais faktors.

2.10.2. Ģenētiskā izmeklēšana pacientiem ar nC1-INH HAE

Ģenētiskai izmeklēšanai pētījumā iekļauti arī 24 pacienti, kuriem ir aizdomas par nC1-INH HAE diagnozi, t. i., pacienti ar recidivējošu tūsku, kas nepadodas terapijai ar antihistamīniem un glikokortikoīdiem, abdominālu tūsku un/vai pozitīvu ģimenes anamnēzi.

Visiem pacientiem sākotnēji veikta Sangera sekvencēšana *F12*, *ANGPT1*, *PLG* gēnu reģioniem, kuros aprakstīti patogēni varianti (pacienti Nr. 12; 16–38), un astoņiem pacientiem (pacienti Nr. 31–38) arī ES, koncentrējoties uz kodējošo SNV un CNV analīzi aprakstītajos nC1-INH HAE (kandidāta) gēnos (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* un *HS3ST6* gēnos). Pacientiem, kuriem noteikts alternatīvs simptomu cēlonis AE-MC, turpmāka ģenētiskā izmeklēšana netika veikta (pacienti Nr. 16–30). Vienam pacientam (pacients Nr. 12) ar Sangera sekvencēšanu atklāts patogēns variants *PLG* gēnā, apstiprinot nC1-INH HAE diagnozi. Tika identificēts variants NM_000301.5(PLG):c.988A>G p.(Lys330Glu), kas ir reģistrēts datubāzē *ClinVar* (RCV001507288.7) un aprakstīts iepriekš (Bork, Wulff et al., 2020). Variants tika identificēts sievietei, kurai ir 40 gadi un konstatēti līdz 10 uzliesmojumiem gadā. Pārējiem pacientiem pēc standarta un paplašinātas ģenētiskās izmeklēšanas interesējošajos gēnos netika atklāti (ticami) patogēni vai reti neskaidras nozīmes varianti. Pēc šīm ģenētiskajām analīzēm visiem pacientiem tika veikts visaptverošs slimības klīnisko izpausmju atkārtots novērtējums, kā rezultātā tika pārskatīta viņu diagnoze, uzmanību pievēršot arī recidivējošām angioedēmām ģimenes anamnēzē. Angioedēmas iemesla pārvērtēšanas gaitā pēc negatīvā ģenētiskās izmeklēšanas rezultāta pacientiem tika diagnosticēta iegūta angioedēma (AAE-C1INH), tuklo šūnu mediēta angioedēma (AE-MC), medikamentu inducēta angioedēma (AE-DI) vai angioedēma bez zināma iemesla (AE-UNK). Precīzāks pacientu diagnožu pārskats pēc negatīvas ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem atspoguļots 2.8. tabulā.

2.8. tabula

Diagnožu pārskats pacientiem ar negatīvu ģenētiskās izmeklēšanas rezultātu

Pacients	Sākotnējā diagnoze	Ģenētiskā izmeklēšana			Galējā diagnoze
		Sangera sekvencēšana	GS	ES	
13.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AAE-C1INH
14.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AE-UNK
15.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AE-ACEI/AE-UNK
16.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
17.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
18.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
19.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
20.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
21.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
22.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
23.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
24.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC

Pacients	Sākotnējā diagnoze	Ģenētiskā izmeklēšana			Galējā diagnoze
		Sangera sekvencēšana	GS	ES	
25.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
26.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
27.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
28.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
29.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
30.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
31.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
32.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
33.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
34.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
35.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
36.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
37.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
38.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK

HAE II – hereditāras angioedēmas 2. tips; nC1-INH HAE – hereditāra angioedēma ar neizmainītu C1 inhibitoru; AAE-C1INH – iegūta angioedēma; AE-UNK – angioedēma bez zināma iemesla; AE-MC – tuklo šūnu mediēta angioedēma; AE-ACEI – angiotenzīna konvertējoša enzīma inhibitoru izraisīta angioedēma; GS – genoma sekvencēšana; ES – eksoma sekvencēšana.

2.10.3. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas pacientu radniekiem

Ģenētiski izmeklēti tika arī divi HAE pacientu pirmās pakāpes radnieki. Ģenētiskā analīze atklāja patogēnu variantu *SERPING1* gēnā (pacienti Nr. 4 un 7), molekulāri apstiprinot līdz šim asimptomātisku HAE I diagnozi. Viens no radniekiem (pacients Nr. 7) ir bērns.

2.10.4. Patogēno variantu saistība ar slimības gaitu

Tā kā tika analizēta un aprakstīta skaitliski neliela HAE pacientu grupa, netika novērotas atšķirības starp klīniskajiem simptomiem, tūsku lokalizāciju, slimības smaguma pakāpi, uzliesmojumu intensitāti, tūsku reaģēšanu uz terapiju, prodromāliem simptomiem, provocējošiem faktoriem un starp ģenētisko atradi.

2.11. Metaboloma analīzes rezultāti

Pētījumā tika veikta mērķēta kvantitatīva metabolītu analīze, izmantojot LC-MS metodi.

No 52 mērķtiecīgi analizētiem metabolītiem 33 metabolīti, ieskaitot aminoskābes, acilkarnitīnus un biogēnos amīnus, tika noteikti un kvantificēti visos paraugos. Būtiskas atšķirības starp analizējamām grupām (HAE pacienti, pacienti ar idiopātisku angioedēmu jeb angioedēmu bez zināma iemesla un veseli indivīdi) netika konstatētas, norādot, ka katras grupas kopējie metabolītu profili bija līdzīgi.

Analizējot metaboloma pētījumā iekļauto indivīdu fenotipiskās pazīmes (dzimums, vecums, KMI) un angioedēmas gaitas īpatnības (tūsku lokalizāciju un uzliesmojumu intensitāti), netika konstatētas būtiskas korelācijas starp noteikto metabolītu līmeņiem un fenotipiskajām pazīmēm vai slimības gaitu. Fenotipisko pazīmju analīzē izmantotos datus skatīt 2.9. tabulā. Korelāciju karti skatīt 2.1. attēlā.

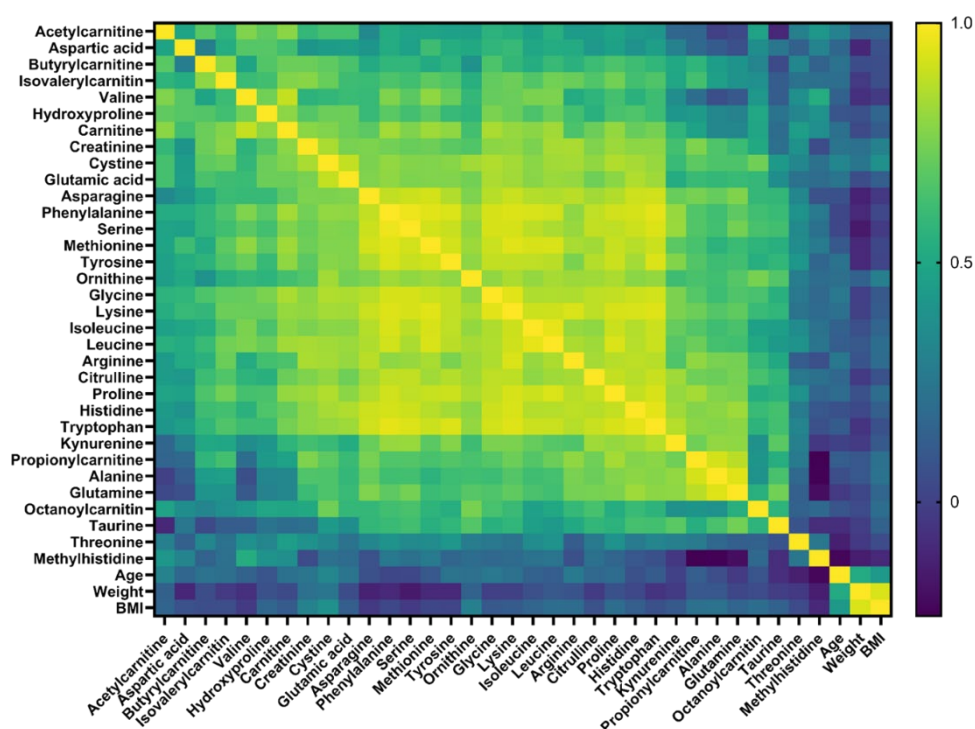
2.9. tabula

Metaboloma pētījumā iekļauto indivīdu raksturojums

	HAE	Idiopātiska AE	Veseli indivīdi
n	10	15	20
Sievietes	9	14	20
Vīrieši	1	1	0
Mediānais vecums g (IQR)	55 (35–62)	49 (34–56)	47 (23–67)
Mediānais KMI kg/cm^2 (IQR)	26 (26–32)	26 (24–29)	26 (18–36)
Ādas tūska	10	15	0
Abdominālā tūska	8	0	0
Elpceļu tūska	8	0	0
Tūska epizožu skaits gadā (IQR)	7 (2–39)	9 (2–13)	0

Datiem norādīts mediānais skaits un IQR.

HAE – hereditāra angioedēma; AE – angioedēma; KMI – ķermeņa masas indekss; IQR – starpkvartīļu indekss.

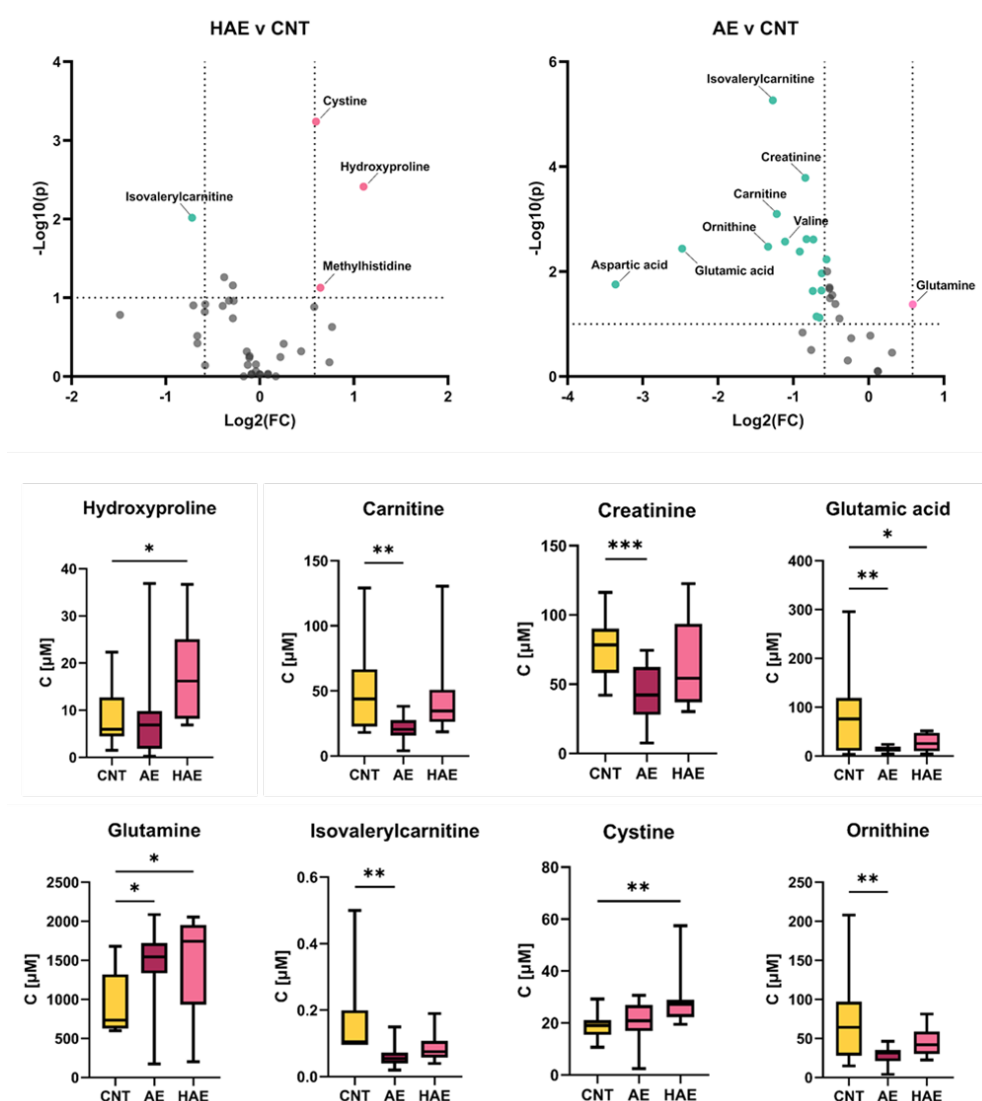


2.1. attēls. **Metabolītu un fenotipisko īpašību korelāciju karte**

33 noteikto metabolītu un fenotipisko īpašību (vecums, svars, BMI – ķermeņa masas indekss) savstarpējā korelācija visiem metaboloma pētījumā iekļautajiem indivīdiem, ieskaitot kontroles grupas dalībniekus. Analīzē netika konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas

Izvērtējot atsevišķu metabolītu koncentrācijas dažādās pētījuma grupās, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp HAE un idiopātiskas angioedēmas pacientiem, kā arī veselo indivīdu kontroles grupu. Būtiskākās atšķirības tika novērotas cistīna, izovalerilkarnitīna un

hidroksiprolīna līmeņos. Pētījumā konstatēts statistiski nozīmīgs cistīna līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas liecina par šī metabolīta nozīmi HAE patoģenēzē. Tāpat konstatēts statistiski nozīmīgs izovalerilkarnitīna (C5) līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu, kas apstiprina C5 potenciālo nozīmi kā HAE biomarķieri. Analizējot HAE pacientu asins plazmas paraugus, konstatēts statistiski nozīmīgs hidroksiprolīna līmeņa paaugstinājums ($p < 0,05$) salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu. Pētījumā konstatēts būtiski paaugstināts asparagīnskābes līmenis ($p < 0,01$) HAE pacientiem salīdzinājumā ar idiopātiskās angioedēmas pacientiem, kas norāda uz tās potenciālu kā diferenciāldiagnostisku biomarķieri. Metabolītu līmeņu atšķirības starp grupām skatīt 2.2. attēlā.

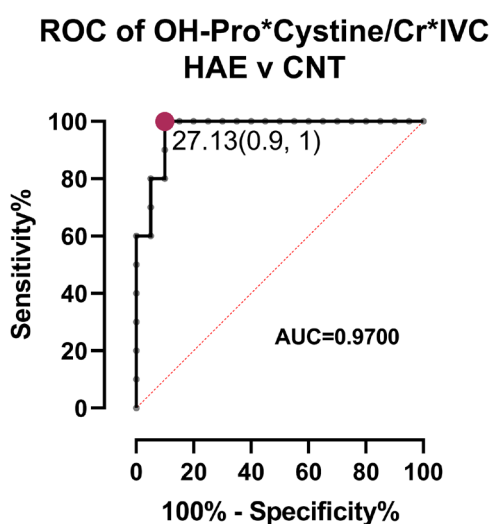


2.2. attēls. Metabolītu (hidroksiprolīna, karnitīna, kreatinīna, glutamīnskābes, glutamīna, izovalerilkarnitīna, cistīna, ornitīna) līmeņu atšķirības dažādās pētījuma grupās

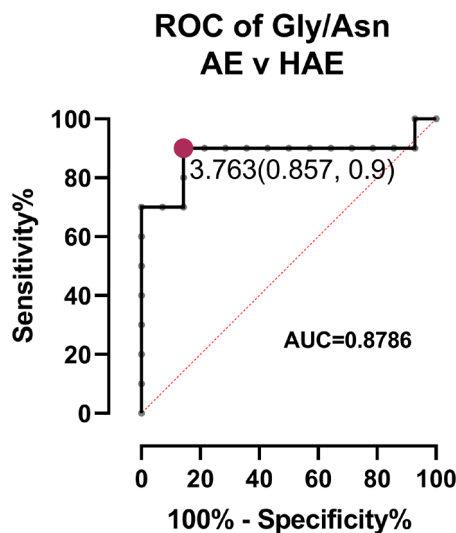
CNT – kontroles grupa; AE – idiopātiska angioedēma; HAE – hereditāra angioedēma

Lai objektīvi novērtētu atsevišķu metabolītu diagnostisko vērtību, tika veikta ROC līkņu analīze. Statistiskā analīze atklāja, ka metabolītu kombināciju izmantošana nodrošina ievērojami augstāku diagnostisko precizitāti ($p < 0,01$) salīdzinājumā ar atsevišķu biomarkieru noteikšanu. No 11 pētītajiem metabolītiem, kuru AUC (laukums zem līknes) vērtības pārsniedza 0,7, īpaši izceļamas divas specifiskas metabolītu kombinācijas. Pirmajā nozīmīgajā kombinācijā (hidroksiprolīns \times cistīns) / (kreatinīns \times izovalerilkarnitīns) ar robežvērtību $> 27,13$ uzrādīja augstu diagnostisko precizitāti ar 100 % jutību un 90 % specifiskumu. Otrajā nozīmīgajā kombinācijā glicīna un asparagīna attiecībai (Gly/Asn) $> 3,763$ tika konstatēta 90 % jutība un 85,7 % specifiskums HAE diferencēšanai no idiopātiskās angioedēmas. Jāatzīmē, ka konstatētās metabolītu līmeņu atšķirības nav saistītas ar pacientu vecumu. ROC analīzi ar metabolītu kombinācijām skatīt 2.3. attēlā.

a



b



2.3. attēls. Biomarkieru ROC analīze, nosakot metabolītu savstarpējās kombinācijas

CNT – kontroles grupa; AE – idiopātiska angioedēma; HAE – hereditāra angioedēma;
 OH-Pro*Cystine/Cr*IVC – hidroksiprolīns \times cistīns/kreatinīns \times izovalerilkarnitīns;
 Gly/Asn – glicīns/asparagīns; ROC – lēmumu pieņemšanas līkne;
 AUC – laukums zem līknes

3. Diskusija

Promocijas darbs veltīts HAE klīniskās daudzveidības izpētei, ģenētisko iemeslu izpētei un potenciāli jaunu metabolo biomarkieru identifikēšanai.

3.1. Hereditāras angioedēmas prevalence un klīniskā daudzveidība

Pēc nacionālā pētījuma datiem, Latvijā ir diagnosticēti 12 HAE pacienti, kas ar iedzīvotāju skaitu 1 862 700 veido prevalenci 0,64 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Salīdzinot ar vidējo izplatību pasaulē, kas ir 1 no 50 000 iedzīvotāju jeb 2,0 gadījumi uz 100 000, Latvijā būtu sagaidāmi aptuveni 37 pacienti ar HAE diagnozi. Šī atšķirība liecina par to, ka faktiskā prevalence Latvijā ir zemāka, nekā norādīts literatūrā vai salīdzinājumā ar citiem Eiropas valstu pētījumiem.

Zemāka HAE prevalence Latvijā salīdzinājumā ar citām attīstītajām valstīm skaidrojama ar nepietiekamu slimības atpazīstamību un diagnostikas trūkumiem.

Pētījuma laikā secināts, ka no zināmajiem Latvijas HAE pacientiem astoņas ir sievietes, bet četri ir vīrieši. Tāpat tika secināts, ka sievietēm ir biežāki slimības uzliesmojumi un vairāk slimības dienu gadā, kas sakrīt arī ar citu pētījumu datiem (Aygören-Pürsün et al., 2018; Kyrle & Eichinger, 2024; Nordenfelt et al., 2016). HAE pacientu dzimumu proporcionālās atšķirības varētu skaidrot ar vairākiem faktoriem un to kombinācijām, piemēram, sieviešu hormonālie faktori, īpaši estrogēna līmenis, var pastiprināt HAE simptomus, izraisot biežākus un smagākus HAE uzliesmojumus nekā vīriešiem.

No visiem pacientiem HAE I tips diagnosticēts desmit pacientiem, kas atbilst 83,3 % no C1-INH HAE. HAE II tips diagnosticēts vienam pacientam, kas atbilst 16,7 % no C1-INH HAE, kas lielā mērā sakrīt ar literatūras datiem (attiecīgi 85 % pret 15 %) (Aygören-Pürsün et al., 2018; Cicardi et al., 2014; Lumry & Settipane, 2020; Proper et al., 2020).

Lai gan HAE ir autosomāli dominanta slimība, aptuveni 20–25 % novērojami *de novo* gadījumi (Batlle-Masó et al., 2025). Pētījumā tika identificēti pacienti no astoņām savstarpēji nesaistītām ģimenēm, kopumā no viena līdz trim indivīdiem katrā ģimenē. Pozitīvai ģimenes anamnēzei ir būtiska nozīme HAE diagnostikā. Lielākajai daļai pacientu tika veikta HAE skrīninga izmeklēšana pirmās pakāpes radniekiem, nosakot C4 līmeni, C1-INH līmeni un aktivitāti. Diviem radniekiem veikta arī kaskādes ģenētiskā testēšana. Pateicoties skrīninga izmeklēšanai, HAE tika atklāta HAE pacientes dēlam, kuram HAE simptomi dzīves laikā līdz viņa 28 gadu vecumam nav bijuši. Tāpat tika atklāta HAE bērnam ļoti agrīnā vecumā. HAE skrīninga izmeklēšana ir ārkārtīgi nozīmīga, samazinot neatliekamu, dzīvībai bīstamu uzliesmojumu risku. HAE skrīnings ir būtisks ne tikai simptomātiskiem indivīdiem, bet arī asimptomātiskiem HAE pacientu pirmās pakāpes radniekiem, jo savlaicīga slimības atklāšana

ļauj nepieciešamības gadījumā uzsākt profilaktisko terapiju un pacientam nodrošināties ar vajadzīgo informāciju un medikamentiem uzliesmojuma gadījumā. HAE radnieku izmeklēšanai izmanto ne tikai bioķīmisko (komplementa C4, C1-INH līmeņa un funkcijas noteikšana), bet arī ģenētisko izmeklēšanu zināmos HAE gēnos – kaskādes ģenētisko testēšanu (Bocquet et al., 2025; Lyons et al., 2023). Ģenētiskā izmeklēšana spēj ne tikai apstiprināt patogēnus variantus *SERPING1* gēnā, bet arī identificēt patogēnus ģenētiskos variantus nC1-INH HAE gadījumā (Bork, Machnig et al., 2020; Dias de Castro et al., 2024). Tādā gadījumā ģenētiskā izmeklēšana ir vienīgais diagnozes noteikšanas veids.

Latvijā diemžēl ir zema HAE skrīninga aktivitāte pacientiem ar neskaidrām angioedēmām. Īpaši zema tā bijusi līdz 2021. gadam, jādodomā, C1-INH līmeņa un aktivitātes ierobežotās noteikšanas dēļ. Lai uzlabotu skrīninga aktivitāti, ieteicamas izglītības kampaņas, informējot veselības aprūpes speciālistus un sabiedrību par HAE pazīmēm, simptomiem un diagnostikas metodēm. Vēlams uzlabot piekļuvi C1-INH līmeņa un aktivitātes noteikšanai pacientiem no reģionālām pilsētām, uzlabot piekļuvi ģenētiskai izmeklēšanai, īpaši ģimenēm ar HAE anamnēzi. Tāpat Latvijā un citviet pasaulē HAE skrīninga izmeklēšanu uzlabotu jaunu, lētāku, precīzāku un viegli ikdienas klīniskajā praksē lietojamu laboratoro biomarķieru ieviešana. Skrīningu iespējams uzlabot arī, izveidojot un ieviešot viegli saprotamus standartizētus vienotus skrīninga un diagnostikas protokolus, algoritmus, tajos uzsverot galvenās pazīmes un simptomus, kas rada aizdomas par HAE, un ieviest rutīnas skrīninga testus HAE pacientu pirmās pakāpes radniekiem, kā rekomendēts vadlīnijās. Šie pasākumi var palīdzēt agrīni identificēt un efektīvāk pārvaldīt HAE Latvijā. Zemās skrīninga aktivitātes dēļ iespējams, ka daļa HAE pacientu nav identificēti, īpaši asimptomātiski pacienti vai pacienti ar viegliem un reti slimības uzliesmojumiem.

Mediānais vecums pirmajiem HAE simptomiem Latvijā ir 15 gadi. Vienam no pacientiem pirmais HAE uzliesmojums bijis 43 gadu vecumā ar 10 uzliesmojumiem gadā, t. sk. elpceļu tūsku un hospitalizāciju 15 reizes dzīves laikā. Lai gan HAE ir iedzimta slimība un biežāk pirmie tās simptomi izpaužas jau bērnībā vai pusaudža gados, ir daļa pacientu, kuriem pirmie uzliesmojumi vērojami vēlākā dzīves posmā. Un slimības novēlotais sākums nebūt neliecina par to, ka slimība būs viegla un uzliesmojumi būs reti. Tas uzsver to, ka šī diagnoze nav izslēdzama arī pacientiem, kuriem pirmās izpausmes bijušas krietni vēlāk nekā bērnībā.

Mediānais vecums pirmajiem HAE simptomiem (15 gadi, n = 10) un mediānais vecums HAE diagnozes noteikšanas brīdī (39 gadi, n = 12) analizēts arī ar mērķi noteikt laiku, ko simptomātiski HAE pacienti pavadījuši bez precīzas diagnozes. Mediānais diagnozes noteikšanas laiks Latvijā bija 24 gadi (n = 10). Andrea Zaničelli (*Andrea Zanichelli*) u. c., apkopojot 11 valstu HAE datus (Austrija, Brazīlija, Čehija, Dānija, Francija, Vācija, Grieķija,

Izraēla, Itālija, Spānija un Apvienotā Karaliste), secinājuši, ka mediānais HAE diagnozes noteikšanas laiks kopš pirmajiem simptomiem bijis 2,6 gadi (no 0,13 līdz 17,3 gadiem) (Zanichelli et al., 2013). Amerikas Savienotajās Valstīs laiks no pirmajiem simptomiem līdz diagnozes noteikšanai vidēji ir 8–10 gadi (Wilkerson & Moellman, 2022; Zanichelli et al., 2018). Vecums, kad noteikta HAE, un laiks kopš pirmajiem simptomiem un diagnozes precizēšanu Latvijā norāda uz būtiski novēlotu diagnozes noteikšanu. Iemesli novēlotai HAE diagnozei Latvijā var būt pieminētais slimības retums, kā rezultātā speciālisti var būt nepietiekami informēti par tās simptomiem un diagnostikas metodēm. Tāpat HAE nespecifiskie simptomi, piemēram, tūska, sāpes vēderā, elpošanas grūtības, var līdzināties un imitēt citas biežāk sastopamas slimības, piemēram, alerģiskas reakcijas, apendicītu, kuņģa-zarnu trakta traucējumus. HAE simptomu variabilitāte gan uzliesmojumu biežumā, gan smaguma pakāpē, gan lokalizācijā apgrūtina diagnozes atpazīšanu un noteikšanu. Salīdzinoši vēlāis diagnozes noteikšanas vecums un ilgais laiks, ko HAE pacienti Latvijā pavada bez precīzas diagnozes, būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti un kopējo veselības stāvokli.

Vērtējot uzliesmojumu biežumu gadā kopš pirmajiem HAE simptomiem, tādējādi nosakot slimības smaguma pakāpi, secināms, ka Latvijā HAE izpausmes pacientiem ir ļoti dažādas, tomēr pacientu ar >24 uzliesmojumiem gadā ir vairāk nekā pacientu ar 1–5 uzliesmojumiem gadā. Kohortā ar 242 HAE pacientiem no Francijas, Lielbritānijas, Spānijas, Kanādas, Austrālijas, Šveices, Vācijas un Austrijas secināts, ka 31,8 % pieredz >24 uzliesmojumus gadā (Mendivil et al., 2021). Šī situācija norāda uz nepieciešamību pēc individuāli pielāgotas terapijas stratēģijas, lai efektīvāk pārvaldītu slimību dažādiem pacientiem. Pacientiem ar biežiem slimības uzliesmojumiem būtu piemērota ilgtermiņa profilaktiska terapija. Latvijā diemžēl nav pieejams plazmas derivētais C1-INH, kas vadlīnijās rekomendēts kā pirmās līnijas ilgtermiņa profilakses līdzeklis. Latvijā ilgtermiņa profilaksei pieejami vienīgi novājināti androgēni (danazols) un antifibrinolītiski līdzekļi (traneksāmskābe), kas var tikt izmantoti kā alternatīva (Maurer et al., 2022).

Vērtējot uzliesmojumu skaitu gadā pēdējo 12 mēnešu laikā, HAE iedalīta kā viegla, vidēja un smaga. Viegla – ja pacientam bijuši 1–3 uzliesmojumi pēdējo 12 mēnešu laikā; vidēja – 4–11 uzliesmojumi; smaga – 12 un vairāk uzliesmojumu pēdējo 12 mēnešu laikā. Slimība apzīmēta kā asimptomātiska, ja pēdējo 12 mēnešu laikā uzliesmojumi nav bijuši. Lielākajai daļai Latvijas pacientu HAE intensitāte pēc uzliesmojumu skaita ir vidēja un smaga, attiecīgi trim un pieciem no 10 pacientiem. Tas norāda uz to, ka HAE ir nozīmīga problēma Latvijas pacientiem, uz nepietiekamu terapijas efektivitāti, nepietiekamu piekļuvi pie jaunākajām un efektīvākajām ārstēšanas un profilakses metodēm. Vācijas pētījumā secināts, ka smaga HAE bijusi aptuveni 20 % pacientu, Japānā – 27,1 %, pārējā daļa pacientu pieredz retus

uzliesmojumus, attiecīgi vairumam slimības gaita ir viegla vai vidēji smaga (Magerl et al., 2023; Yamamoto et al., 2023).

HAE pacientiem pēdējo 12 mēnešu laikā mediāni bijušas 50 slimības dienas, kas liecina par augstu slimības aktivitāti un ievērojamu slimības smagumu. Lielu slimības dienu skaitu var radīt bieži uzliesmojumi vai smaga slimības gaita, kas līdz ar katru uzliesmojumu rada ilgāku atlabšanas laiku. Vācijas HAE pacienti gadā pavada aptuveni 8–28 dienas ar slimības simptomiem (Magerl et al., 2023). Liels slimības dienu skaits gadā Latvijas pacientiem liecina par nepietiekamu pašreizējās ārstēšanas efektivitāti. Tas var būt saistīts ar nepietiekamu profilaktisko terapiju vai neefektīvu uzliesmojumu kupēšanu.

Visi 10 simptomātiskie HAE pacienti dzīves laikā tikuši hospitalizēti. Kaut arī mediānais hospitalizāciju skaits ir neliels, diapazons svārstās no vienas līdz pat 20 reizēm. HAE variabilitātes dēļ laika gaitā izvērtēts tieši kopējais hospitalizāciju skaits dzīves laikā, nevis vidējais to skaits gadā. Salīdzinoši Brazīlijas pētījumā, kurā piedalījās 799 HAE pacientu, secināts, ka 50,6 % pacientu dzīves laikā vismaz vienu reizi bija nepieciešama ar HAE saistīta hospitalizācija, no kuriem 69 % bija 1–2 hospitalizācijas, 16 % – 3–6 un 15 % – 7 vai vairāk hospitalizāciju (Ritter et al., 2024). Hospitalizāciju skaits dzīves laikā HAE pacientiem var atšķirties atkarībā no slimības smaguma, pieejamās ārstēšanas un individuālās slimības kontroles. Liels hospitalizāciju skaits var liecināt par biežiem un smagiem slimības uzliesmojumiem, nepietiekamu ambulatoru slimības kontroli un profilaksi, ierobežotu piekļuvi efektīviem ārstēšanas un profilakses līdzekļiem. Biežas un atkārtotas hospitalizācijas rada ietekmi ne tikai uz pacientu un viņa dzīves kvalitāti, bet arī uz veselības sistēmas ekonomiku kopumā, kas sakrīt ar Entonija Dž. Kastaldo (*Antony J. Castaldo*) u. c. veiktā pētījuma secinājumiem (Castaldo et al., 2021). Lai mazinātu hospitalizāciju skaitu, nepieciešams uzlabot slimības kontroli ambulatori, uzlabot pieeju efektīvām ārstēšanas un profilakses iespējām.

Ādas, lūpu un mēles tūska HAE pacientus Latvijā skārusi visbiežāk. Lielākajai daļai pacientu bijusi arī abdomināla un elpceļu tūska. Visretāk pacienti sūdzējušies par uroģenitālu tūsku. Analizējot tūsku lokalizāciju, tā sakrīt arī ar citu pētījumu un literatūras datiem (Alonso et al., 2020; Azmy et al., 2020; Nordenfelt et al., 2016).

Astoņiem pacientiem pirms tūskas attīstības konstatēti prodromālie simptomi. Visbiežāk novērots nogurums, parestēzija/sāpes, sāpes vēderā un slikta dūša, retāk *erythema marginatum*. Pēc citvalstu pētījumu datiem, prodromālos simptomus pieredzējuši no 68 līdz 82,5 % HAE pacientu un, tāpat kā mūsu pētījumā, visbiežāk jutuši nogurumu, fiziskās sajūtas pietūkumā vietā, abdominālos simptomus un tipiskos izsitumus *erythema marginatum* (Leibovich-Nassi & Reshef, 2021; Magerl et al., 2014; Nordenfelt et al., 2016; Reshef et al., 2013).

Tika izvērtēts HAE uzliesmojumu terapijas efekts, lai demonstrētu specifisko zāļu ievērojami augstāko efektivitāti salīdzinājumā ar alternatīvajiem līdzekļiem. Savukārt profilakses efektivitāte bija zema, jo nav pieejami vadlīnijās rekomendētie specifiskie profilaktiskie medikamenti un jāpaļaujas uz alternatīviem terapeitiskiem līdzekļiem ar ierobežotu iedarbību (Maurer et al., 2022). Salīdzināt iegūtos datus ar citu valstu pētījumiem ir apgrūtināši, jo katrā valstī pieejamo medikamentu klāsts ir atšķirīgs.

Apkopojot AE-QoL anketas rezultātus, tie parāda, ka tādi emocionālie traucējumi kā bailes par slimības uzliesmojumiem, savu veselību un kauns iziet sabiedrībā uzliesmojuma laikā ir galvenais dzīves kvalitātes aspekts, ko ietekmē angioedēma šajā pētījumā. Salīdzinājumā ar citiem domēniem bailes/kauns bija visizteiktāk skartais domēns, kam cieši sekoja nogurums/garastāvoklis un uzturs. Funkcionēšana salīdzinoši tika skarta vismazāk. HAE būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti, un pētījumi dažādās valstīs sniedz ieskatu par to, kuri domēni tiek skarti visvairāk. Piemēram, daudzvalstu pētījumā, kurā bija iesaistītas tādas valstis kā Austrālija, Austrija, Kanāda, Francija, Vācija, Spānija, Šveice, Lielbritānija, vislielākā ietekme uz HAE pacientiem bija baiļu/kauna un noguruma/garastāvokļa domēnos. Bailes/kauns uzrādīja vidējo rezultātu 54,68 %, nogurums/garastāvoklis 46,24 %, funkcionēšana – 42,46 %. Savukārt vismazāk skartais domēns bija uzturs ar rezultātu 36,16 % (Kulthanan et al., 2019; Mendivil et al., 2021; Vanya et al., 2023). Šie atklājumi saskan ar citiem starptautiskiem pētījumiem, kuros bieži tiek ziņots par augstu trauksmes, baiļu un sociālās mijiedarbības traucējumu līmeni pacientiem ar HAE. Šādas ietekmes bieži tiek uzskatītas par nozīmīgākām nekā fiziskās labsajūtas ierobežojumi, uzsverot slimības ievērojamo emocionālo un sociālo slogu (Kulthanan et al., 2019; Vanya et al., 2023). Līdzīgi dati no pētījuma Eiropā atklāja, ka emocionālie traucējumi bija starp visvairāk skartajiem (Mendivil et al., 2021; Vanya et al., 2023). Tas uzsver nepieciešamību pēc mērķtiecīgām darbībām, lai risinātu šīs konkrētās ietekmes jomas HAE pacientiem, informētu HAE pacientus par starptautiskām atbalsta organizācijām, kas palīdz HAE pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanā visā pasaulē, nodrošinot nepieciešamo atbalstu un resursus.

Izvērtējot AECT kontroles testu rezultātus, jāsecina, ka HAE kontrole kopumā Latvijā ir laba. Par to liecina vidējais AECT punktu skaits. Tomēr, izvērtējot atsevišķi katru HAE pacientu, daļai slimības kontrole ir slikta un tā nopietni ietekmē šo pacientu dzīves kvalitāti. Tāpēc AECT testa lietderība vairāk vērtējama kā pozitīva individuālai slimības gaitas un tās kontroles izvērtēšanai laika gaitā, nevis kopējās slimības kontroles atainošanai valstī. Diemžēl konkrēti vidēji AECT rezultāti, kas ļautu veikt tiešu salīdzinājumu starp Latviju un citām valstīm, šobrīd nav plaši pieejami zinātniskajā literatūrā. Lai iegūtu šādu salīdzinājumu, būtu nepieciešams veikt specifiskus pētījumus ar līdzīgiem kritērijiem un metodoloģiju dažādās valstīs.

Izvērtējot AAS 28 rezultātus, jāsecina, ka angioedēmas aktivitāte HAE pacientiem Latvijā bijusi vidēja vai zema. AAS 28 rezultāti dažādās valstīs var atšķirties atkarībā no pētāmajām grupām, ģeogrāfiskajiem faktoriem un pieejamās ārstēšanas, pētījuma dizaina un metodēm. Diemžēl specifiski šo anketu rezultāti, kas būtu salīdzināti starp dažādām valstīm, nav plaši pieejami zinātniskajā literatūrā.

AE-QoL, AECT un AAS anketu validēšana un iekļaušana pētījumā sākotnēji bijusi ar mērķi objektivizēt HAE smagumu, kontroli un aktivitāti, lai izvērtētu metabolītu atšķirības dažādās pacientu kategorijās. Nelielā kopējā pētāmo pacientu skaita un to nevienmērīgā sadalījuma grupās dēļ tas netika analizēts. Tomēr šo anketu analīze HAE klīniskās izpētes sadaļā iekļauta ar mērķi demonstrēt, cik dažādos veidos iespējams spriest par HAE slimības smaguma pakāpi, kas atkarīga ne tikai no uzliesmojumu biežuma, bet arī tūsku lokalizācijas, ilguma un ietekmes uz pacienta dzīves kvalitāti ne tikai fiziskā, bet arī emocionālā aspektā. HAE ir mainīga slimība ar iespējami biežiem un smagiem uzliesmojumiem un dažāda ilguma remisijas posmiem. Tāpat anketu kā standartizēta angioedēmu uzraudzības rīka ieviešana Latvijā uzskatāma par pozitīvu iegudījumu dažādu speciālistu, tostarp alergologu, imunologu, dermatologu, ikdienas klīniskajā praksē, kā arī pētniecībā.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka simptomātiskajiem HAE pacientiem raksturīgs ievērojams blakusslimību slogs, kas atspoguļo šīs slimības sistēmisko ietekmi uz organismu. Pētījumā izvēlētais blakusslimību spektrs (kardiovaskulārās, psihoemocionālās, dermatoloģiskās, respiratorās un sistēmiskās patoloģijas) pamatots ar vairākiem būtiskiem aspektiem, kas atspoguļo gan pašas HAE patoģenētiskās īpašības, gan arī aktuālos zinātniskos atklājumus par HAE saistītajām blakusslimībām. Pētījumā konstatētā augstā psihoemocionālo traucējumu sastopamība – ģeneralizēta trauksme trim pacientiem, vidēja trauksme diviem pacientiem un viegla trauksme pieciem pacientiem – skaidri parāda, ka HAE radītie hroniskie simptomi un neparedzamās tūskas epizodes būtiski ietekmē pacientu psihisko labsajūtu. Šie dati atbilst starptautiskajos pētījumos konstatētajām tendencēm, kas uzsver nepieciešamību pēc regulāras psihiskās veselības uzraudzības. Dermatoloģisko patoloģiju, it īpaši psoriāzes, sastopamība diviem pacientiem varētu norādīt uz kopīgiem imūnpatoloģiskiem mehānismiem. Līdzīgi bronhiālās astmas gadījumi diviem pacientiem liek apsvērt iespējamo saistību starp HAE un elpceļu hiperreaktivitāti. Vielmaiņas un gremošanas traucējumi, kas konstatēti vienam pacientam, kā arī retāk novērotās kardiovaskulārās un neiroloģiskās patoloģijas (katra vienam pacientam) varētu būt saistītas gan ar pašu HAE, gan ar tās ārstēšanai izmantotajām medikamentozajām terapijām. Šie rezultāti kopumā uzsver, ka HAE nav tikai recidivējošas angioedēmas, bet gan sistēmisks stāvoklis, kas prasa vispusīgu blakusslimību monitorēšanu un individuālu ārstēšanas pieeju. Turpmākos pētījumos būtu vēlams iekļaut lielāku pacientu skaitu,

lai precīzāk novērtētu konkrēto blakusslimību sastopamību un to saistību ar HAE klīnisko gaitu un terapijas efektivitāti.

3.2. Hereditāras angioedēmas ģenētisko iemeslu izpēte

Lai gan patogēni varianti *SERPING1* ir vienīgais zināmais iemesls I un II HAE tipu attīstībā, aptuveni 15 % simptomātisku HAE pacientu ar samazinātu C1-INH līmeni un/vai aktivitāti pat pēc rūpīgas ģenētiskas izmeklēšanas (ieskaitot visa *SERPING1* gēna kodējošo un nekodējošo daļu sekvencēšanu un kopiju skaita izmaiņu analīzi) patogēnus variantus neizdodas atrast (Bork, Machnig, et al., 2020; Lyons et al., 2023; Santacroce et al., 2021). Jāpiebilst, ka minētajās publikācijās netika minēts, vai visiem pacientiem ar negatīvu rezultātu tika pārvērtēta klīniskā diagnoze. Ņemot vērā specifisku ar C1-INH saistītu fenotipu, uzskatījām, ka intragēniski un ekstragēniski nekodējoši punktveida un strukturāli varianti *SERPING1* gēnā, kurus nav iespējams atklāt ar Sangera sekvencēšanu, ir I un II tipa HAE iemesls pacientiem ar negatīvu ģenētisku atradi un tos iespējams atklāt ar GS.

No 38 pacientiem ar aizdomām par HAE, kuriem veikta dažāda līmeņa ģenētiskā izmeklēšana, patogēni varianti HAE gēnos atklāti 12 pacientiem. 11 gadījumos patogēni varianti atklāti, veicot Sangera sekvencēšanu zināmos HAE gēnos. Līdzīgi kā citos ziņojumos, patogēnie varianti galvenokārt lokalizēti 7. un 8. eksonā (Jiang et al., 2025; Ren et al., 2023). Lai apstiprinātu izvirzīto hipotēzi, trim pacientiem ar aizdomām par HAE I/II tipu un negatīvu Sangera sekvencēšanas rezultātu veicām GS. Vienam pacientam bija pozitīva ģenētiskā atrade ar 7. eksona delēciju (pacients Nr. 10), kuru būtu iespējams atklāt, lietojot MLPA analīzi. Diviem pacientiem netika identificēti patogēni varianti arī ar GS, kas lika pārskatīt klīnisko diagnozi, apstiprinot, ka viņiem nav HAE. Šī atrade apstiprina, ka HAE I/II tipa pacientiem ar negatīvu ģenētiskās izmeklēšanas rezultātu (netiek identificēti ģenētiskie varianti *SERPING1* gēnā, izmantojot Sangera sekvencēšanu un MLPA vai nākamās paaudzes sekvencēšanas metodes, kas ietver viena nukleotīda variantus un plašas delēcijas *SERPING1* gēnā) nepieciešams atkārtot klīnisko izvērtējumu, pārbaudot diagnozi.

Ģenētiskā izmeklēšana, īpaši GS vai ES sekvencēšana, ļauj iegūt plašus datus un vienlaicīgu informāciju gan par gēnu punktveida variantiem, gan par plašākām delēcijām, duplikācijām. Izmaksu efektivitāte būtu jāizvērtē HAE I/II tipa gadījumā, kad ģenētiskie varianti ir tikai *SERPING1* gēnā. Angioedēmu iemesli ir daudzveidīgi, tomēr bīstamas dzīvībai elpceļu tūskas pakāpes dēļ no tām ir tikai HAE un medikamentu (galvenokārt AKEI) inducēta angioedēma (Maurer et al., 2022). Medikamentu inducētu angioedēmu diagnostika ir salīdzinoši vienkārša un prasa potenciāli angioedēmu izraisošā medikamenta atcelšanu vai nomaiņu uz citas grupas medikamentu, kamēr HAE diagnostika ir krietni sarežģītāka, īpaši

nC1-INH HAE gadījumā, kad ģenētiskā izmeklēšana ir vienīgais šīs slimības diagnostikas rīks (Magerl et al., 2025; Muna et al., 2024). Negatīva ģenētiskā atrade sniedz būtisku ieguvumu HAE izslēgšanā, tomēr jāpatur prātā, ka HAE, īpaši nC1-INH HAE, ir viena no slimībām, kuras gadījumā jaunu kandidātu gēnu atklājumi pēdējā desmitgadē ir ievērojami. Iepriekš zināmā *F12* gēna vietā šobrīd zināmi un aprakstīti arī *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* un *HS3ST6* (Christiansen et al., 2025; Dias de Castro et al., 2024; Zuraw et al., 2025). Jaunākajās publikācijās aprakstīti arī patogēni varianti *CPNI* un *DAB2IP* gēnos, kurām ir nozīme nC1-INH HAE attīstībā, asociētā ar nātreni (D'Apolito et al., 2024; Hintze et al., 2022; Parsopoulou et al., 2022). Mūsu pētījumā nebija pacientu ar HAE un nātreni, tādēļ *CPNI* un *DAB2IP* gēnu analīze nebija mērķtiecīga. nC1-INH HAE gadījumā nākamās paaudzes sekvencēšanas metodes ir nozīmīgākas, jo aizvien tiek publicēta informācija par jauniem gēniem un ES/GS ļauj paplašināt analizēto gēnu skaitu. Mūsu pētījumā nC1-INH HAE tika molekulāri apstiprināta tikai vienam no pacientiem, identificējot jau iepriekš aprakstītu *PLG* gēna variantu. Tas mudina pārskatīt ne tikai slimības klīnisko un laboratorisko gaitu, bet arī ģenētiskās izmeklēšanas pārvērtēšanu, īpašu uzmanību pievēršot jaunatklātajiem kandidātu gēniem.

Divi pacienti (pacienti Nr. 13 un 14) ar aizdomām par HAE I/II, kuriem pat pēc SV un nekodējošu gēnu daļu analīzes netika konstatēti patogēni gēnu varianti, tika rūpīgi novēroti, vērtējot dinamiskā gan klīnisko ainu, gan analīžu rezultātus – specifiskus HAE un atbilstošus citām angioedēmu izraisošām slimībām un stāvokļiem. Vienam no pacientiem (pacients Nr. 13) seruma olbaltuma elektroforēzē tika konstatēta paraproteīnu klātbūtne. Iepriekš veiktajos seruma olbaltuma elektroforēzes izmeklējumos paraproteīni netika konstatēti. Izmaiņas asins analīzēs norāda uz alternatīvu simptomu etioloģiju – iegūta angioedēma. Pacientam tika noteiktas arī C1q antivielas, kas bija samazinātas, tādējādi apstiprinot iegūtas angioedēmas diagnozi (Patel & Pongracic, 2019; Polai et al., 2023). HAE gadījumā šo antivielu līmenis parasti ir neizmainīts (Maurer et al., 2022; Patel & Pongracic, 2019). Otram pacientam (pacients Nr. 14) ar aizdomām par HAE-II C1 aktivitātes funkcija atkārtotos izmeklējumos normalizējās (C1-INH aktivitāte iepriekš bija samazināta), tādēļ bija nepieciešams pārskatīt diagnozi. Šīs novirzes varētu būt saistītas ar laboratorijas metodēm, īslaicīgām svārstībām vai parauga uzglabāšanas un transportēšanas apstākļiem. Īslaicīgas, īpaši mazizteiktas C1-INH līmeņa vai funkcijas svārstības var radīt arī dažādi iekaisuma procesi, tostarp hroniskas infekcijas, hroniski vai subklīniski autoimūni traucējumi, pat ja klasiskie marķieri ir negatīvi. Tā kā C1-INH tiek ražots aknās, viegli aknu darbības traucējumi var radīt izmaiņas tā līmenī vai funkcijā, bet bez būtiskas ietekmes uz C4 līmeni. Tāpat C1-INH var pastiprināti izdalīties ar urīnu, īpaši nefrotiskā sindroma gadījumā. Medikamentu ietekme, piemēram, estrogēnpreparāti kā perorāls

kontraceptīvs līdzeklis vai kā hormonu aizstājterapijas līdzeklis var ietekmēt C1-INH sintēzi, tāpat ACEI (piemēram, enalapriļs, ramipriļs u. c.) var izraisīt angioedēmu, pat ja C1-INH līmenis un funkcija ir nedaudz pazemināti (Durmaz & Sevimli, 2025; Maurer et al., 2022; Sinnathamby et al., 2023). Pacientam pašlaik apstiprināta diagnoze – angioedēma bez zināma iemesla.

Pacientam Nr. 15 ar aizdomām par HAE II diagnozi, kuram ar Sangera sekvencēšanu neizdevās identificēt patogēnus variantus, atklātā HIV diagnoze uzskatāma par vienu no iemesliem mēreni samazinātai C1-INH aktivitātei. Tāpat pašreiz lietotās kombinētās antihipertensīvā terapijas sastāvā esošie ACEI var būt kā recidivējošas tūskas iemesls vai tās provocējošais faktors.

No 24 ģenētiski izmeklētiem pacientiem, kuriem bija klīniskas aizdomas par nC1-INH HAE (tostarp recidivējošas tūskas, kas nereaģē uz antihistamīniem un glikokortikoīdiem, abdominālas tūskas un/vai pozitīva ģimenes anamnēze), patogēni varianti tika konstatēti vienam pacientam (Nr. 12). Šim pacientam identificētā *PLG* gēna patogēnais variants atbilst zinātniskajos avotos aprakstītajām izmaiņām, kas saistītas ar nC1-INH HAE. Viens no biežāk sastopamajiem variantiem NM_000301.5(*PLG*):c.988A>G (p.Lys330Glu), kas identificēts arī mūsu pētījuma pacientam, rada plazminogēna funkcijas izmaiņas, kas izraisa pastiprinātu bradikinīna veidošanos, kā rezultātā attīstās HAE raksturīgie simptomi. Saskaņā ar pieejamo literatūru *PLG* gēna patogēni varianti konstatēti aptuveni 3–5 % pacientu ar nC1-INH HAE, kas norāda uz to salīdzinoši reto sastopamību. Šis atklājums ir nozīmīgs pacienta turpmākās diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas plānošanā (Bork et al., 2018; Farkas et al., 2021; Hintze et al., 2022).

Pacientiem, kuriem netika atklāti patogēni varianti, diagnozes tiek pārskatītas, ne tikai ilgtermiņā vērojot un pēc iespējas koriģējot simptomus, bet arī atkārtojot izmeklējumus, kas norādītu uz alternatīvu angioedēmas cēloni.

Mūsu pētījumā piedalījās salīdzinoši neliels pacientu skaits, un secinājumi balstās uz šo ierobežoto paraugu grupu. Lai iegūtu plašāku un detalizētāku priekšstatu, ir nepieciešams paplašināt pētījumu un iekļaut lielāku pacientu skaitu, lai gūtu dziļāku izpratni par HAE ģenētiskajiem cēloņiem.

3.3. Metabolo biomarkieru identificēšana

Pētījumā izvēlēti konkrēti metabolīti, pamatojoties uz to lomu dažādos bioķīmiskos procesos un potenciālo saistību ar angioedēmu, tostarp HAE. Metabolīti, kas iekļauti analīzē, galvenokārt bija aminoskābes, acilkarnitīni un biogēnie amīni, jo šīs molekulas ir nozīmīgas metabolismā, antioksidantu sistēmās un imūnreakciju norisē, kas ir būtiski faktori angioedēmas

patogēnēzē (Jans et al., 2022; Mordaunt et al., 2020). Turklāt metabolītu panelis, kas tika izmantots pētījumā, ir standarta rīks jaundzimušo skrīningam, kas nodrošina tā plašu pieejamību un lietojamību arī citās laboratorijās un medicīnas iestādēs (Jans et al., 2022; Mordaunt et al., 2020; Schönig et al., 2013).

Pētījumā konstatēts statistiski nozīmīgs cistīna līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas liecina par šī metabolīta nozīmi HAE patogēnēzē. Samazinātais cistīna līmenis varētu būt saistīts ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, paaugstinātais oksidatīvais stress HAE gadījumā var izraisīt palielinātu cisteīna patēriņu glutaciona sintēzei. Otrkārt, cistīna deficīts varētu būt saistīts ar komplementa sistēmas un bradikinīna ceļa pārmērīgu aktivāciju, kas raksturīga HAE. Treškārt, cistīna metabolisma izmaiņas varētu rasties endotēlija disfunkcijas rezultātā, kas izpaužas disulfīda saišu regulācijas traucējumos. Turpmākajos pētījumos būtu vērts pievērst uzmanību cistīna līmeņa izmaiņām uzliesmojumu laikā, tā saistībai ar C1-inhibitora aktivitāti (McBean & Flynn, 2001; Yu & Long, 2016).

Statistiski nozīmīgais izovalerilkarnitīna (C5) līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu apstiprina C5 kā potenciālu HAE biomarķieri. Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti sakrīt ar Šjue Vana (*Xue Wang*) un līdzautoru iegūtajiem rezultātiem urīna metaboloma pētījumos, kas apstiprina C5 potenciālo nozīmi kā HAE biomarķieri (Wang & Zhi, 2022). Patofizioloģiskie mehānismi, kas varētu izskaidrot C5 līmeņa samazinājumu HAE gadījumā, ietver paātrinātu leucīna metabolismu, kas saistīts ar C1-inhibitora deficīta izraisīto plazmīna aktivāciju un proteolīzes palielināšanos, kā arī mitohondriju disfunkciju, ko izraisa bradikinīna paaugstinātā koncentrācija, kas rada β -oksidācijas traucējumus (Smith-Byrne et al., 2022; Wang & Zhi, 2022; J. Wu et al., 2024). Diagnostiskajā kontekstā C5 kombinācija ar citiem metabolītiem, īpaši hidroksiprolīnu un cistīnu, demonstrēja augstu diagnostisko precizitāti un kombinācija potenciāli izmantojama kā HAE diagnostiskais biomarķieris. Turpmākajos pētījumos rekomendējama plašāka sakarību izpēte starp C5 līmeni un kallikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti.

Analizējot HAE pacientu asins plazmas paraugus, konstatēts statistiski nozīmīgs hidroksiprolīna līmeņa paaugstinājums ($p < 0,05$) salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu. Mūsu pētījumā konstatētās hidroksiprolīna līmeņa izmaiņas varētu būt saistītas ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, bradikinīna paaugstinātā koncentrācija HAE gadījumā var stimulēt kolagēna noārdīšanos, izraisot hidroksiprolīna atbrīvošanos. Otrkārt, oksidatīvais stress, kas raksturīgs HAE, var traucēt kolagēna struktūras integritāti, veicinot tā degradāciju. Diagnostiskajā kontekstā hidroksiprolīna līmeņa izmaiņas kombinācijā ar citiem metabolītiem (īpaši ar cistīnu) demonstrēja augstu diagnostisko precizitāti. Īpaši jāatzīmē

OH-Pro/kreatinīna attiecība, kas potenciāli izmantojama kā HAE diagnostiskais biomarķieris. Šie rezultāti varētu liecināt par to, ka kolagēna metabolisma traucējumi ir viens no HAE patoģenēzes aspektiem, paverot jaunas iespējas gan slimības diagnostikā, gan terapijas efektivitātes novērtēšanā (Hu et al., 2022; Langrock & Hoffmann, 2019; Z. Wu et al., 2019).

Pētījumā konstatēts būtiski paaugstināts asparagīnskābes līmenis ($p < 0,01$) HAE pacientiem salīdzinājumā ar idiopātiskās angioedēmas pacientiem. Asparagīnskābei ir vairāki galvenie metaboliskie ceļi organismā. Tā ir būtiska urīncikla komponente, kas iesaistīta arginīna un urīnvielas sintēzē, veicinot slāpekļa savienojumu elimināciju. Kā oksaloacetāta priekštecis tā piedalās glikoneģenēzes procesos, savukārt centrālajā nervu sistēmā tā darbojas kā ekscitatora neurotransmiters. Mūsu pētījums atklāja, ka asparagīnskābe varētu palīdzēt HAE diferencēt no idiopātiskās angioedēmas. Šīs atšķirības varētu būt saistītas ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, paaugstinātais asparagīnskābes līmenis var atspoguļot paātrinātu proteīnu katabolismu, kas izraisīts ar C1-inhibitora deficītu saistītu proteolītisko procesu aktivāciju. Otrkārt, tā var norādīt uz traucējumiem slāpekļa metabolismā, kas saistīti ar paaugstinātu slāpekļa oksīdu ražošanu endotēlija šūnās HAE gadījumā. Klīniskajā praksē šie atklājumi rada vairākas iespējas. Pirmkārt, asparagīnskābes līmeņa izmaiņas var kļūt par jaunu diagnostisko rādītāju HAE diferenciāldiagnostikā. Otrkārt, tās varētu izmantot terapijas efektivitātes monitorēšanai un personalizētas terapijas izvēlei. Turpmākos pētījumos varētu koncentrēties uz asparagīnskābes saistību ar bradikinīna ceļa aktivitāti, kā arī uz tās lomu endotēlija funkcijas regulēšanā HAE gadījumā (Holeček, 2023a; Yang & Zubarev, 2010).

Lai izvērtētu atsevišķu metabolītu diagnostisko vērtību, tika veikta ROC līkņu analīze, kas atklāja, ka kombinētu metabolītu rādītāji iegūst ievērojami augstāku diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar atsevišķu biomarķieru izmantošanu. Starp 11 analizētajiem metabolītiem, kuriem noteikta AUC vērtība virs 0,7, divas metabolītu kombinācijas demonstrēja sevišķi perspektīvus rezultātus HAE diagnostikā. Pirmā nozīmīgā kombinācija (hidroksiprolīns \times cistīns)/(kreatinīns \times izovalerilkarnitīns) uzrādīja izcili augstu diagnostisko precizitāti ar 100 % jutību un 90 % specifiskumu.

Otrajā nozīmīgajā kombinācijā – glicīna un asparagīna attiecībai (Gly/Asn) – tika konstatēta ievērojama diagnostiska vērtība, kas izpaužas kā 90 % jutība un 85,7 % specifiskums HAE atšķiršanai no idiopātiskas angioedēmas.

Biomarķieru kombināciju izmantošana ļauj iegūt visaptverošāku slimības patoģenēzes priekšstatu un rada jaunas iespējas diferenciāldiagnostikā. Īpaši nozīmīgi šie rādītāji ir smagu HAE formu gadījumos vai kad klīniskās izpausmes ir nespecifiskas, kā arī situācijās, kur nepieciešams ātri veikt diferenciāldiagnostiku starp dažādiem angioedēmu tipiem. Turpmākos pētījumos varētu koncentrēties uz šo metabolītu profila dinamikas izpēti uzliesmojumu laikā,

kā arī to saistību ar C1-inhibitora aktivitāti un kallikreīna - kinīna sistēmas aktivāciju. Šāda pieeja varētu radīt jaunas iespējas gan slimības agrīnai diagnostikai, gan terapijas efektivitātes monitorēšanai (Holeček, 2023a; Hyung et al., 2004; Kikuchi et al., 2008; Yang & Zubarev, 2010).

Iegūtie rezultāti liecina, ka HAE metaboliskās izmaiņas ir kompleksas un ietekmē vairākus savstarpēji saistītus vielmaiņas ceļus. Vairāku metabolītu kopīga izpēte sniedz ievērojamas diagnostiskas priekšrocības, ļaujot ne tikai precīzāk identificēt slimību, bet arī objektīvāk novērtēt tās progresēšanas dinamiku un prognozēt terapijas efektivitāti. Šī pieeja ir īpaši nozīmīga klīniskajā praksē, kur standarta diagnostikas metodes bieži vien nav pietiekami jutīgas. Turpmākajos pētījumos būtu īpaši svarīgi veikt iegūto datu validāciju lielākā un daudzveidīgākā pacientu populācijā, lai nodrošinātu rezultātu ticamību. Būtiska nozīme būtu arī metabolītu līmeņu dinamikas izpētei dažādos slimības posmos, īpaši uzliesmojumu laikā, kas varētu atklāt jaunus patoģenētiskos mehānismus. Vēl viena perspektīva ir detalizēta saistību analīze starp konkrētiem metabolītiem un C1-inhibitora aktivitāti, kas varētu veicināt jaunu terapeitisko pieeju izstrādes. Šis pētījums demonstrē, ka metaboloma izpētes pieeja, īpaši vairāku metabolītu kombinēta analīze, rada jaunas iespējas HAE diagnostikā un diferencīaldiagnostikā. Identificētās metaboliskās atšķirības ne tikai uzlabo agrīnās diagnostikas iespējas, bet arī sniedz pamatu personalizētai ārstēšanas stratēģijai, ņemot vērā katra pacienta unikālos metaboliskos raksturlielumus. Turklāt iegūtie rezultāti būtiski papildina mūsu izpratni par HAE patoģenēzi, paverot jaunas pētniecības iespējas, kuru galvenais mērķis ir uzlabot diagnostisko precizitāti un terapijas efektivitāti, tādējādi uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

Secinājumi

1. HAE prevalence Latvijā ir zemāka, nekā norādīts literatūrā un salīdzinājumā ar citu valstu pētījumiem.
2. HAE pacientu klīniskā daudzveidība Latvijā, tostarp tūsku lokalizācija, prodromālie simptomi, provocējošie faktori u. c., būtiski neatšķiras no literatūrā aprakstītajiem datiem, bet laiks kopš pirmajiem simptomiem un diagnozes precizēšanu Latvijā salīdzinājumā ar citu valstu datiem norāda uz būtiski novēlotu HAE diagnozes noteikšanu.
3. HAE I/II tipa pacientiem tika identificēti izraisošie ģenētiskie varianti *SERPING1* gēnā ar standarta ģenētisko izmeklēšanu. Pacientu grupā ar nC1-INH HAE ģenētiski diagnoze tika apstiprināta vienam pacientam, identificējot patogēno variantu *PLG* gēnā.
4. Padziļināta ģenētiskā analīze, izmantojot genoma un eksoma sekvencēšanu HAE pacientu grupā, papildu rezultātus nesniedza. Negatīva izmeklējuma gadījumā, pārskatot klīnisko diagnozi HAE I/II tipa pacientiem, tika identificēti citi klīnisko simptomu cēloņi.
5. Metaboloma pētījuma rezultāti apstiprina, ka HAE pacientiem raksturīgas specifiskas metabolītu izmaiņas salīdzinājumā ar kontroles grupas dalībniekiem, norādot uz metaboloma analīzes potenciālu šīs retās slimības diagnosticēšanā:
 - a) izmainītais izovalerilkarnitīna, hidroksiprolīna un cistīna līmenis diferencē HAE pacientus no veseliem indivīdiem un idiopātiskas angioedēmas pacientiem, norādot uz šo metabolītu potenciālu kā HAE diagnostisko biomarķieri;
 - b) vairāku metabolītu kombinācijas, piemēram, hidroksiprolīna un cistīna attiecība pret kreatinīnu un izovalerilkarnitīnu ($\text{OH-Pro} \times \text{cistīns} / (\text{Cr} \times \text{IVC})$) varētu būt kā papildu diagnostikas kritērijs HAE noteikšanai.

Priekšlikumi

1. Lai veicinātu HAE atpazīšanu un pēc iespējas agrīnāku diagnozes noteikšanu, atkārtoti jāveic plašāka dažādu specialitāšu mediķu un sabiedrības izglītošana par HAE klīniskajām pazīmēm, diagnostikas un ārstēšanas iespējām.
2. Lai uzlabotu HAE diagnostiku, būtu lietderīgi izveidot skrīninga algoritmus, kas paredzēti pacientiem ar neskaidrām angioedēmām un HAE pacientu radiniekiem.
3. Turpināt izpēti un meklēt iemeslus, kādēļ daļai pacientu neizdodas atrast patogēnus variantus:
 - a) paplašināt pacientu grupu, sadarbojoties ar citu valstu centriem;
 - b) pārskatīt diagnozi, tai sekojot ilgtermiņā;
 - c) pētīt arī citus faktorus, kas varētu ietekmēt HAE attīstību (epiģenētiskās, mikro-RNS, vides faktori);
 - d) iespējams, slimības iemesls ir saistīts ar gēnu izteiksmes regulāciju vai gēnu interakcijām, kuras nav cieši saistītas ar nekodējošiem vai strukturāliem variantiem. Šajā gadījumā varētu būt noderīgi paplašināt izpēti uz transkripcionālo regulāciju vai proteīnu mijiedarbību pētījumiem.
4. Lai pārliecinātos par metaboloma pētījuma atrades specifiskuma un jutības precizitāti, vēlams veikt validāciju prospektīvā grupā. Mērķtiecīgi būtu arī salīdzināt HAE pacientu metaboloma analīzi ne tikai ar idiopātisku angioedēmu, bet arī ar cita veida angioedēmām, tostarp cita veida bradikinīna un tuklo šūnu mediētām. Tāpat svarīgi būtu salīdzināt metabolītu līmeņu potenciālās izmaiņas uzliesmojuma laikā un starp tiem.
5. Rezultātu nozīmīguma apstiprināšanai ieteicams pētījumā iekļaut lielāku pacientu grupu, apvienojot pacientus no vairākiem HAE centriem. Tas sniegtu iespēju izpētīt arī metaboloma izmaiņas, saistītas ar HAE tipu, patogēno variantu un slimības smagumu, tādējādi uzlabojot izpratni par slimības patoģenēzi un veicinot personalizētu pieeju slimības vadībā.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Kanepa, A., Nartisa, I., Rots, D., Gailite, L., Farkas, H., Kurjane, N. 2023. National survey on clinical and genetic characteristics of patients with hereditary angioedema in Latvia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 19, 28 (2023). DOI:10.1186/s13223-023-00783-6.
2. Rozevska, M., Kanepa, A., Purina, S., Gailite, L., Nartisa, I., Farkas, H., Rots, D., Kurjane, N. 2024. Hereditary or acquired? Comprehensive genetic testing assists in stratifying angioedema patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024 Mar 30;20(1):28. doi: 10.1186/s13223-024-00889-5.
3. Kanepa, A., Fan, J., Rots, D., Vaska, A., Ansonē, L., Briviba, M., Klovinš, J., Kurjane, N.*, Klavins, K.*. 2024. Exploring disease-specific metabolite signatures in hereditary angioedema patients. *Front Immunol.* 2024 Apr 25;15:1324671. doi: 10.3389/fimmu.2024.1324671.
4. Lapina, L., Kanepa, A., Zolovs, M., Buttgerit, T., Kurjane, N. 2025. Adaptation and Linguistic Validation of Angioedema PROMs in Latvian for Assessing Recurrent Angioedema. *J Clin Med.* 2025 Feb 19;14(4):1375. doi: 10.3390/jcm14041375.
5. Kurjane, N., Kanepa, A., Purina, S., Lapina, L., Ress, K., Savisaar, M., Gasiuniene, E., Bajoriuniene, I., Linauskiene, K., Chomiciene, A., Gradauskiene, B., Malinauskiene, L. Epidemiological and clinical characteristics of hereditary angioedema in the Baltic states. *Front Immunol.* 2026 Feb 25;17:1696479. doi: 10.3389/fimmu.2026.1696479. PMID: 41822472.

Ziņojumi un tēzes:

1. Kanepa, A., Purina, S., Rots, D., Nartisa, I., Gailite, L., Kurjane, N. 2021. Abdominal attacks as a first manifestation of hereditary angioedema: case report. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 24.–26.03.2021.
2. Kanepa, A., Malinauskiene, L., Sitkauskiene, B., Bajoriuniene, I., Purina, S., Lozovskis, V., Milta, S., Kurjane, N. 2021. Hereditary angioedema in Latvia and Lithuania. 79th Scientific Conference of the University of Latvia. The International Scientific Conference on Medicine. 23.–24.04.2021., *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(Supplement 1):82.
3. Kanepa, A., Gailite, L., Nartisa, I., Isakova, J., Rots, D., Kurjane, N. 2021. Clinical and genetic diversity of hereditary angioedema in Latvia. 12th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Online Workshop. 3.–6.06.2021.
4. Kanepa, A., Malinauskiene, L., Sitkauskiene, B., Bajoriuniene, I., Ress, K., Savisaar, M., Purina, S., Milta, S., Kurjane, N. 2021. Hereditary angioedema in the Baltic states. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) hybrid congress. 10.–12.07.2021.
5. Kurjane, N., Kanepa, A., Nartisa, I., Gailite, L. 2022. Hereditary angioedema: complicated diagnosis even in the era of genomic testing. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) hybrid congress 2022. 1.–3.07.2022.
6. Kanepa, A., Kurjane, N., Ansonē, L., Jingzhi, F., Klovinš, J., Klavins, K. 2023. Altered Blood Metabolome in Hereditary Angioedema Patients. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 29.–31.03.2023.
7. Kanepa, A., Kurjane, N. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Latvia. 2023. 13th C1-Inhibitor Deficiency and Angioedema Workshop. Abstracts, 4.–7.05.2023., 158.
8. Purina, S., Kanepa, A., Ziedone, G., Rots, D., Gailite, L., Kurjane, N. 2023. Case report from Latvia – Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene 2023. 13th C1-Inhibitor Deficiency and Angioedema Workshop. Abstracts, 4.–7.05.2023., 193.
9. Kanepa, A., Purina, S., Kurjane, N. 2025. Comorbidities in Hereditary Angioedema (HAE) Patients in Latvia: A Clinical and Epidemiological Assessment. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 24.–28.03.2025.

Literatūras un avotu saraksts

1. Alonso, M. L. O., Valle, S. O. R., Tórtora, R. P., Grumach, A. S., França, A. T., & Ribeiro, M. G. (2020). Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *International Journal of Dermatology*, *59*(3), 341–344. <https://doi.org/10.1111/ijd.14676>
2. Alseekh, S., Aharoni, A., Brotman, Y., Contrepolis, K., D'Auria, J., Ewald, J., C. Ewald, J., Fraser, P. D., Giavalisco, P., Hall, R. D., Heinemann, M., Link, H., Luo, J., Neumann, S., Nielsen, J., Perez de Souza, L., Saito, K., Sauer, U., Schroeder, F. C., ... Fernie, A. R. (2021). Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nature Methods* *2021 18*:7, *18*(7), 747–756. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01197-1>
3. Ariano, A., D'Apolito, M., Bova, M., Bellanti, F., Loffredo, S., D'Andrea, G., Intrieri, M., Petraroli, A., Maffione, A. B., Spadaro, G., Santacrose, R., & Margaglione, M. (2020). A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*, *75*(11), 2989–2992. <https://doi.org/10.1111/ALL.14454>
4. Aygören-Pürsün, E., Magerl, M., Maetzel, A., & Maurer, M. (2018). Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>
5. Azmy, V., Brooks, J. P., & Hsu, F. I. (2020). Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S18–S21. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200065>
6. Bagger, F. O., Borgwardt, L., Jespersen, A. S., Hansen, A. R., Bertelsen, B., Kodama, M., & Nielsen, F. C. (2024). Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC Medical Genomics*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S12920-024-01795-W>
7. Battle-Masó, L., Perurena-Prieto, J., Viñas-Giménez, L., Aguiló-Cucurull, A., Fernández-Álvarez, P., Gil-Serrano, J., Guilarte, M., & Colobran, R. (2025). De Novo or inherited: gonosomal mosaicism in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Frontiers in Immunology*, *16*, 1550380. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2025.1550380>
8. Bellanti, J. A., & Settipane, R. A. (2021). Hereditary angioedema again revisited. *Allergy and Asthma Proceedings*, *42*(2), 105–107. <https://doi.org/10.2500/AAP.2021.42.210009>
9. Bellanti, J. A., & Settipane, R. A. (2025). From burden to breakthrough: Advances in hereditary angioedema, drug allergy, and allergic disease prevention. *Allergy and Asthma Proceedings*, *46*(3), 161–164. <https://doi.org/10.2500/AAP.2025.46.250030>
10. Betschel, S. D., Banerji, A., Busse, P. J., Cohn, D. M., & Magerl, M. (2023). Hereditary Angioedema: A Review of the Current and Evolving Treatment Landscape. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(8), 2315–2325. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.04.017>
11. Bocquet, A., Pagnier, A., Boccon-Gibod, I., Defendi, F., Dumestre-Perard, C., Hardy, G., & Bouillet, L. (2025). Early diagnosis of hereditary angioedema in children: genetic testing should be prioritized. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/S13223-025-00950-X>
12. Bork, K., Anderson, J. T., Caballero, T., Craig, T., Johnston, D. T., Li, H. H., Longhurst, H. J., Radojicic, C., & Riedl, M. A. (2021). Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S13223-021-00537-2>
13. Bork, K., Machnig, T., Wulff, K., Witzke, G., Prusty, S., & Hardt, J. (2020). Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
14. Bork, K., Wulff, K., Möhl, B. S., Steinmüller-Magin, L., Witzke, G., Hardt, J., & Meinke, P. (2021). Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *148*(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.01.011>

15. Bork, K., Wulff, K., Rossmann, H., Steinmüller-Magin, L., Brænne, I., Witzke, G., & Hardt, J. (2019). Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, *74*(12), 2479–2481. <https://doi.org/10.1111/ALL.13869>
16. Bork, K., Wulff, K., Steinmüller-Magin, L., Brænne, I., Staubach-Renz, P., Witzke, G., & Hardt, J. (2018). Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, *73*(2), 442–450. <https://doi.org/10.1111/ALL.13270>
17. Bork, K., Wulff, K., Witzke, G., Machnig, T., & Hardt, J. (2020). Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 52. <https://doi.org/10.1186/S13023-020-1334-8>
18. Bouillet, L., & Gompel, A. (2013). Hereditary Angioedema in Women. Specific Challenges. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 33, Issue 4, pp. 505–511). <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.07.006>
19. Broderick, L., Foster, A., Waldman, L. T., Bordone, L., & Yaras, A. (2025). The adolescent experience of hereditary angioedema: a qualitative study of disease burden and treatment experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *20*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/S13023-025-03539-0>
20. Bygum, A. (2009). Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *British Journal of Dermatology*, *161*(5), 1153–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>
21. Caballero, T. (2021). Treatment of hereditary angioedema. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *31*(1), 1–16. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0653>
22. Caballero, T., Aberer, W., Longhurst, H. J., Maurer, M., Zanichelli, A., Perrin, A., Bouillet, L., Andresen, I., Arcoleo, F., Bova, M., Cicardi, M., Cillari, E., Montinaro, V., Marone, G., Blanchard Delauny, C., Boccon-Gibod, I., Coppere, B., Dzvinga, C., Fain, O., ... Lorenzo, L. (2017). The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *31*(7), 1214. <https://doi.org/10.1111/JDV.14251>
23. Castaldo, A. J., Jervelund, C., Corcoran, D., Boysen, H. B., Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2021). Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, *42*(2), 108. <https://doi.org/10.2500/AAP.2021.42.200127>
24. *Centrālā statistikas pārvalde*. (n.d.). Retrieved August 3, 2024, from <https://www.csp.gov.lv/lv>
25. Chen, J., Wang, R., Zhang, S., Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., & Lyu, C. (2025). Four patients with hereditary angioedema with different initial symptoms and clinical features. *World Journal of Emergency Medicine*, *16*(3), 283–285. <https://doi.org/10.5847/WJEM.J.1920-8642.2025.060>
26. Cheng, X., Yang, L., Huang, G., Jin, Y., Hao, X., & Wang, M. (2016). *Genetic analysis of a hereditary factor XII deficiency pedigree of a consanguineous marriage due to a homozygous F12 gene mutation: Gly341Arg*. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1265210>
27. Christiansen, S. C., Banerji, A., Bernstein, J. A., Busse, P. J., Craig, T., Li, H. H., Davis-Lorton, M., Lumry, W. R., Riedl, M. A., & Zuraw, B. L. (2025). Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibitor: A Quarter Century of Forward Progress and Persisting Obstacles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.02.036>
28. Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2020). Hereditary angioedema: On-demand treatment of angioedema attacks. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S26–S29. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200066>
29. Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2023). Hereditary Angioedema: A Test of Our Progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(10), 3211–3212. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.036>

30. Chularojanamontri, L., Kulthanan, K., Tuchinda, P., Rujitharanawong, C., Munprom, K., Pochanapan, O., Panjapakkul, W., Maurer, M., & Weller, K. (2023). The validity and reliability of a Thai version of the Angioedema Control Test: Which recall period is preferable? *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.12932/AP-270822-1442>
31. Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A. P., Riedl, M. A., Triggiani, M., Zanichelli, A., & Zuraw, B. (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *69*(5), 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
32. *ClinVar*. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
33. Costanzo, G., Sambugaro, G., & Firinu, D. (2024). Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Current therapeutic approaches. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001042>
34. D'Apolito, M., Santacroce, R., Vazquez, D. O., Cordisco, G., Fantini, C. A., D'Andrea, G., Leccese, A., Colia, A. L., Martinez, P., Zanichelli, A., Josviack, D., & Margaglione, M. (2024). DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *154*(3), 698–706. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2024.05.017>
35. Demir, S., Eyice-Karabacak, D., Kocatürk, E., Ünal, D., Toprak, İ. D., Korkmaz, P., Aslan, A. F., İmren, I. G., Dikicier, B., Kahveci, N., Öztop, N., Kara, R. Ö., İşsever, H., Maurer, M., Weller, K., & Gelincik, A. (2024). Monitoring recurrent angioedema: Findings from the Turkish angioedema control test validation study. *Clinical and Translational Allergy*, *14*(3). <https://doi.org/10.1002/CLT2.12342>
36. Demir, S., Olgaç, M., Yeğit, O. O., Toprak, İ. D., Çakmak, M. E., Hormet, M. İ., Öztop, N., Korkmaz, P., Çelik, Ş. K., Karabacak, D. E., Kahveci, N., İmren, I. G., Erden, B., Coşkun, R., Karadağ, P., Ünal, D., & Gelincik, A. (2025). Prediction of hereditary angioedema during attacks in patients with recurrent angioedema: Awareness at a glance with the hereditary angioedema prediction score. *Clinical and Translational Allergy*, *15*(4). <https://doi.org/10.1002/CLT2.70040>
37. Dias de Castro, E., Pinhal, A. L., Bragança, M., Parente Freixo, J., & Martinho, A. (2024). Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor: Clinical and genetic characterization of 15 Portuguese unrelated families. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2024.01.027>
38. Dickeson, S. K., Kumar, S., Sun, M. fu, Litvak, M., He, T. Z., Phillips, D. R., Roberts, E. T., Feener, E. P., Law, R. H. P., & Gailani, D. (2024). A mechanism for hereditary angioedema caused by a methionine-379-to-lysine substitution in kininogens. *Blood*, *143*(7), 641–650. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2023022254>
39. Duan, Q. L., Binkley, K., & Rouleau, G. A. (2009). Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *123*(4), 906–910. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.010>
40. Durmaz, M. S. B., & Sevimli, N. (2025). Attack frequency and associated factors in hereditary angioedema patients: a single-centre experience. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, *42*(1), 75–82. <https://doi.org/10.5114/ADA.2024.144488>
41. Farkas, H., Dóczy, A., Szabó, E., Varga, L., & Csuka, D. (2021). Screening for Plasminogen Mutations in Hereditary Angioedema Patients. *Genes*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/GENES12030402>
42. Fijen, L. M., Vera, C., Buttgerit, T., Bonnekoh, H., Maurer, M., Magerl, M., & Weller, K. (2023). *Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the angioedema control test*. <https://doi.org/10.1002/clt2.12295>

43. Fisch, S. A., Rundle, A. G., Neugut, A. I., & Freedberg, D. E. (2025). Worldwide Prevalence of Hereditary Angioedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Archives of Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1159/000543321>
44. Greve, J., Kinaciyan, T., Maurer, M., Dillenburger, B., Recke, A., Schöffl, C., Greve, J., Maurer, M., Recke, A., & Schöffl, C. (2022). Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema the authors. *Allergo J Int*, *31*, 233–242. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00223-8>
45. Grivčeva-Panovska, V., Košnik, M., Korošec, P., Andrejević, S., Karadža-Lapić, L., & Rijavec, M. (2018). Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Macedonia: clinical characteristics, novel SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype. *Annals of Medicine*, *50*(3), 269–276. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1449959>
46. Grombirikova, H., Bily, V., Soucek, P., Kramarek, M., Hakl, R., Ballonova, L., Ravcukova, B., Ricna, D., Kozena, K., Kratochvilova, L., Sobotkova, M., Zachova, R., Kuklinek, P., Kralickova, P., Krcmova, I., Hanzlikova, J., Vachova, M., Krystufkova, O., Dankova, E., ... Freiberger, T. (2023). Systematic Approach Revealed SERPING1 Splicing-Affecting Variants to be Highly Represented in the Czech National HAE Cohort. *Journal of Clinical Immunology*, *43*(8), 1974. <https://doi.org/10.1007/S10875-023-01565-W>
47. Grumach, A. S., Riedl, M. A., Cheng, L., Jain, S., Nova Estepan, D., & Zanichelli, A. (2025). Hereditary angioedema diagnosis: Reflecting on the past, envisioning the future. *The World Allergy Organization Journal*, *18*(6), 101060. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101060>
48. Grumach, A. S., Veronez, C. L., Csuka, D., & Farkas, H. (n.d.). *Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis*. *Front Immunol*. 2021 Dec 8;12:785736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785736>
49. Guan, X., Sheng, Y., Liu, S., He, M., Chen, T., & Zhi, Y. (2024). Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *19*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S13023-024-03265-Z/TABLES/4>
50. Guasch-Ferré, M., Zheng, Y., Ruiz-Canela, M., Hruby, A., Martínez-González, M. A., Clish, C. B., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., Fitó, M., Dennis, C., Morales-Gil, I. M., Arós, F., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Hu, F. B., & Salas-Salvadó, J. (2016). Plasma acylcarnitines and risk of cardiovascular disease: effect of Mediterranean diet interventions. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *103*(6), 1408. <https://doi.org/10.3945/AJCN.116.130492>
51. *HAE*. (n.d.). Retrieved March 3, 2022, from <http://angioedema.lv>
52. *HAE International*. (n.d.). Retrieved August 3, 2024, from <https://haei.org/>
53. Hashimura, C., Kiyohara, C., Fukushi, J. I., Hirose, T., Ohsawa, I., Tahira, T., & Horiuchi, T. (2021). Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 76, Issue 11, pp. 3529–3534). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/all.15034>
54. Hintze, S., Möhl, B. S., Beyerl, J., Wulff, K., Wieser, A., Bork, K., & Meinke, P. (2022). Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Frontiers in Physiology*, *13*, 1090732. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1090732>
55. Holeček, M. (2023a). Aspartate-glutamate carrier 2 (citrin): a role in glucose and amino acid metabolism in the liver. *BMB Reports*, *56*(7), 385–391. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0052>
56. Holeček, M. (2023b). Aspartic Acid in Health and Disease. *Nutrients*, *15*(18), 4023. <https://doi.org/10.3390/NU15184023>
57. Honda, D., Li, P. H., Jindal, A. K., Katelaris, C. H., Zhi, Y. X., Thong, B. Y. H., & Longhurst, H. J. (2024). Uncovering the true burden of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: A focus on the Asia-Pacific region. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *153*(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.039>
58. Honda, D., Ohsawa, I., Mano, S., Rinno, H., Tomino, Y., & Suzuki, Y. (2021). Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable and Rare Diseases Research*, *10*(1), 42–47. <https://doi.org/10.5582/IRDR.2020.03099>

59. Hu, S., He, W., & Wu, G. (2022). Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling. *Amino Acids*, 54(4), 513–528. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03056-x>
60. Hyung, H. L., Do, J. K., Hyung, J. A., Jun, Y. H., & Se, W. S. (2004). Crystal structure of T-protein of the glycine cleavage system: Cofactor binding, insights into H-protein recognition, and molecular basis for understanding nonketotic hyperglycinemia. *Journal of Biological Chemistry*, 279(48), 50514–50523. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409672200>
61. Iwamoto, H., Okihara, M., Akashi, I., Kihara, Y., Konno, O., Kawachi, S., Sunamura, M., & Sugimoto, M. (2022). Metabolomic Profiling of Plasma, Urine, and Saliva of Kidney Transplantation Recipients. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/IJMS232213938>
62. Jacobs, J., & Neeno, T. (2021). The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgraduate Medicine*, 133(6), 639–650. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1905364>
63. Jans, J. J., Broeks, M. H., & Verhoeven-Duif, N. M. (2022). *Metabolomics in diagnostics of inborn metabolic disorders*. *Current Opinion in Systems Biology*. 2022;29:100409. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2021.100409>
64. Jiang, L., Dai, C., Duan, S., Wang, T., Xie, C., Zhang, L., Ye, Z., Ma, X., & Shi, Y. (2025). Correction To: Uncovering a novel SERPING1 pathogenic variant: insights into the aggregation of C1-INH in hereditary angioedema. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 52. <https://doi.org/10.1186/S13023-025-03572-Z>
65. Kanepa, A., Fan, J., Rots, D., Vaska, A., Anson, L., Briviba, M., Klovins, J., Kurjane, N., & Klavins, K. (2024). Exploring disease-specific metabolite signatures in hereditary angioedema patients. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1324671>
66. Kaplan, A. P., & Maas, C. (2017). The search for biomarkers in hereditary angioedema. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 4, Issue NOV). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00206>
67. Kertz, S., Bigda-Peyton, J., & Bjorgvinsson, T. (2013). Validity of the generalized anxiety disorder-7 scale in an acute psychiatric sample. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 20(5), 456–464. <https://doi.org/10.1002/cpp.1802>
68. Kikuchi, G., Motokawa, Y., Yoshida, T., & Hiraga, K. (2008). Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 84(7), 246–263. <https://doi.org/10.2183/PJAB.84.246>
69. Kulthanan, K., Chularojanamontri, L., Rujitharanawong, C., Weerasubpong, P., Maurer, M., & Weller, K. (2019). Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health and Quality of Life Outcomes*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12955-019-1229-3>
70. Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2024). Hereditary angioedema: beyond swelling. *Blood*, 144(4), 354–355. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024958>
71. Langrock, T., & Hoffmann, R. (2019). Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2030, 47–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9639-1_5
72. Launay, D., Bouillet, L., Boccon-Gibod, I., Trumbic, B., Gobert, D., & Fain, O. (2023). Hereditary angioedema and its new treatments: An update. *Revue de Medecine Interne*, 44(7), 344–353. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.01.020>
73. Leibovich-Nassi, I., & Reshef, A. (2021). The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 61, Issue 1, pp. 15–28). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08839-4>
74. Leiberer, A., Muendlein, A., Saely, C. H., Laaksonen, R., Fraunberger, P., & Drexler, H. (2024). Ceramides improve cardiovascular risk prediction beyond low-density lipoprotein cholesterol. *European Heart Journal Open*, 4(1), oeae001. <https://doi.org/10.1093/EHJOPEN/OEAE001>

75. Lewerenz, J., Hewett, S. J., Huang, Y., Lambros, M., Gout, P. W., Kalivas, P. W., Massie, A., Smolders, I., Methner, A., Pergande, M., Smith, S. B., Ganapathy, V., & Maher, P. (2013). The Cystine/Glutamate Antiporter System xc⁻ in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, *18*(5), 522. <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.4391>
76. Li, H. H. (2020). Hereditary angioedema: Long-term prophylactic treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*, S35–S37. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200092>
77. Lindstrom, H. (2024). *Metabolomics: Open Access Commentary Metabolomics as a Tool for Identifying Novel Biomarkers in Neurodegenerative Diseases*. <https://doi.org/10.37421/2153-0769.2024.14.396>
78. Longhurst, H., & Cicardi, M. (2012). Hereditary angio-oedema. In *The Lancet* (Vol. 379, Issue 9814, pp. 474–481). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60935-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60935-5)
79. Longhurst, H. J., Tarzi, M. D., Ashworth, F., Bethune, C., Cale, C., Dempster, J., Gompels, M., Jolles, S., Seneviratne, S., Symons, C., Price, A., & Edgar, D. (2015). C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clinical and Experimental Immunology*, *180*(3), 475–483. <https://doi.org/10.1111/CEI.12584>
80. López Lera, A. (2021). Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Medical Journal*, *38*(2), 82–88. <https://doi.org/10.4274/BALKANMEDJ.GALENOS.2020.2020.10.166>
81. Lumry, W. R., & Settupane, R. A. (2020). Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S8–S13. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200050>
82. Lyons, J. J., Farkas, H., Germenis, A. E., Rijavec, M., Smith, T. D., & Valent, P. (2023). Genetic Variants Leading to Urticaria and Angioedema and Associated Biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(8), 2286–2301. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.031>
83. Magerl, M., Doumoulakis, G., Kalkounou, I., Weller, K., Church, M. K., Kreuz, W., & Maurer, M. (2014). Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clinical and Experimental Dermatology*, *39*(3), 298–303. <https://doi.org/10.1111/ced.12285>
84. Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Schauf, L., Pohl, S., & Brendel, K. (2023). The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Frontiers in Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/FMED.2023.1274397/FULL>
85. Magerl, M., Riedl, M. A., Arruda, L. K., Bauer, A., Berardi, A., Bernstein, J. A., Bouillet, L., Buckland, M., Buttgereit, T., Cohn, D. M., Craig, T., Criado, R. F., Du-Thanh, A., Fain, O., Gonçalo, M., Greve, J., Grumach, A. S., Guilarte, M., Katelaris, C., ... Maurer, M. (2025). Global frequency, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, *4*(3). <https://doi.org/10.1016/J.JACIG.2025.100446>
86. Mak, H. W. F., Wong, J. C. Y., So, S. W. M., Lam, D. L. Y., Weller, K., Maurer, M., & Li, P. H. (2024). Validation and correlations of the Angioedema Activity Score (AAS), Angioedema Quality of Life (AE-QoL) questionnaire, and Angioedema Control Test (AECT) in Chinese patients with angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, *3*(4), 100295. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100295>
87. Manning, M. E. (2020). Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S22–S25. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200062>
88. Mathur, D., Liao, C., Lin, W., La Ferlita, A., Alaimo, S., Taylor, S., Zhong, Y., Iacobuzio-Donahue, C., Ferro, A., & Xavier, J. B. (2023). The Ratio of Key Metabolic Transcripts Is a Predictive Biomarker of Breast Cancer Metastasis to the Lung. *Cancer Research*, *83*(20), 3478–3491. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0153>

89. Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodzki, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A., Cohn, D. M., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(7), 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
90. McBean, G. J., & Flynn, J. (2001). Molecular mechanisms of cystine transport. *Biochemical Society Transactions*, 29(Pt 6), 717. <https://doi.org/10.1042/0300-5127:0290717>
91. Mendivil, J., Murphy, R., de la Cruz, M., Janssen, E., Boysen, H. B., Jain, G., Aygören-Pürsün, E., Hirji, I., & Devercelli, G. (2021). Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-021-01717-4>
92. Mordaunt, D., Cox, D., & Fuller, M. (2020). *Metabolomics to Improve the Diagnostic Efficiency of Inborn Errors of Metabolism*. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 11;21(4):1195. <https://doi.org/10.3390/ijms21041195>
93. Mormile, I., Suffritti, C., & Bova, M. (2025). Exploring the management of recurrent angioedema caused by different mechanisms. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 25(1). <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001047>
94. MOXIE. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://moxie-gmbh.de>
95. Muna, N. D., Ahmed, T. A., Madaka, S. K., Nimer, T. Z., Hamdan, S. I., Ghaith, S. N., Alshaer, T. J., & Naqib, M. (2024). Hereditary Angioedema With a Normal Complement Level. *Cureus*, 16(1). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.52291>
96. Nordenfelt, P., Nilsson, M., Björkander, J., Mallbris, L., Lindfors, A., & Wahlgren, C. F. (2016). Hereditary angioedema in swedish adults: Report from the national cohort. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(4), 540–545. <https://doi.org/10.2340/00015555-2274>
97. Obtulowicz, K., Książek, T., Bogdali, A., Dyga, W., Czarnobilska, E., & Juchacz, A. (2021). Genetic variants of SERPING1 gene in Polish patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Central European Journal of Immunology*, 45(3), 301–309. <https://doi.org/10.5114/CEJI.2020.101252>
98. Pagnier, A., Dermesropian, A., Kevorkian-Verguet, C., Bourgoïn-Heck, M., Hoarau, C., Reumaux, H., Nugues, F., Audouin-Pajot, C., Blanc, S., Carbasse, A., Jurquet, A. L., Voidey, M., Villedieu, M., Bouillet, L., & Boccon-Gibod, I. (2024). Hereditary angioedema in children: Review and practical perspective for clinical management. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 35(12). <https://doi.org/10.1111/PAI.14268>
99. Parsopoulou, F., Loules, G., Zamanakou, M., Csuka, D., Szilagyi, A., Kompoti, M., Porebski, G., Psarros, F., Magerl, M., Valerieva, A., Staevska, M., Obtulowicz, K., Maurer, M., Speletas, M., Farkas, H., & Germentis, A. E. (2022). Searching for Genetic Biomarkers for Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency (C1-INH-HAE). *Frontiers in Allergy*, 3. <https://doi.org/10.3389/FALGY.2022.868185>
100. Patel, G., & Pongracic, J. A. (2019). Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 441–445. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4267>
101. Polai, Z., Kajdacs, E., Cervenak, L., Balla, Z., Benedek, S., Varga, L., & Farkas, H. (2023). C1-inhibitor/C1-inhibitor antibody complexes in acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13023-023-02625-5/FIGURES/2>
102. Proper, S. P., Lavery, W. J., & Bernstein, J. A. (2020). Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 41(6), S3–S7. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200040>

103. Qiu, S., Cai, Y., Yao, H., Lin, C., Xie, Y., Tang, S., & Zhang, A. (2023). Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023 8:1, 8(1), 1–37. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
104. Radojicic, C., & Anderson, J. (2024). Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor: Current paradigms and clinical dilemmas. *Allergy and Asthma Proceedings*, 45(3), 147–157. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240010>
105. Razak, M. A., Begum, P. S., Viswanath, B., & Rajagopal, S. (2017). Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
106. Ren, Z., Zhao, S., Li, T., Wedner, H. J., & Atkinson, J. P. (2023). Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(4), 1040-1049.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.11.027>
107. Reshef, A., Buttgerit, T., Betschel, S. D., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A. S., Hide, M., Jindal, A. K., Longhurst, H., Peter, J., Riedl, M. A., Zhi, Y., Aberer, W., Abuzakouk, M., Al Farsi, T., Al Sukaiti, N., Al-Ahmad, M., Altrichter, S., Aygören-Pürsün, E., ... Maurer, M. (2024). Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(2), 398-411.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2024.03.024>
108. Reshef, A., Prematta, M. J., & Craig, T. J. (2013). Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: Results of three recent surveys. *Allergy and Asthma Proceedings*, 34(3), 261–266. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3663>
109. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
110. Ritter, A. M. V., Silva, S., de Paula, R., Senra, J., Carvalho, F., Ribeiro, T., & Valle, S. O. R. (2024). A real-world study of hereditary angioedema patients due to C1 inhibitor deficiency treated with danazol in the Brazilian Public Health System. *Frontiers in Medicine*, 11, 1343547. <https://doi.org/10.3389/FMED.2024.1343547/FULL>
111. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D., & López-Trascasa, M. (2005). Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 94(4), 498–503. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61121-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61121-0)
112. Rozevska, M., Kanepa, A., Purina, S., Gailite, L., Nartisa, I., Farkas, H., Rots, D., & Kurjane, N. (2024). Hereditary or acquired? Comprehensive genetic testing assists in stratifying angioedema patients. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00889-5>
113. Šamec, N., Krapež, G., Skubic, C., Jovčevska, I., & Videtič Paska, A. (2025). From Biomarker Discovery to Clinical Applications of Metabolomics in Glioblastoma. *Metabolites*, 15(5), 295. <https://doi.org/10.3390/METABO15050295>
114. Santacroce, R., D’Andrea, G., Maffione, A. B., Margaglione, M., & d’Apolito, M. (2021). The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
115. Sarkar, A., Nwagwu, C., & Craig, T. (2023). Hereditary Angioedema: A Disease Often Misdiagnosed and Mistreated. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 50(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2022.11.005>
116. Schmaier, A. H., McCarty, O., Maurer, M., Bygum, A., Busse, P., & Caballero, T. (2017). Disease Severity, Activity, impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Article*, 4, 1. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00212>

117. Schöffl, C., Haas, A., Herrmann, M., & Aberer, W. (2021). The crux of C1-INH testing in everyday lab work. *Journal of Immunological Methods*, 497. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113109>
118. Schöffl, C., Wiednig, M., Koch, L., Blagojevic, D., Duschet, P., Hawranek, T., Kinaciyan, T., Öllinger, A., & Aberer, W. (2019). Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 17(4), 416–423. <https://doi.org/10.1111/ddg.13815>
119. Schönig, S., Recke, A., Hirose, M., Ludwig, R. J., & Seeger, K. (2013). Metabolite analysis distinguishes between mice with epidermolysis bullosa acquisita and healthy mice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-93>
120. Sharma, J., Jindal, A. K., Banday, A. Z., Kaur, A., Rawat, A., Singh, S., & Longhurst, H. (2021). Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 60(3), 305–315. <https://doi.org/10.1007/S12016-021-08835-8>
121. Sharma, R., Basu, S., Tyagi, R., Siniah, S., Barman, P., Sil, A., Machhua, S., Chawla, S., Pandiarajan, V., Pilania, R. K., Sharma, S., Dhaliwal, M., Suri, D., Rawat, A., Kumaran, S. M., Dogra, S., Singh, S., & Jindal, A. K. (2025). Quality of life in patients with hereditary angioedema correlates with angioedema control: Our experience at Chandigarh, India. *Asia Pacific Allergy*, 15(1), 1–6. <https://doi.org/10.5415/APALLERGY.0000000000000172>
122. Singh, U., & Bernstein, J. A. (2022). Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clinical and Translational Allergy*, 12(10). <https://doi.org/10.1002/clt2.12202>
123. Sinnathamby, E. S., Issa, P. P., Roberts, L., Norwood, H., Malone, K., Vemulapalli, H., Ahmadzadeh, S., Cornett, E. M., Shekoochi, S., & Kaye, A. D. (2023). Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Advances in Therapy*, 40(3), 814–827. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
124. Smith-Byrne, K., Cerani, A., Guida, F., Zhou, S., Agudo, A., Aleksandrova, K., Barricarte, A., Barranco, M. R., Bochers, C. H., Gram, I. T., Han, J., Amos, C. I., Hung, R. J., Grankvist, K., Nøst, T. H., Imaz, L., Chirlaque-López, M. D., Johansson, M., Kaaks, R., Richards, J. B. (2022). Circulating Isovalerylcarnitine and Lung Cancer Risk: Evidence from Mendelian Randomization and Prediagnostic Blood Measurements. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 31(10), 1966–1974. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1033>
125. Speletas, M., Boukas, K., Papadopoulou-Alataki, E., Tsitsami, E., & Germenis, A. E. (2009). Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. *Human Immunology*, 70(11), 925–929. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.08.010>
126. Szabó, E., Csuka, D., Andrási, N., Varga, L., Farkas, H., & Szilágyi, Á. (2022). Overview of SERPING1 Variations Identified in Hungarian Patients With Hereditary Angioedema. *Frontiers in Allergy*, 3, 836465. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.836465>
127. Trifonova, O. P., Maslov, D. L., Balashova, E. E., & Lokhov, P. G. (2023). Current State and Future Perspectives on Personalized Metabolomics. *Metabolites*, 13(1), 67. <https://doi.org/10.3390/METABO13010067>
128. Ulmer, C. Z., Maus, A., Hines, J., & Singh, R. (2021). Challenges in Translating Clinical Metabolomics Data Sets from the Bench to the Bedside. *Clinical Chemistry*, 67(12), 1581. <https://doi.org/10.1093/CLINCHEM/HVAB210>
129. Uminski, K., Betschel, S., & Goodyear, D. (2025). Hereditary angioedema. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 197(15), E417–E418. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.241815>
130. Vanya, M., Watt, M., Shahraz, S., Kosmas, C. E., Rhoten, S., Costa-Cabral, S., Menauthoril, J., Devercelli, G., & Weller, K. (2023). Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S41687-023-00576-W>

131. Vatsiou, S., Zamanakou, M., Loules, G., Psarros, F., Parsopoulou, F., Csuka, D., Valerieva, A., Staevska, M., Porebski, G., Obtulowicz, K., Magerl, M., Maurer, M., Speletas, M., Farkas, H., & Germenis, A. E. (2020). A novel deep intronic SERPING1 variant as a cause of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergology International*, 69(3), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.12.009>
132. Veronez, C. L., Csuka, D., Sheikh, F. R., Zuraw, B. L., Farkas, H., & Bork, K. (2021). The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 9(6), 2229–2234. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2021.03.008>
133. Wang, & Zhi. (2022). Altered Urinary Metabolomics in Hereditary Angioedema. *Metabolites*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/METABO12111140>
134. Weller, K., Donoso, T., Magerl, M., Aygören-Pürsün, E., Staubach, P., Martinez-Saguer, I., Hawro, T., Altrichter, S., Krause, K., Siebenhaar, F., Metz, M., Zuberbier, T., Freier, D., & Maurer, M. (2020). Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(6), 2050-2057.e4. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.02.038>
135. Wentzel, N., Panieri, A., Ayazi, M., Ntshalintshali, S. D., Pourpak, Z., Hawarden, D., Potter, P., Levin, M. E., Fazlollahi, M. R., & Peter, J. (2019). Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *The World Allergy Organization Journal*, 12(9). <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2019.100049>
136. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2022). Hereditary Angioedema. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 40(1), 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>
137. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2023). Hereditary Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 43(3), 533–552. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.10.012>
138. Wood, J., Smith, S. J., Castellanos-Urbe, M., Lourdasamy, A., May, S. T., Barrett, D. A., Grundy, R. G., Kim, D. H., & Rahman, R. (2024). Metabolomic characterisation of the glioblastoma invasive margin reveals a region-specific signature. *Heliyon*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E41309>
139. Wu, G., Bazer, F. W., Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Kim, S. W., Knabe, D. A., Li, P., Li, X., McKnight, J. R., Satterfield, M. C., & Spencer, T. E. (2011). Proline and hydroxyproline metabolism: Implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*, 40(4), 1053–1063. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0715-z>
140. Wu, J., Tang, X., Zhou, N., Wang, X., Liu, P., Zhang, Z., Zhang, S., & Zhi, Y. (2024). Study of Urinary Protein Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 35(5), 0. <https://doi.org/10.18176/jiaci.1032>
141. Wu, Z., Hou, Y., Dai, Z., Hu, C. A. A., & Wu, G. (2019). Metabolism, Nutrition, and Redox Signaling of Hydroxyproline. *Antioxidants & Redox Signaling*, 30(4), 674–682. <https://doi.org/10.1089/ARS.2017.7338>
142. Yamamoto, B., Honda, D., Ohsawa, I., Iwamoto, K., Horiuchi, T., Fukunaga, A., Maehara, J., Yamashita, K., & Hide, M. (2023). Burden of illness seen in hereditary angioedema in Japanese patients: Results from a patient reported outcome survey. *Intractable & Rare Diseases Research*, 12(1), 35. <https://doi.org/10.5582/IRDR.2022.01130>
143. Yang, H., & Zubarev, R. A. (2010). Mass spectrometric analysis of asparagine deamidation and aspartate isomerization in polypeptides. *Electrophoresis*, 31(11), 1764–1772. <https://doi.org/10.1002/ELPS.201000027>
144. Yu, X., & Long, Y. C. (2016). Crosstalk between cystine and glutathione is critical for the regulation of amino acid signaling pathways and ferroptosis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep30033>
145. Zafra, H. (2022). Hereditary Angioedema: A Review. *Wisconsin Medical Journal*, 121(1), 48–53.

146. Zanichelli, A., Arcoleo, F., Barca, M. P., Borrelli, P., Bova, M., Cancian, M., Cicardi, M., Cillari, E., De Carolis, C., De Pasquale, T., Del Corso, I., Di Rocco, P. C., Guarino, M. D., Massaro, I., Minale, P., Montinaro, V., Neri, S., Perricone, R., Pucci, S., ... Zoli, A. (2015). A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0233-x>
147. Zanichelli, A., Magerl, M., Longhurst, H., Fabien, V., & Maurer, M. (2013). *Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe*. <http://www.aaci-journal.com/content/9/1/29>
148. Zanichelli, A., Magerl, M., Longhurst, H. J., Aberer, W., Caballero, T., Bouillet, L., Bygum, A., Grumach, A. S., Botha, J., Andresen, I., & Maurer, M. (2018). Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and Translational Allergy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0229-4>
149. Zhang, H., Liu, S., Lin, C., Luo, S., Yang, L., Jin, Y., Zhu, L., & Wang, M. (2019). Compound heterozygous mutations Glu502Lys and Met527Thr of the FXII gene in a patient with factor XII deficiency. *Hematology (United Kingdom)*, 24(1), 420–425. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1598679>
150. Zuraw, B. L., Bork, K., Bouillet, L., Christiansen, S. C., Farkas, H., Garmenis, A. E., Grumach, A. S., Kaplan, A., López-Lera, A., Magerl, M., Riedl, M. A., Adatia, A., Banerji, A., Betschel, S., Boccon-Gibod, I., Bova, M., Boysen, H. B., Caballero, T., Cancian, M., ... Maurer, M. (2025). Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 68(1). <https://doi.org/10.1007/S12016-025-09027-4>