



ANGIOEDEM

Kada je potrebna dijagnostička obrada ?

Barbara Kvenić, dr.med.

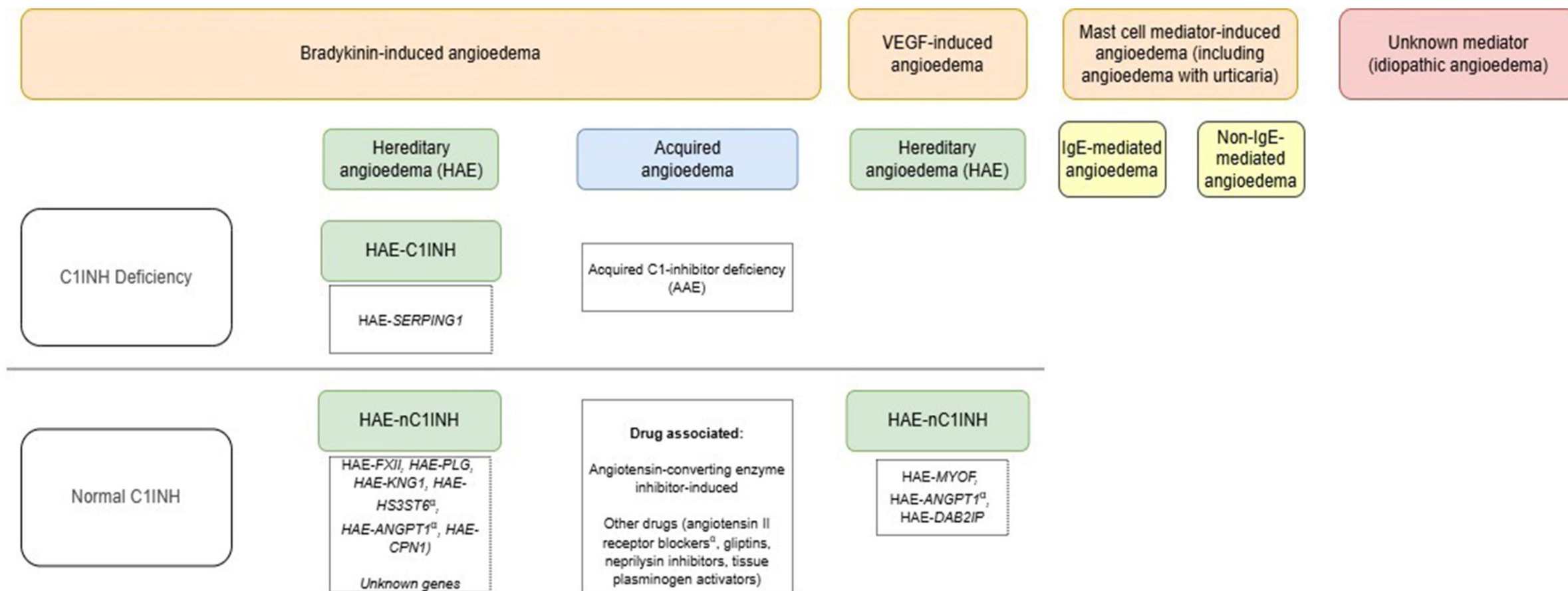
KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju



Klinička prezentacija prema mehanizmu nastanka

	histamin	bradikinin
Urtikarija	Često	Tipično nema
Pruritus	Čest	Obično nema
Nastup	Brz	Sporiji
Trajanje	Obično kraće	Često 2–5 dana
Abdominalni simptomi	Rjeđe	Karakteristični
Laringealni edem	Moguć	Moguć, potencijalno težak
Antihistaminik	U pravilu odgovor	Nema odgovora
Kortikosteroid	Može pomoći	Nema očekivanog učinka
Adrenalin	Kod anafilaksije	Nije specifična terapija

Prijedlog klasifikacije rekurirajućih angioedema na temelju podliježećih endotipova



Klinički kriteriji sumnje na hereditarni angioedem

- **◆ Ponavljajuće otekline kože i potkožnog tkiva**
- **◆ Edem lica, ekstremiteta ili genitalija**
- **◆ Ponavljajuće jake abdominalne tegobe ± povraćanje**
- **◆ Edem jezika, grkljana ili gornjih dišnih putova**
- **◆ Napadi bez urtikarije**
- **◆ Prodromalni simptomi prije napada**
- **◆ Nedjelotvornost antihistaminika, kortikosteroida i adrenalina**
- **◆ Pozitivna obiteljska anamneza**
- **◆ Početak simptoma u djetinjstvu ili adolescenciji**

Laboratorijske i genetske karakteristike bradikinin - posredovanog angioedema

Angioedema endotype	C1-INH antigenic level	C1-INH functional activity	C4	C1q	Anti-C1-INH	Genetic testing
HAE-C1-INH type 1	<50%	<50%	Decreased (80-95% of time)	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
HAE-C1-INH type 2	Normal or elevated	<50%	Decreased (80-95% of time)	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
HAE-nC1-INH	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	<i>FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6, CPN1, DAB2IP</i>
AAE-C1-INH	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased (75% of time)	Present (50% of time)	None
AAE-ACEi	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	None

Abbreviation: C1-INH: C1 esterase inhibitor; HAE-C1-INH: HAE with C1-INH deficiency; HAE-nC1-INH: HAE with normal C1-INH; AAE-C1-INH; AAE-ACEi

Kada dijagnostička obrada NIJE rutinski potrebna?

Kod bolesnika s:

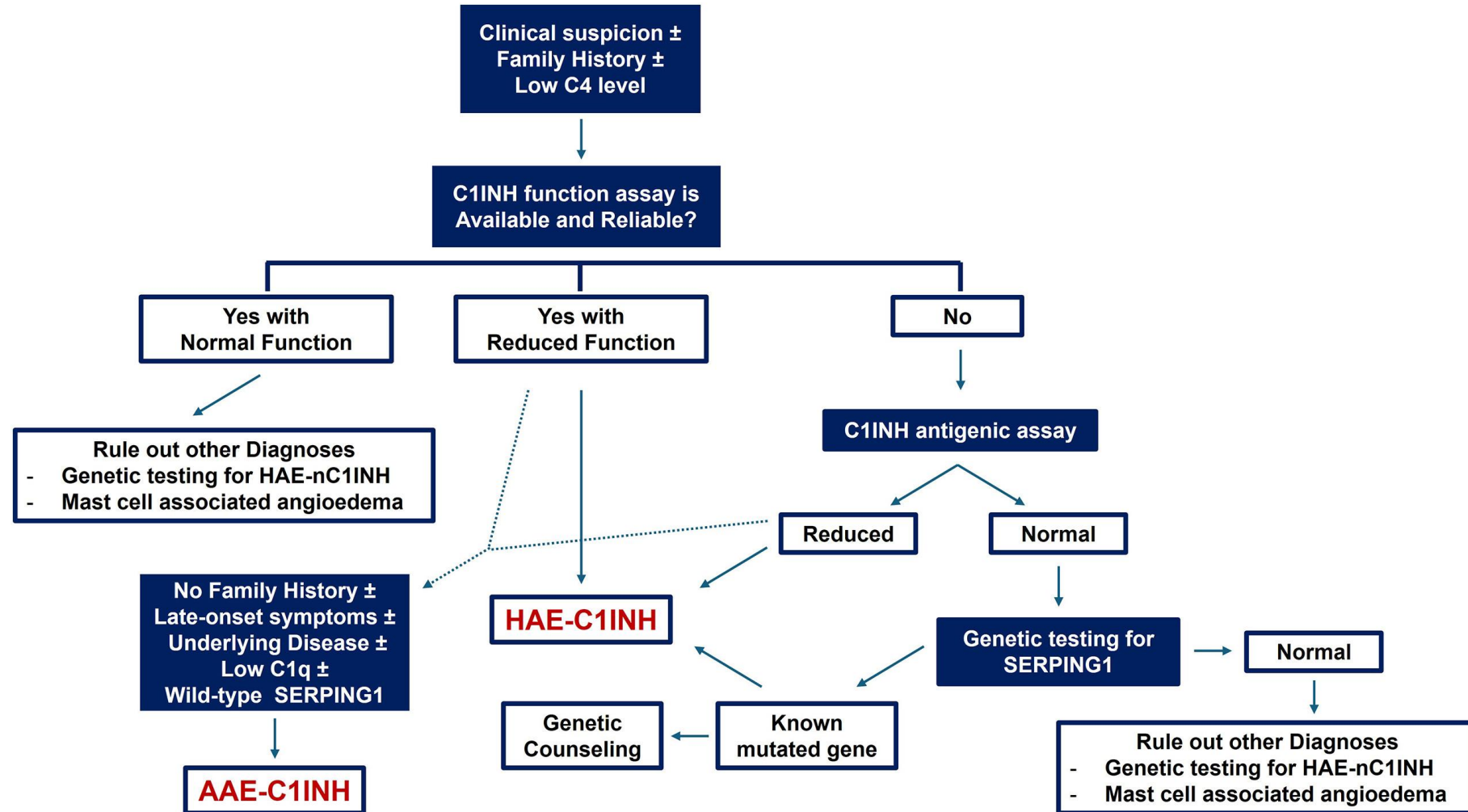
- izoliranom epizodom
- jasnim i prepoznatljivim okidačem
- tipičnom kliničkom slikom
- brzom regresijom simptoma
- bez pozitivne obiteljske anamneze
- bez ponavljanja epizoda
- bez abdominalnih napada
- bez sumnje na lijekovima inducirani bradikininski angioedem

Izbjegavati „laboratorijsku potragu“ bez kliničkog pitanja.

Dijagnostika treba biti vođena fenotipom.

→ **opsežna laboratorijska obrada najčešće nije potrebna !**

Dijagnostički algoritam – sumnja na HAE



Maurer M, et al. *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. **Allergy. 2022; 77: 1961–1990.***
doi:10.1111/all.15214

Vázquez D, et al. *The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities. **World Allergy Organ J. 2026;19(5):101335.***
doi:10.1016/j.waojou.2026.101335.

WAO/EAACI 2022	WAO 2025
C4 + C1-INH antigen + C1-INH funkcija kao standardna početna obrada	C1-INH funkcija je preferirani početni test ako je pouzdan i dostupan
Klasična podjela HAE tip 1 / tip 2	Naglasak na jednostavnijoj kategoriji HAE-C1-INH
HAE-nC1-INH zasebno	Veći naglasak na genetskoj potvrdi
C4 vrlo važan screening test	C4 ostaje koristan, ali nije nužno prvi test ako je kvalitativna C1-INH funkcija dostupna
ODT prema kliničkoj situaciji	Svaki bolesnik s HAE treba imati dostupnu on-demand terapiju, čak i ako je trenutno asimptomatski
Tradicionalni pristup profilaksi	Treat-to-target pristup dugotrajnoj profilaksi
Manje mogućnosti liječenja	Uključeni noviji lijekovi poput sebetralstata, garadacimaba i donidalorsena

<i>Preporuke eksperata</i>	<i>suglasnost</i>
Preporučuje se da se kod svih bolesnika kod kojih se sumnja na HAE kao početna pretraga učini funkcionalno određivanje C1-INH , ako se analiza provodi u specijaliziranom laboratoriju validiranom i pouzdanom metodom.	85%
Ako funkcionalno određivanje C1-INH nije moguće provesti u specijaliziranom laboratoriju, ili je nalaz nepouzdan/neusklađen s kliničkom slikom, test treba ponoviti radi potvrde dijagnoze HAE-C1-INH .	100%
Ako funkcionalni test C1-INH nije dostupan, treba odrediti antigensku koncentraciju C1-INH ; normalna vrijednost ne isključuje HAE-C1-INH .	100%
Ako testiranje C1-INH nije dostupno, određivanje C4 može pomoći u podupiranju i jačanju sumnje na HAE-C1-INH.	97%
Kada su dostupnost i pouzdanost testova C1-INH ograničene, prihvatljivo je istodobno odrediti C4, koncentraciju C1-INH i funkciju C1-INH kako bi se ubrzala dijagnoza.	97%
Kod bolesnika s visokom kliničkom sumnjom na HAE i normalnom funkcijom C1-INH preporučuje se genetsko testiranje na HAE s normalnim C1-INH (HAE-nC1-INH).	100%
Nakon potvrđene dijagnoze HAE-C1-INH, preporučuje se genetsko testiranje gena SERPING1 kada se razmatra prenatalno, neonatalno ili preimplantacijsko genetsko testiranje u obitelji.	85%
Nakon dijagnoze HAE preporučuje se kaskadno testiranje članova obitelji , funkcionalnim/biokemijskim ili genetskim testiranjem, ovisno o dobi i tipu HAE.	100%
Kod sumnje na stečeni angioedem zbog nedostatka C1-INH (AAE-C1-INH) preporučuje se odrediti C1q i protutijela na C1-INH , osobito kod kasnog početka bolesti, izostanka obiteljske anamneze te prisutnosti hematološke ili autoimune bolesti ili sniženih C3/C4.	97%
Preporučuju se dodatni napor za edukaciju studenata medicine i liječnika o kriterijima za sumnju na HAE i odgovarajućem zbrinjavanju angioedema.	100%

„Red flags“ koje ne smijemo propustiti

- ▶ Angioedem bez urtikarije
- ▶ Ponavljane epizode
- ▶ Obiteljska anamneza
- ▶ Abdominalni napadi
- ▶ ACE-inhibitor
- ▶ Slab/nepostojeći odgovor na antihistaminike
- ▶ Otok jezika/larinksa

Zaključno

- Angioedem nije dijagnoza – nego klinički fenotip.
- Najvažnije pitanje: histamin ili bradikinin?
- Rekurentni angioedem bez urtikarije zahtijeva razmišljanje o HAE/AAE.
- Normalan C4 ne isključuje HAE.
- Kod sumnje na HAE ključni su C1-INH funkcija i koncentracija.
- Najnovije WAO smjernice daju prednost funkcionalnom testu C1-INH kada je dostupan pouzdan test.
- Angioedem larinksa prvo je hitno stanje – dijagnostika dolazi nakon stabilizacije.
- Kod snažne kliničke sumnje normalni rutinski nalazi ne smiju zatvoriti dijagnostički proces.

Literatura

1. Vázquez DO, Giavina-Bianchi P, Josviack D, et al. The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities. *World Allergy Organ J.* 2026;19(5):101335. doi:10.1016/j.waojou.2026.101335.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-766.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961-1990.
4. Zuraw BL, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: an updated international consensus paper on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):24. doi:10.1007/s12016-025-09027-4.
5. Mast cell degranulation and bradykinin-induced angioedema—searching for the missing link. *Front Immunol.* 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1399459.
6. Zuberbier T, Ansari ZA, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy.* 2026;81(8):2582-2632. doi:10.1111/all.70210.
7. Craig TJ, Riedl MA, Smith TD, Kasireddy E, Lam OLT, McClain MR. Prevalence and incidence of hereditary angioedema: a systematic literature review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2026. doi:10.1159/000553023.
8. Soegiharto R, Aborah S, Boekema-Bakker N, et al. Angioedema in primary care: disease course and its relation to ACE inhibitor use. *Int J Dermatol.* 2026;65(9):1910-1912. doi:10.1111/ijd.70506.
9. Barešić M, Karanović B, Čulav L, et al. Prevalence, clinical characteristics and the burden of disease of the Croatian adult patients with HAE: nationwide survey analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2026;58(5):218-229. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.427.