

Consenso DANCE

Definition, acronyms, nomenclature,
and classification of angioedema

Dra. Masumi Grau T.

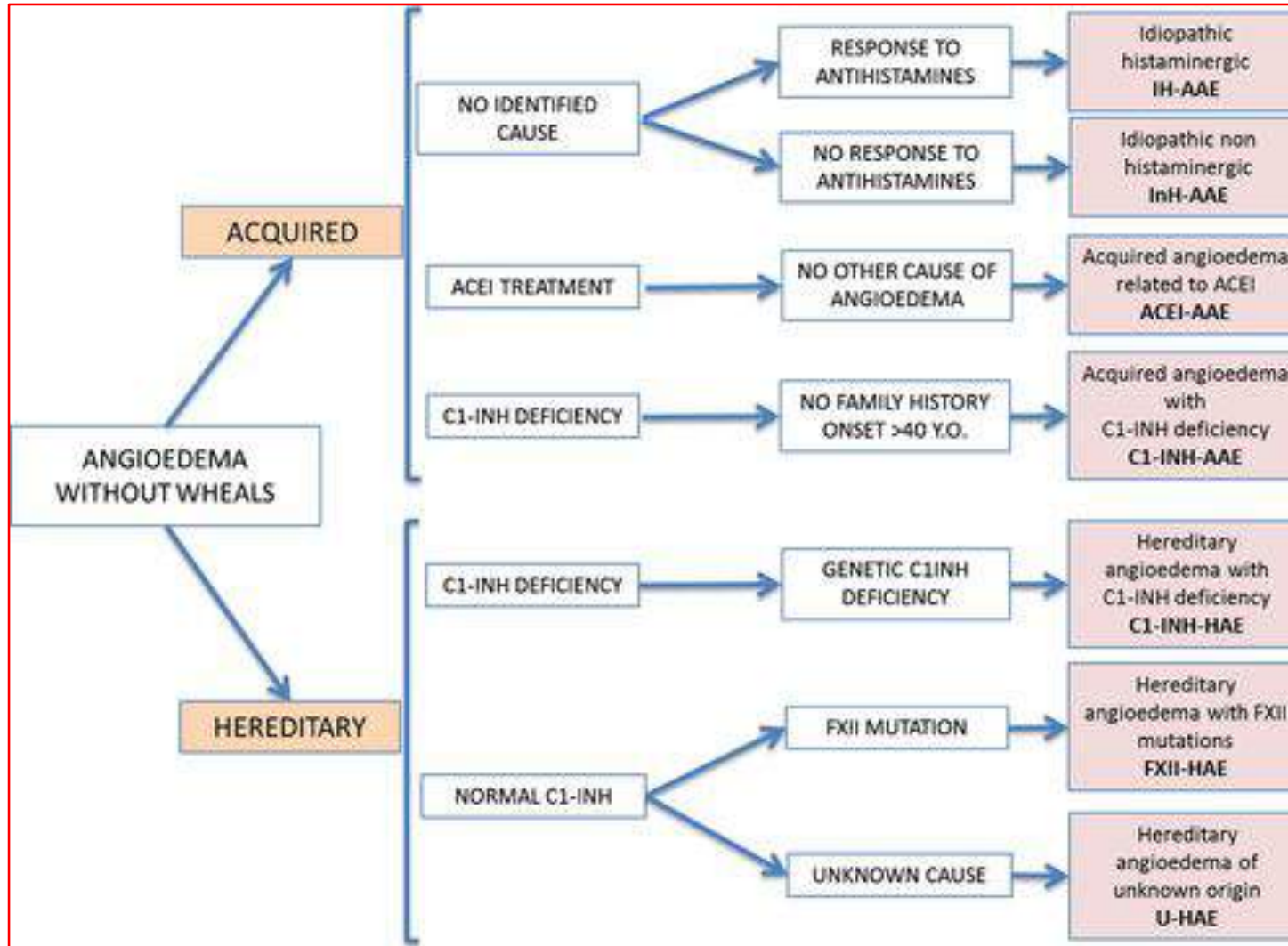
Inmunóloga

Hospital San Juan de Dios

Clínica Alemana

- Sin conflictos de interés para esta charla

Primer Consenso por el grupo HAWK



Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY



Position Paper

Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group

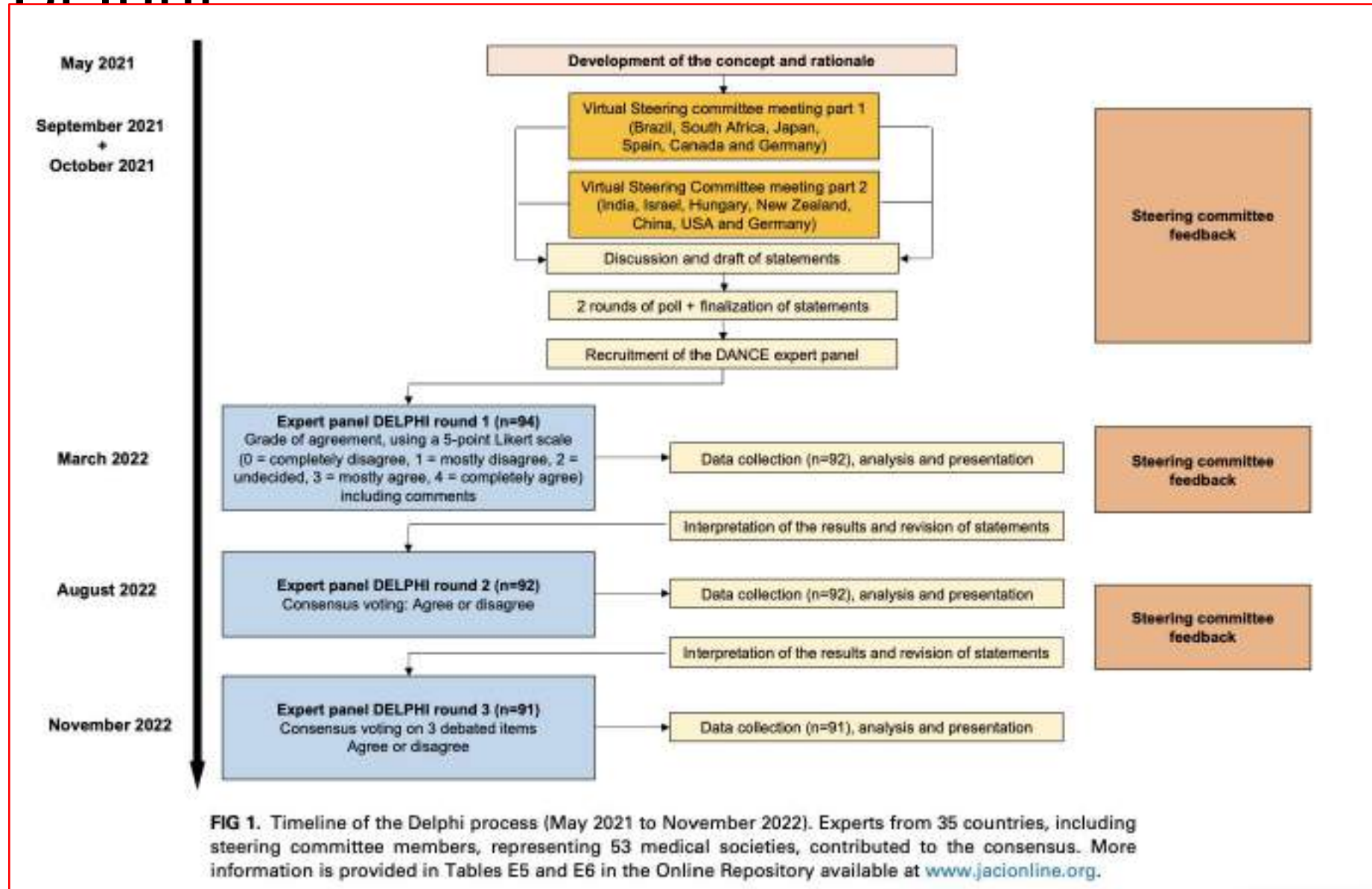
M. Cicardi, W. Aberer, A. Banerji, M. Bas, J. A. Bernstein, K. Bork, T. Caballero, H. Farkas, A. Grumach, A. P. Kaplan, M. A. Riedl, M. Triggiani, A. Zanichelli, B. Zuraw, on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

Consenso DANCE

• **Objetivo**

- Crear un nuevo sistema de clasificación de AE que sea **ampliamente** aceptado en todos los países y que **combine manifestaciones clínicas, mecanismos, biomarcadores y genética**.
- Incluir **nomenclatura** (abreviaciones/acrónimos) de todos los tipos y subtipos de AE y de esa forma armonizar el vocabulario de las publicaciones.
- Mejorar el cuidado de los pacientes logrando mejor diagnóstico y terapias adecuadas.

Consenso DANCE y proceso Delphi



- 91 expertos conformaron DANCE directiva y panel de experto
- 35 países
- 7 especialidades médicas
- Pertencientes a 53 sociedades médicas

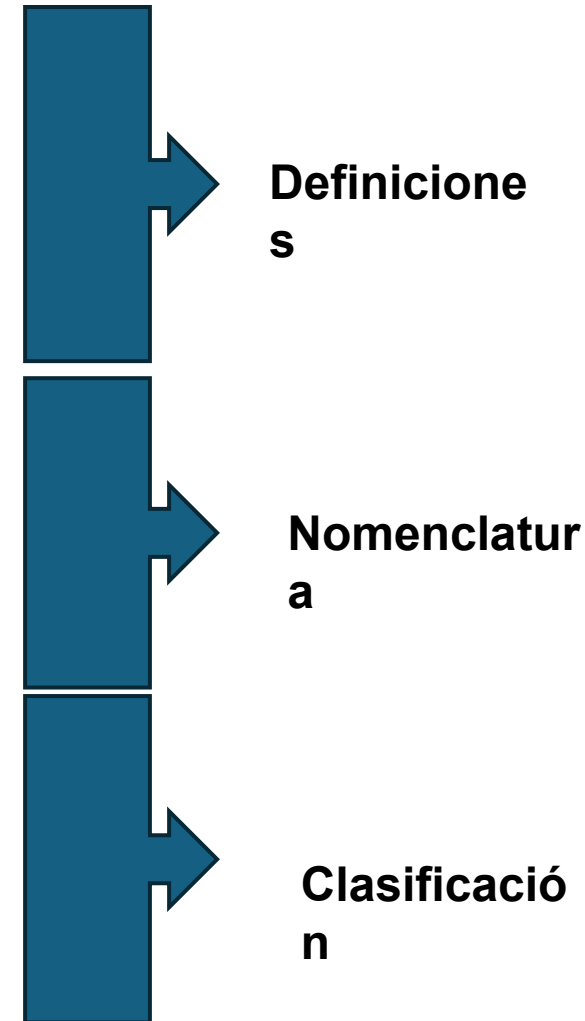
TABLE I. Summary of key statements and rate of agreement obtained after 3 rounds of Delphi process

Statement no.	Statement	Agreement*
1	Angioedema is defined as "a paroxysmal, localized, and self-limiting swelling of the subcutaneous and/or submucosal tissue, due to a temporary increase in vascular permeability" (modified from Cicardi et al, ¹ Allergy 2014).	98%
2	Wheal in urticaria is characterized by 3 typical features (modified from Zuberbier et al, ⁶ Allergy 2022): 1. Sharply circumscribed superficial central swelling of variable size and shape, almost invariably surrounded by reflex erythema. 2. Itching or sometimes burning sensation. 3. Fleeting nature, with skin returning to normal appearance, usually within 30 minutes to 24 hours.	99%
3	Prodromes of AE are characterized by (modified from Leibovich-Nassi and Reshef, ⁴¹ Clin Rev Allergy Immunol 2021): 1. Sign or symptom often indicating impending onset of attack. 2. Manifested subjectively (ie, pain, tingling, anxiety) or objectively (ie, skin rash, flushing, diarrhea). 3. Typically occur 1 to 12 hours before attack. 4. May reiterate in the same manner, allowing patients to predict possible onset of upcoming attacks.	97%
4	The collective acronym for all types of angioedema will be AE (plural, AEs).	100%
5	Acronyms for inherited angioedema (AE) types will start with letter H, for hereditary (ie, HAE-C1INH); and use of letter A, for acquired, before AE is reserved for AE due to acquired C1INH deficiency (ie, AAE-C1INH).	99%
6	Acronyms will assemble by using disease first (ie, HAE), followed by mechanism/biomarker, which may be separated by dash or hyphen (ie, HAE-FXII, AE-ACEI).	99%
7	Mechanisms, mediators, or biomarkers will be inscribed without dash or hyphen (ie, ACEI, C1INH).	95%
8	The 2 known types of HAE due to C1INH deficiency will use suffix Type1 or Type2 (ie, HAE-C1INH-Type1, HAE-C1INH-Type2).	99%
9	Acronyms of all coagulation-contact system components will follow definitions of Schmaier et al ⁴² (J Thromb Haemost 2019).	99%
10	Acronyms currently used to describe AE treatment strategies will remain the same (ie, ODT, STP, LTP).	99%
11	AE categories will be assembled into 3 endotypes and 2 subgroups.	89%
12	All recurrent mast cell-mediated AEs (histamine mediated, "allergic anaphylactic") will be designated as AE-MC endotype.	99%
13	All AEs related to pathomechanism of the contact kallikrein/kinin system (KKS) will be designated as AE-BK endotype.	98%
14	All AEs related to intrinsic vascular endothelium abnormalities and mutations will be designated as AE-VE endotype.	97%
15	HAE-HS (HS3ST6 mutation) is categorized as AE-VE endotype.	98%
16	All drug-induced AEs without proven pathomechanisms will be designated as AE-DI type.	85%
17	ACE inhibitor-induced AE is categorized as AE-DI type.	93%
18	AEs with still-unknown mechanism/triggers will be designated as AE-UNK type.	90%
19	Episodic AE with eosinophilia (EAE, Gleich syndrome) is categorized as AE-UNK type.	100%

FXII, Factor XII; LTP, long-term prophylaxis; ODT, on-demand treatment; STP, short-term prophylaxis.

*Rate of agreement reflects percentage of experts who agreed with the statement, as determined during 3 Delphi rounds of consensus finding.

Resumen de declaraciones



Definición de Angioedema (1) y Habón (2)

1. “Edema **paroxístico**, localizado y autolimitado del tejido subcutáneo **y/o** submucoso debido a un aumento temporal de la permeabilidad vascular”
2. El habón o roncha de la urticaria se caracteriza por:
 1. Edema central superficial bien delimitado de diferentes tamaños y formas casi siempre rodeado de eritema reflejo
 2. Prurito o en ocasiones ardor
 3. Naturaleza transitoria, volviendo a normal en **30 minutos – 24 horas**.

Definición de pródromo (3)

- Pródromo de AE se caracteriza por:
 1. Signo o síntoma que **usualmente** precede una crisis de AE.
 2. Se manifiesta por dolor, hormigueo, ansiedad, rash, flushing o diarrea.
 3. Aparece típicamente 1 a 12 horas antes de la crisis.
 4. Suele presentarse de la misma forma y los pacientes pueden reconocerlo.

Nomenclatura de AE (4-10)

- Angioedema □ **AE** (plural AEs)
- Hereditario □ **H**
- Adquirido □ **A**
 - Solo se mantiene la A en el AE adquirido con déficit de C1 INH (AAE-C1INH)
- El acrónimo se conforma usando la **enfermedad primero** (ie, HAE) **seguido por el mecanismo/biomarcador** separado por guion (ie, HAE-FXII, AE-ACEI)
- Para los dos tipos de HAE con déficit de C1 inhibidor **se agregará el sufijo Tipo 1 o Tipo 2** □ (ie, HAE-C1INH tipo 1, HAE –C1INH tipo 2)

Nomenclatura de AE (4-10)

TABLE II. Abbreviations/acronyms of coagulation-contact system components

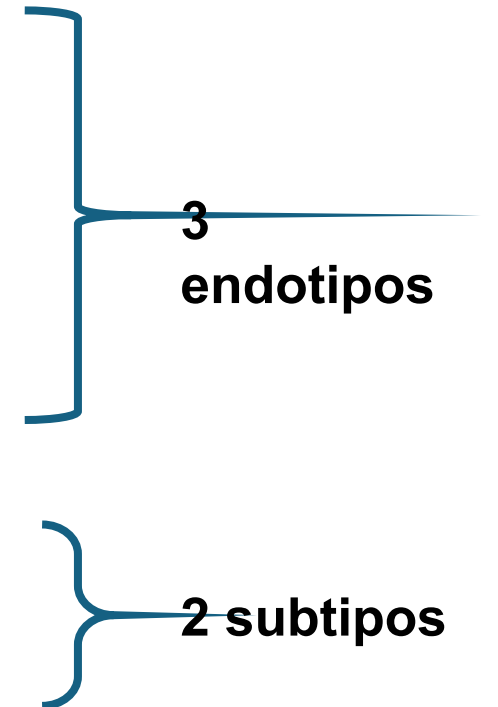
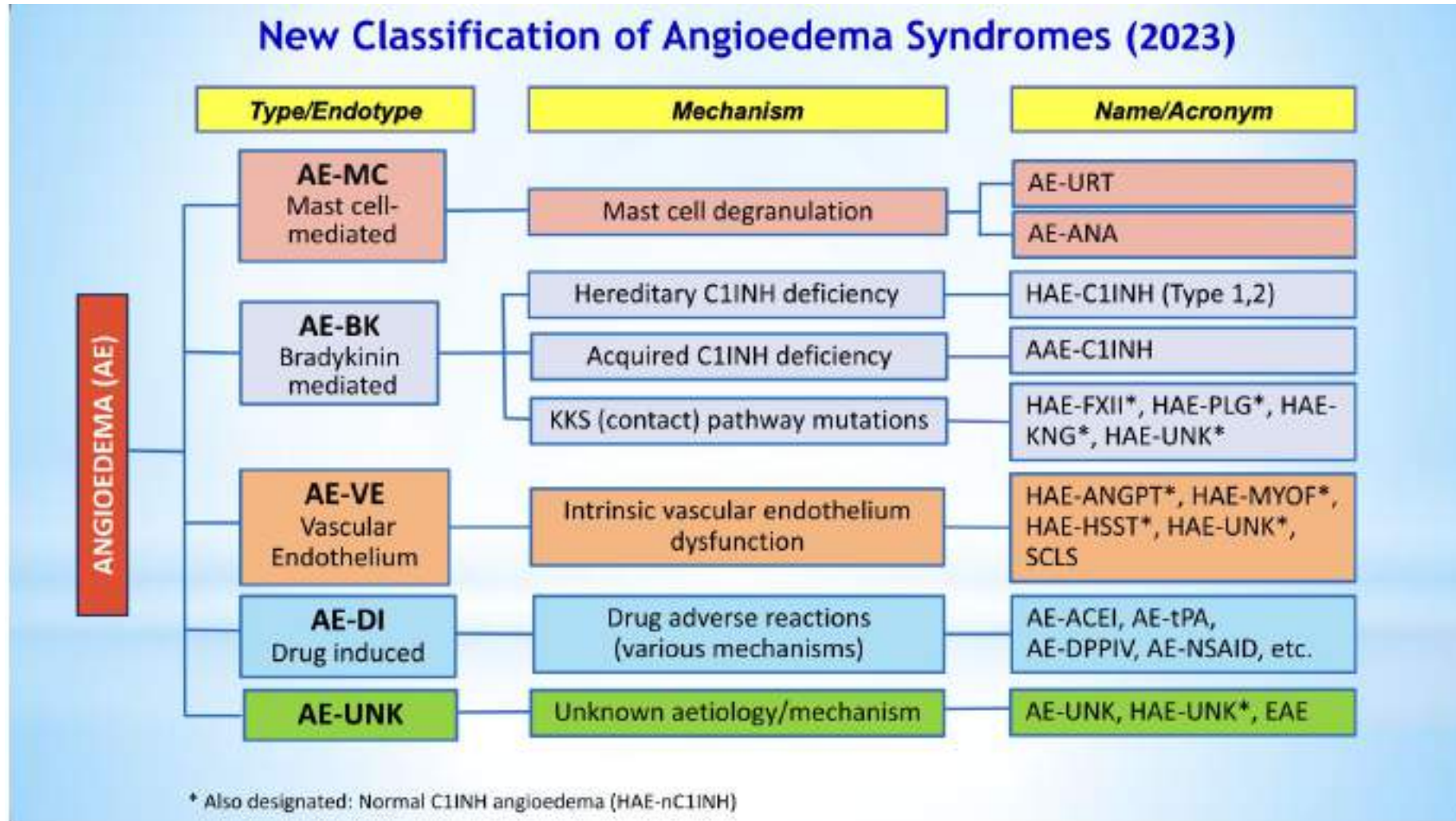
Name	Acronym
Bradykinin	BK
Cleaved high-molecular-weight kininogen	cHK
Activated factor XII	FXIIa
Coagulation factor XII (Hageman factor)	FXII
Coagulation factor XI (Rosenthal factor)	FXI
High-molecular-weight kininogen (Williams/Fitzgerald factor)	HK
Low-molecular-weight kininogen	LK
Plasma prekallikrein (Fletcher factor)	PK
Plasma kallikrein	PKa

Modified from Schmaier et al⁴³ (J Thromb Haemost 2019).

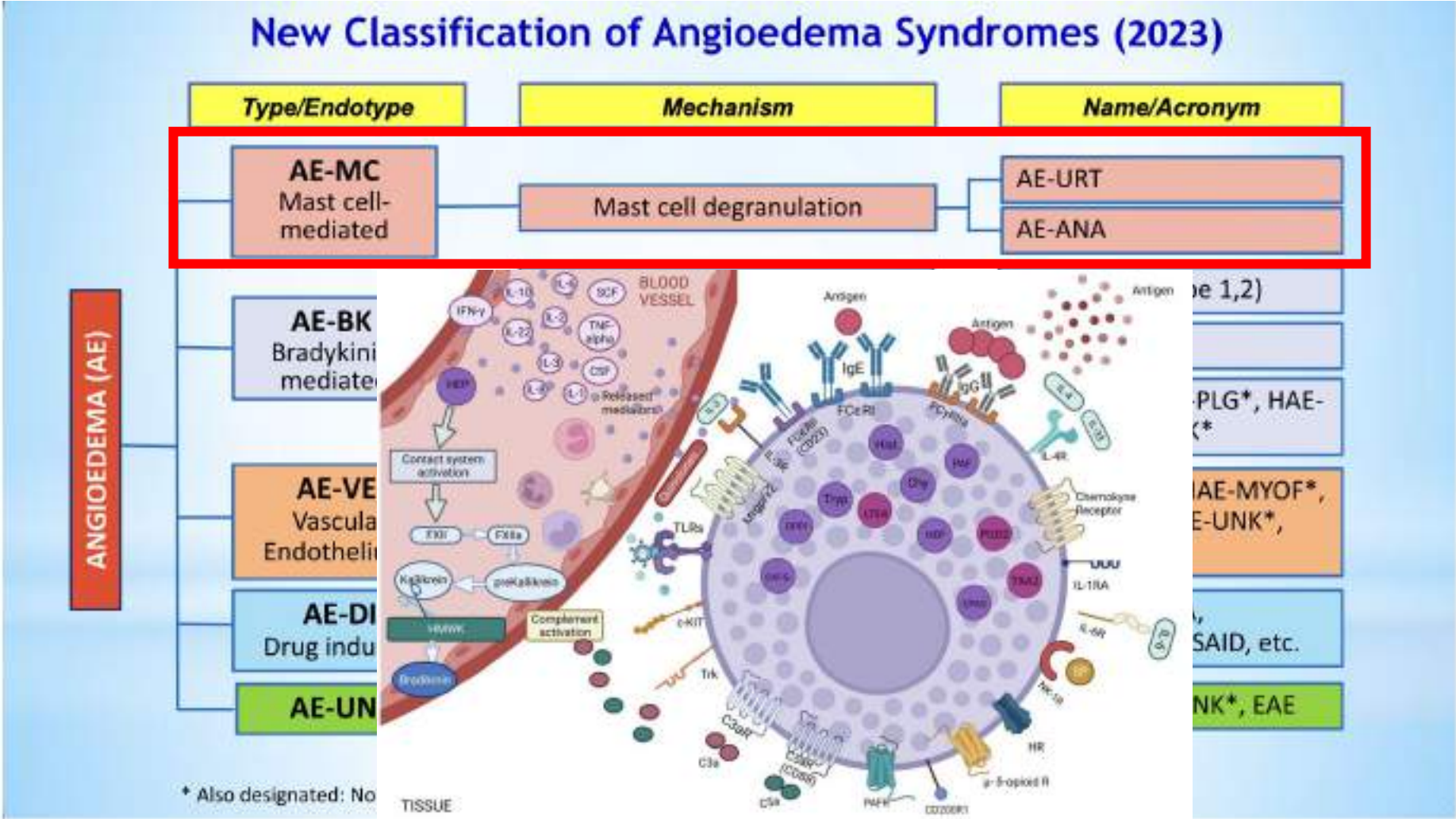
- Se mantienen las abreviaciones para el tratamiento de los AE
 - ODT (on demand)
 - STP (short-term prophylaxis)
 - LTP (long-term prophylaxis)

Propuestos y aprobados por la Sociedad internacional de trombosis y hemostasia

Clasificación de AE (11-19)

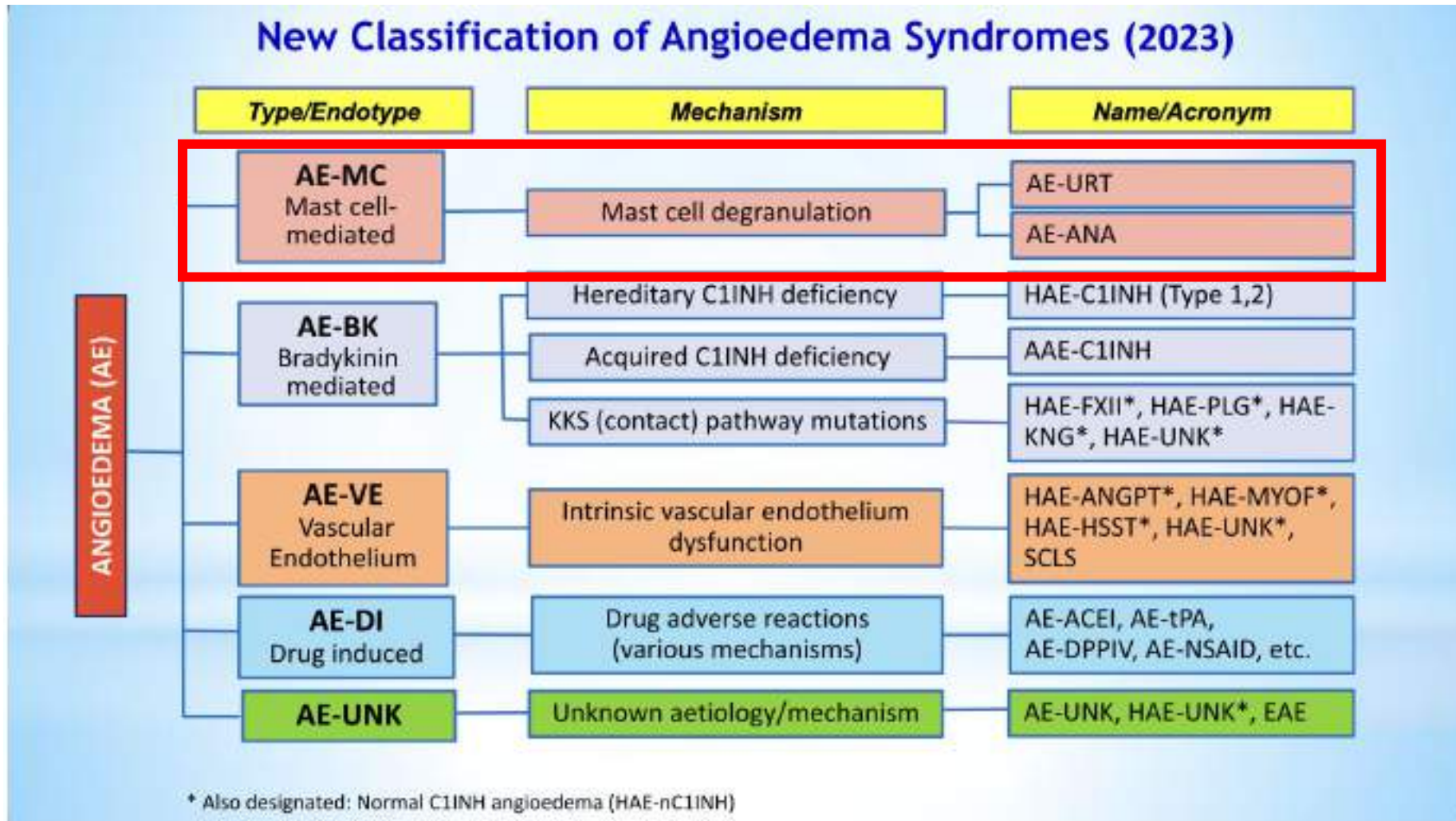


Clasificación de AE (11-19)



Galvan-Blasco P, Gil-Serrano J, Sala-Cunill A. New Biomarkers in Anaphylaxis (Beyond Tryptase). Curr Treat Options Allergy. 2022;9(4):303-322.

Clasificación de AE (11-19)



Types	Subtypes
Spontaneous urticaria	Acute spontaneous urticaria CSU
Inducible urticaria	Cold urticaria
	Delayed pressure urticaria
	Heat urticaria
	Solar urticaria
	Symptomatic dermographism
	Elicit dermographism and threshold test ^{C21}
	Vibratory angioedema
	Aquagenic urticaria
	Cholinergic urticaria
	Contact urticaria

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: 734–766.

Clasificación de AE (11-19)



Reshef A. et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411.

HAE-PLG

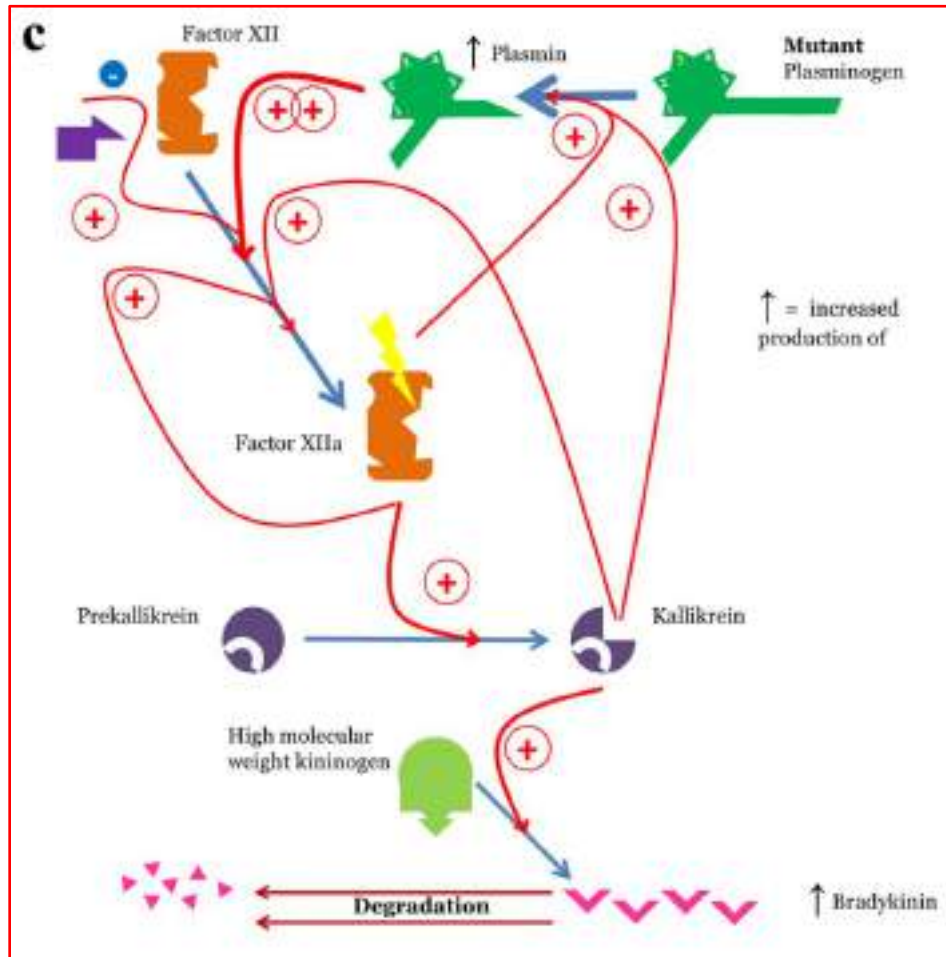
Angioedema hereditario por mutación del plasminógeno

- 2017 □ Bork et al. identificó una nueva mutación en el exón 9 del gen del PLG c.988A>G en 4 familias.
- Transmisión autosómica dominante.
- Al día de hoy son aprox. 25 familias □ 100 pacientes
- El plasminógeno es el precursor inactivo de la plasmina y esta activa al FXII □ BK
 - La mutación altera la estructura de la proteína con mayor afinidad a los activadores tisulares y por tanto sobreproducción de PL, FXIIa y BK

HAE-PLG

Características clínicas

- Presentación en la edad adulta
- Mas compromiso facial □ edema lingual
- Menos frecuente en otras localizaciones
- No presentan pródromo de eritema marginatum
- Uso de iECA y bloqueadores del receptor de angiotensina 1 gatilla los AE

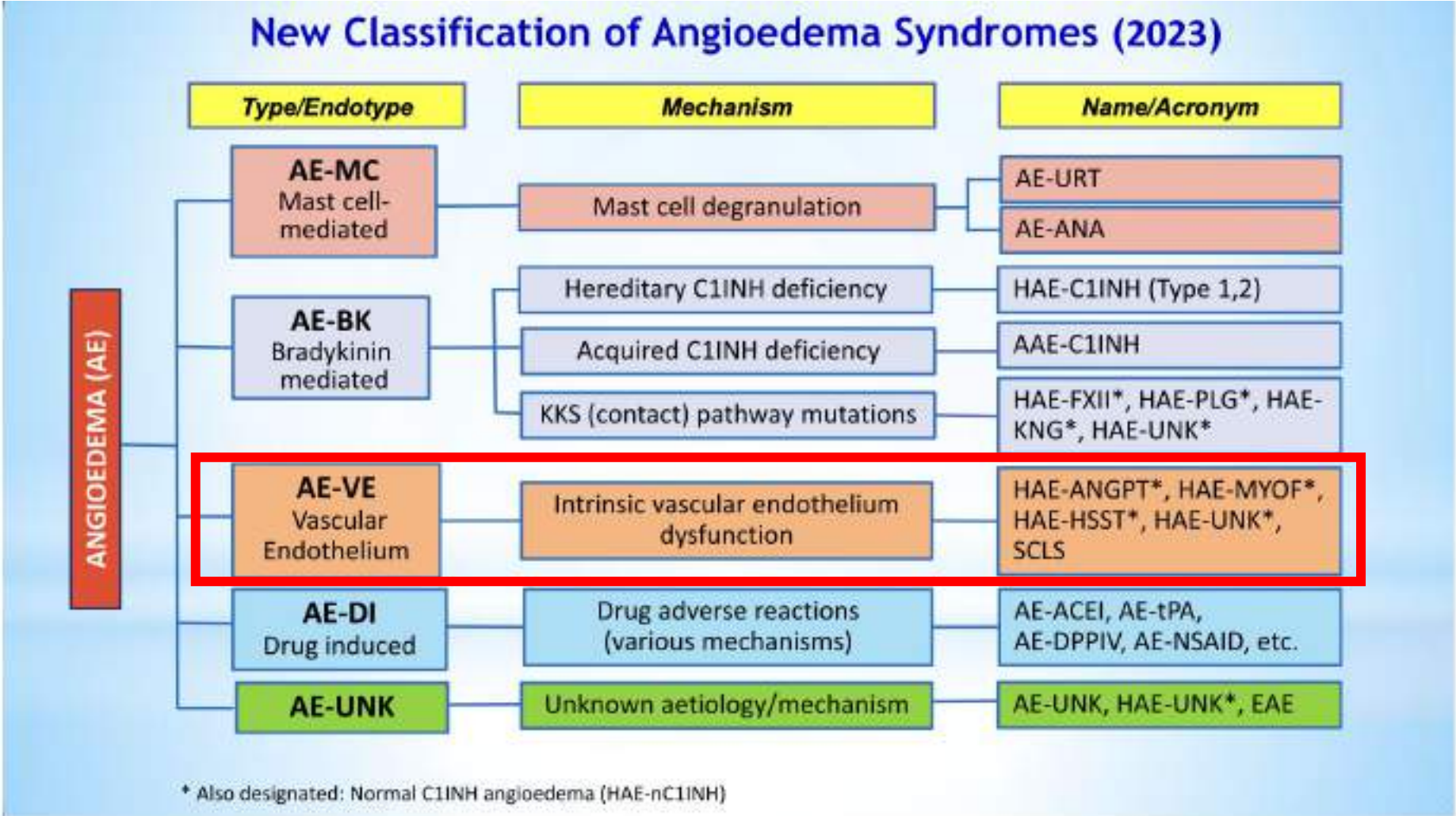


HAE-KNG

Angioedema hereditario por mutación del kininógeno 1

- 2019 □ Bork et al. describió la mutación del gen KNG1 en 6 miembros de una familia.
- Herencia autosómica dominante
- Este gen transcribe para kininógeno de alto peso molecular (HK) y bajo peso molecular (LK)
- La mutación produce un cambio estructural en el punto de clivaje N terminal de la HK y LK □ **BK aberrante**

Clasificación de AE (11-19)



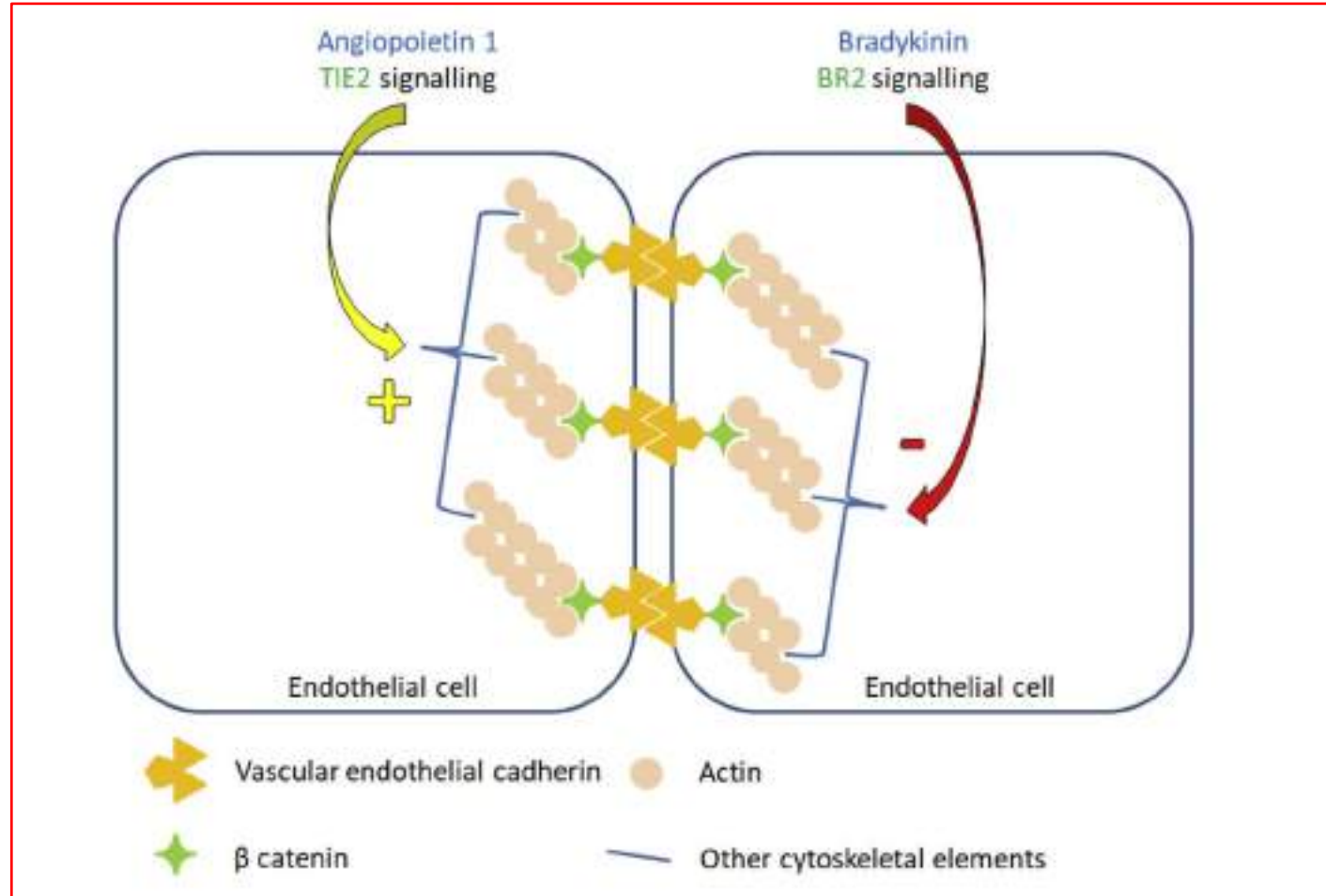
Reshef A. et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411.

HAE-ANGPT

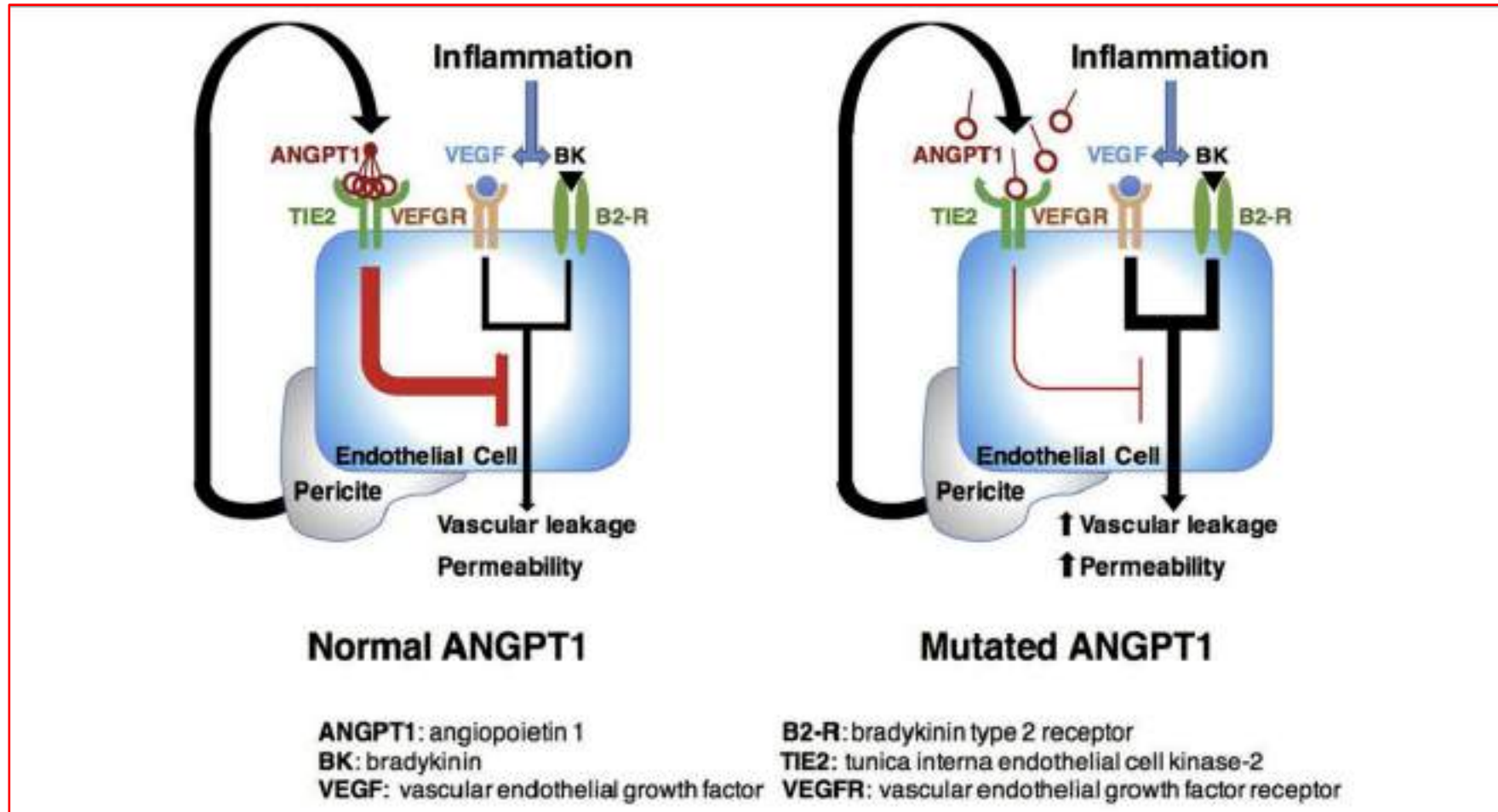
Angioedema hereditario por mutación de la angiopoietina 1

- 2018 □ Baffuno et al. identificó una mutación en el gen ANGPT1 en una familia italiana
 - Transmisión autosómica dominante
 - 3 familias descritas hasta ahora
 - La ANGPT1 tiene un rol crucial en promover la supervivencia de las células endoteliales e inhibe la extravasación de plasma mediada por la BK y por el VEGF
 - La ANGPT1 mutada no es capaz de formar multímeros ni de unirse a su receptor TIE2

HAE-ANGPT



HAE-ANGPT

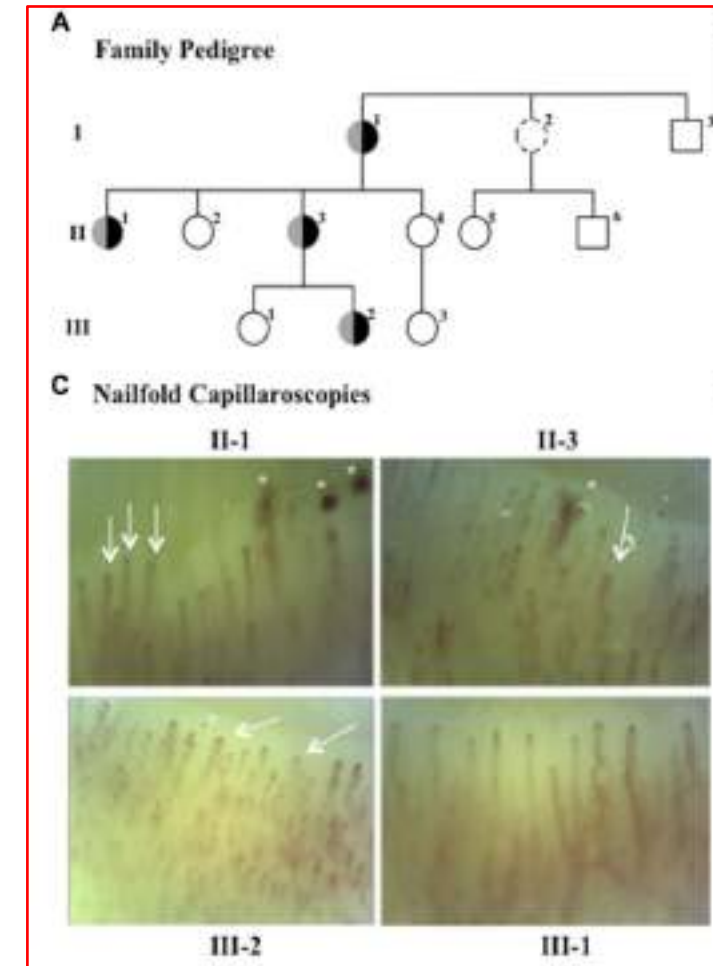
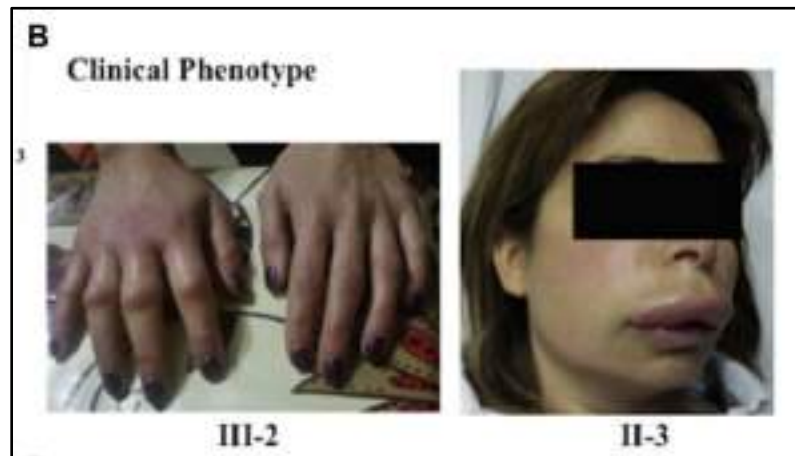


Bafunno, Valeria et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (*ANGPT1*) associates with a new type of hereditary angioedema *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018;

Volume 141, Issue 3, 1009 - 1017

HAE-ANGPT

- Características clínicas
 - AE desde la segunda década
 - Compromiso orofacial y abdominal
 - Alteración en la capilaroscopia

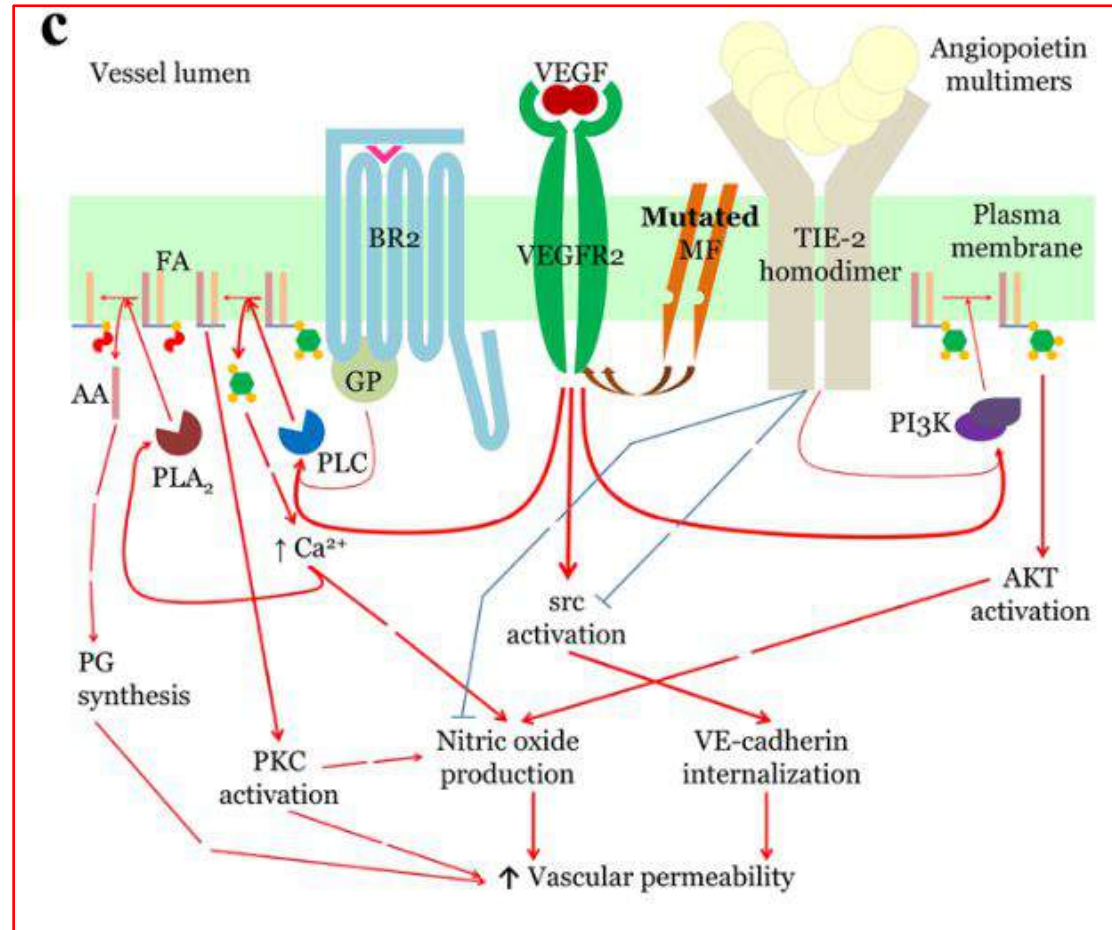


HAE-MYOF

Angioedema hereditario por mutación de la myoferlina

- 2020 □ Ariano et al. mutación en el gen de la myoferlina en 3 mujeres (madre y 2 hijas)
- Herencia autosómica dominante
- La myoferlina previene la degradación del VEGFR2
- La myoferlina mutada (GOF) lleva a un aumento en la expresión del VEGFR2 □ aumento en la permeabilidad vascular

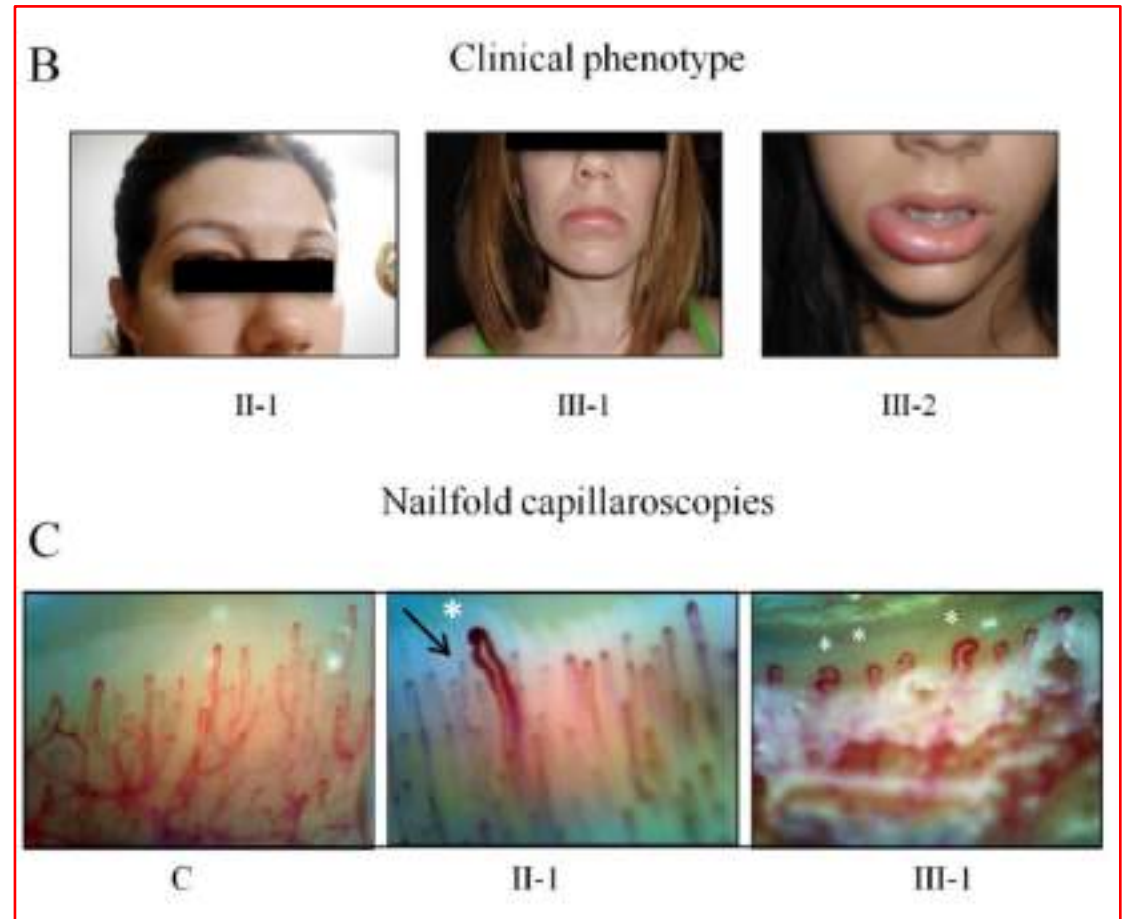
HAE-MYOF



HAE-MYOF

• Características clínicas

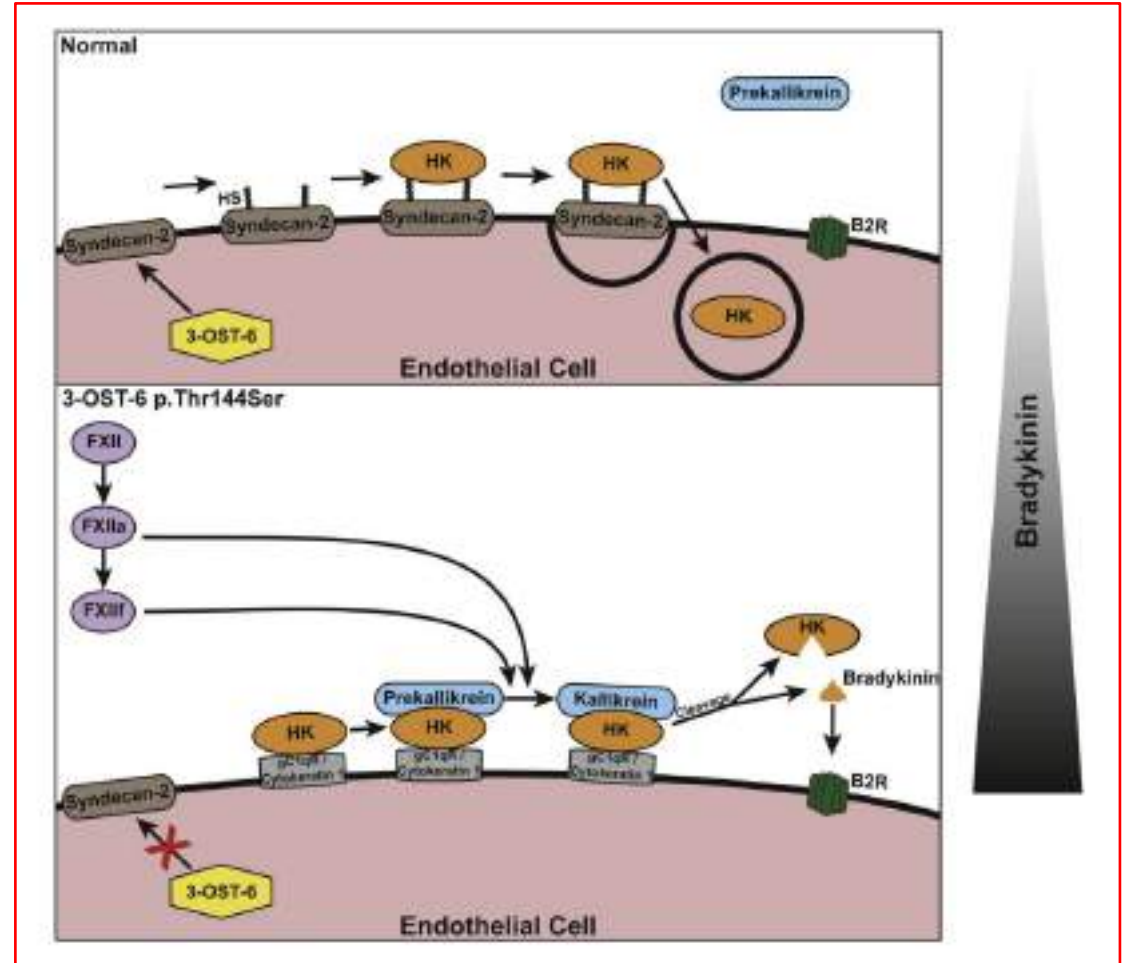
- Inicio en la segunda década.
- AE de cara, labios y mucosa oral.
- Gatillantes: menstruación y altas temperaturas
- Alteración en la capilaroscopia



HAE-HSST

Angioedema hereditario por mutación del heparán sulfato 3-O-sulfotransferasa 6(HS3ST6)

- 2021 □ Bork et al. □ 1 familia con 3 casos (mujeres) de AE recurrente
 - El HK es endocitado en la células endoteliales gracias a la interacción del HS con los proteoglicanos
 - Mutación de HS3ST6 no permite la endocitosis y el HK queda expuesto para su clivaje con aumento en la producción de BK



HAE-HSST

- **Características clínicas**

- Todas son mujeres
- Inicio de crisis entre 12 y 20 años
- Frecuencia de crisis variable (1.2 – 36 crisis/año)
- Compromiso de cara, extremidades, abdomen, laríngeo y lengua
- Exacerbación con uso de estrógenos

SCLS

Systemic capillary leak syndrome o Enfermedad de Clarkson

- Descrita por primera vez por el Dr. Bayard Clarkson en 1960 en una mujer con episodios recurrentes de AE extenso, de shock hipovolémicos y anasarca.
- Entre 1960-2010 □ 126 casos
- Entre 2010-2016 □ 134 nuevos casos
- **Presentación clínica**
 - **Fase de pérdida:** Shock y anasarca (70% volumen plasmático total) □ (X duración:3,8 días)
 - **Fase post perdida:** reingreso del volumen desde el tejido periférico al intravascular □ 48 hrs. a 1 semana
 - **Complicaciones:** edema pulmonar agudo, IRA, TEP, taponamiento cardíaco, Síndrome compartamentales.

SCLS

- Diagnóstico: 3 Hs
 - Hipotensión: PAS <90mm Hg
 - Hemoconcentración: Hcto > a 49%-50% en hombres y 43%-45% en mujeres
 - Hipoalbuminemia: < 3g/dl
 - Se debe descartar sepsis, anafilaxia, síndrome nefrótico, tumores neuroendocrinos, síndrome vena cava inferior, HAE

TABLE I. Characteristics of 134 new cases of SCLS reported between 2010 and 2016

Age at diagnosis*	48.3 y (newborn-85 y)†
Sex (female/male)	71/63 (52.2%)
Identifiable precipitating trigger for attacks	44%
MGUS‡	68% (adults only)
M-spike concentration (g/L)*§	3.5 (1-19)
Breakthrough episodes on theophylline-based regimen	84% (47/56)
Median annual attack frequency on theophylline-based regimen	2.25 (0-20)
Breakthrough episodes on IVIG/SCIG	25% (18/73)
Median annual attack frequency on IVIG/SCIG	0 (0-3.3)
Overall mortality rate	14%

SCIG, Subcutaneous immunoglobulin.

*Median (range) of monoclonal paraprotein (M-spike) concentration by means of immunofixation electrophoresis.

†Seventy-fifth percentile = 49.8 years; 25th percentile = 16 years.

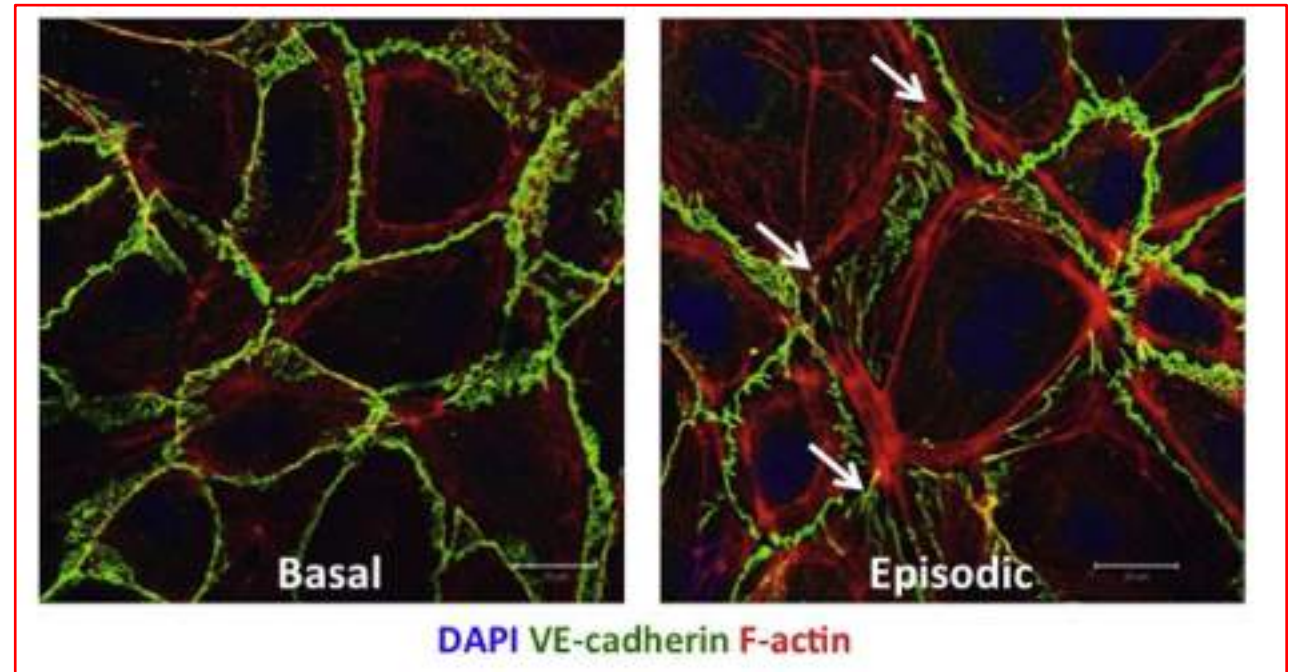
‡Monoclonal gammopathy of unknown significance.

§Based on 41 cases excluding the European registry (concentrations not reported).

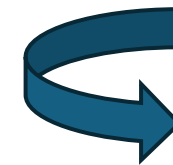
||Includes 2 non-SCLS-related deaths.

SCLS

- Fisiopatología
 - Ausencia de anomalías estructurales persistentes
 - Disfunción de la barrera **reversible** en respuesta a estímulos (actores humorales) que lleva a la hiper permeabilidad vascular endotelial.

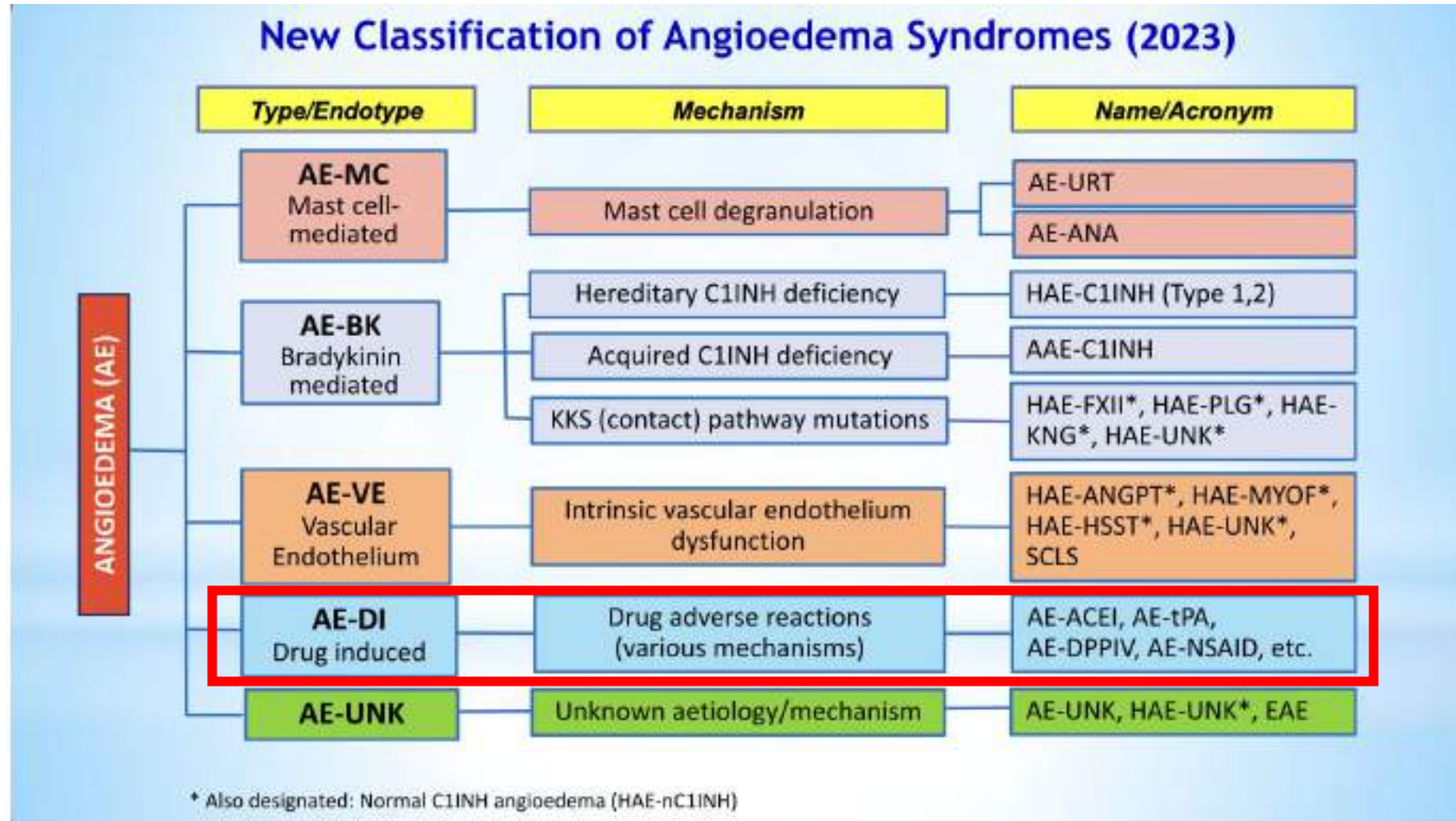


Citocinas proinflamatorias, VEGF y Angpt-2



Disrupción de la VE-cadherin, con rotura de fibras de actina
y formación de gaps entre las células

Clasificación de AE (11-19)



Reshef A. et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411.

AE inducido por fármacos (AE-DI)

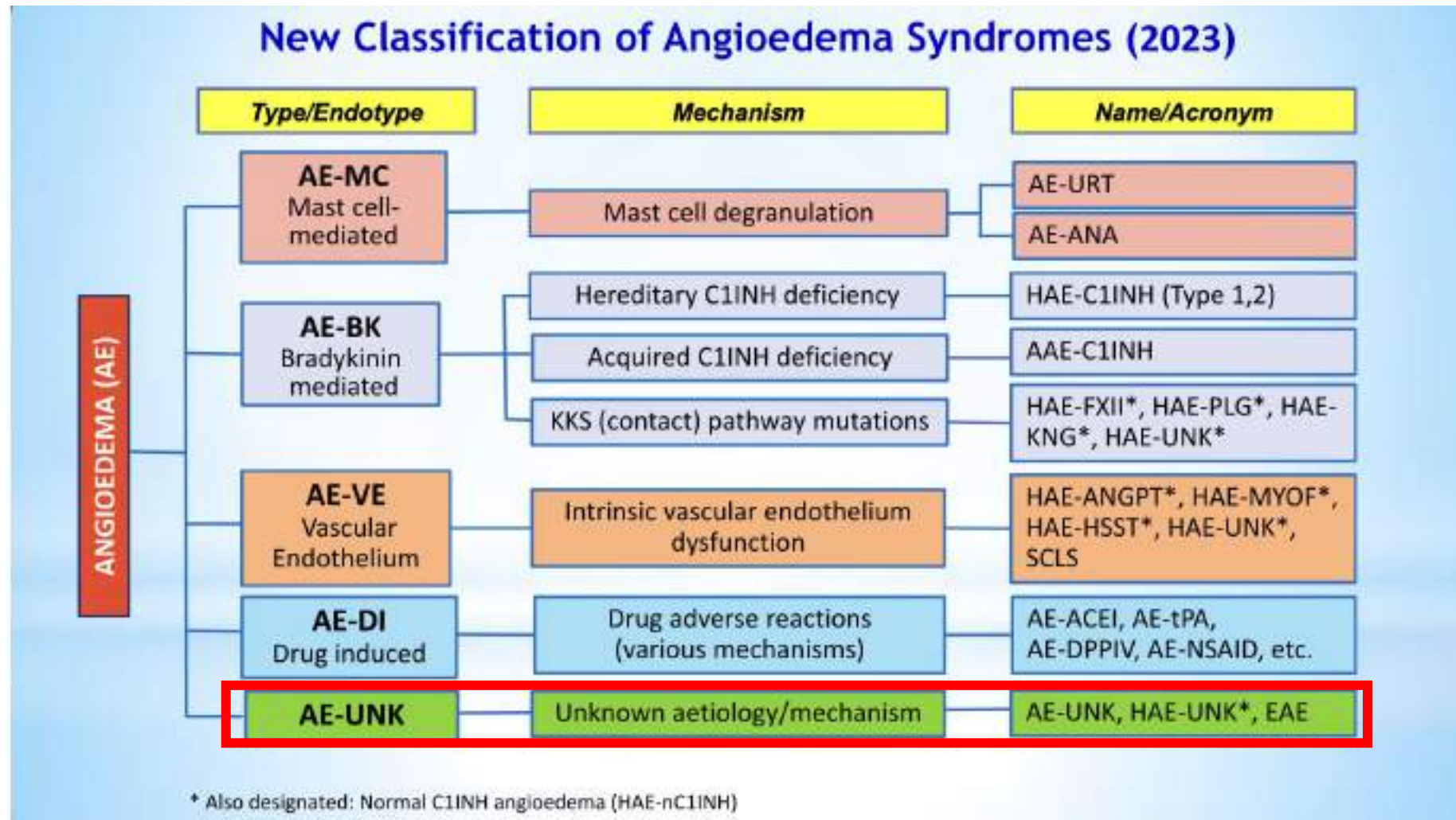
TABLE IV. Drugs implicated in angioedema

Drug or drug family	Acronym	Examples	References
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (-prils)	ACEI	Enalapril, ramipril, captopril, lisinopril, benazepril, cilazapril	50-60
Angiotensin receptor blockers (-sartans)*	ARB	Losartan, olmesartan, candesartan, telmisartan	51-54
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	NSAID	Aspirin, ibuprofen, naproxen	66
Recombinant human tissue plasminogen activator	rhtPA	Streptokinase, alteplase, tenecteplase	67-71
Dipeptidyl peptidase IV blockers	DPPIV	Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin	62,63
Angiotensin receptor–neprilysin inhibitors	ARNI	Sacubitril	64,65

*ACEI-induced angioedema is not a contraindication to angiotensin receptor blocker therapy.

- Los ACEI, DPPIV y los ARNI son conocidos gatillantes de cuadros de AE □ mediado por BK
- Los NSAID □ aumento de leucotrienos o degranulación MC
- rhtPA □ clivaje de HK

Clasificación de AE (11-19)



Reshef A. et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. J Allergy Clin Immunol 2024;154:398-411.

AE idiopático (AE-UNK)

Incluye a AE-UNK, HAE –UNK, EAE

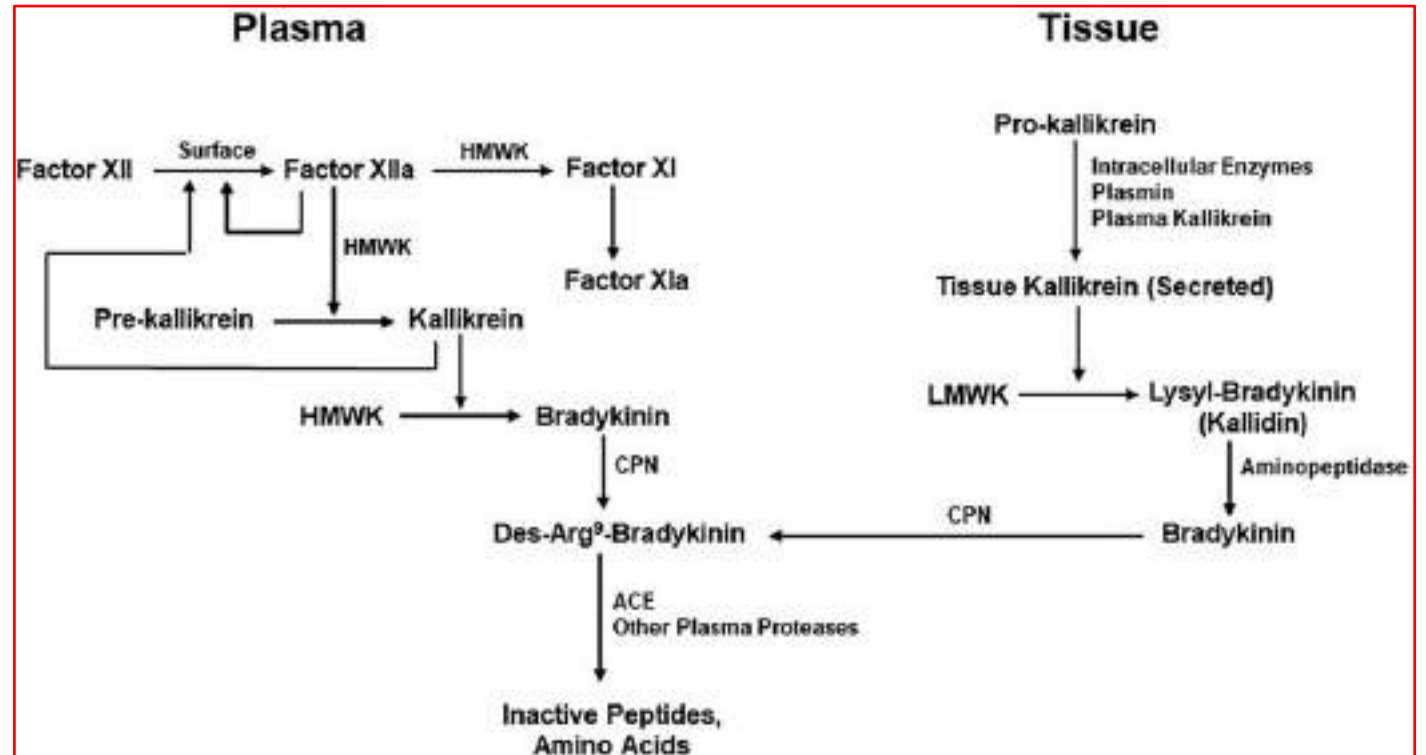
- **AE episódico con Eosinofilia (EAE) o Síndrome de Gleich**
 - **AE agudo recurrente asociado a fiebre, urticaria, aumento de peso, eosinofilia y elevación de niveles de inmunoglobulinas.**
 - Alguna evidencia en el rol de los mastocitos y triptasa sérica
 - Rol de los Eosinófilos y sus gránulos en el aumento de la permeabilidad vascular
- Es el reflejo de la falta de diagnóstico y la necesidad de mas estudios de investigación.
- Se sugiere seguimiento y tratamiento off label sugerido por expertos en AE.

HAE con urticaria

HAE –CPN

Angioedema hereditario asociado a déficit de carboxipeptidasa N

- 2024 Vincent et al.
4 familias (15 pacientes) no relacionadas con angioedema recurrente de cara, abdominal y laríngea asociado a déficit de carboxipeptidasa N (CPN1).
Este déficit lleva a aumento de la bradikina.
Presentan además urticaria y exacerban con estrógenos.
Se detectó elevación de histamina durante las crisis.

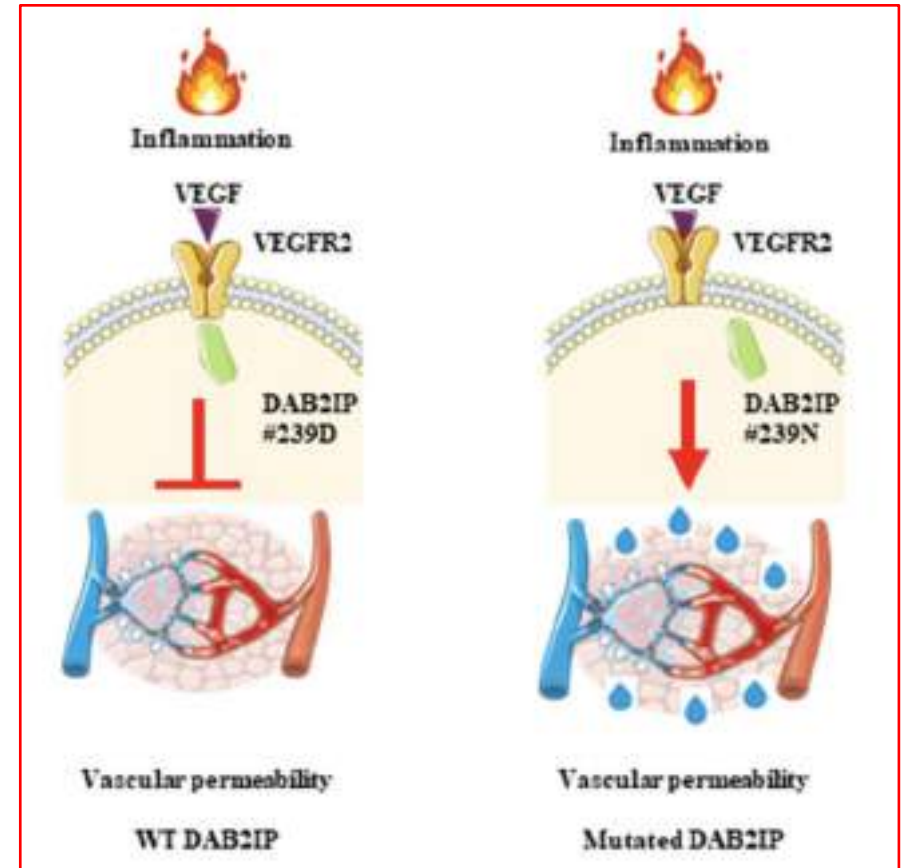


HAE con urticaria

- HAE-DAB2IP

- 2024 D`Apolito et al.

- 1 familia Argentina (7 pacientes) con cuadros de angioedema recurrente y perdida de función de DAB2IP
 - DAB2IP se une al VEGFR2 y regula su expresión
 - La DAB2IP mutada no es capaz de unirse al VEGFR2 □ aumento de permeabilidad
 - 4/7 con urticaria y exacerbación con estrógenos



Similitudes y diferencias entre AE-MC y AE-BK

Table 1 Overview of differences and similarities between MCM-AE and BK-AE

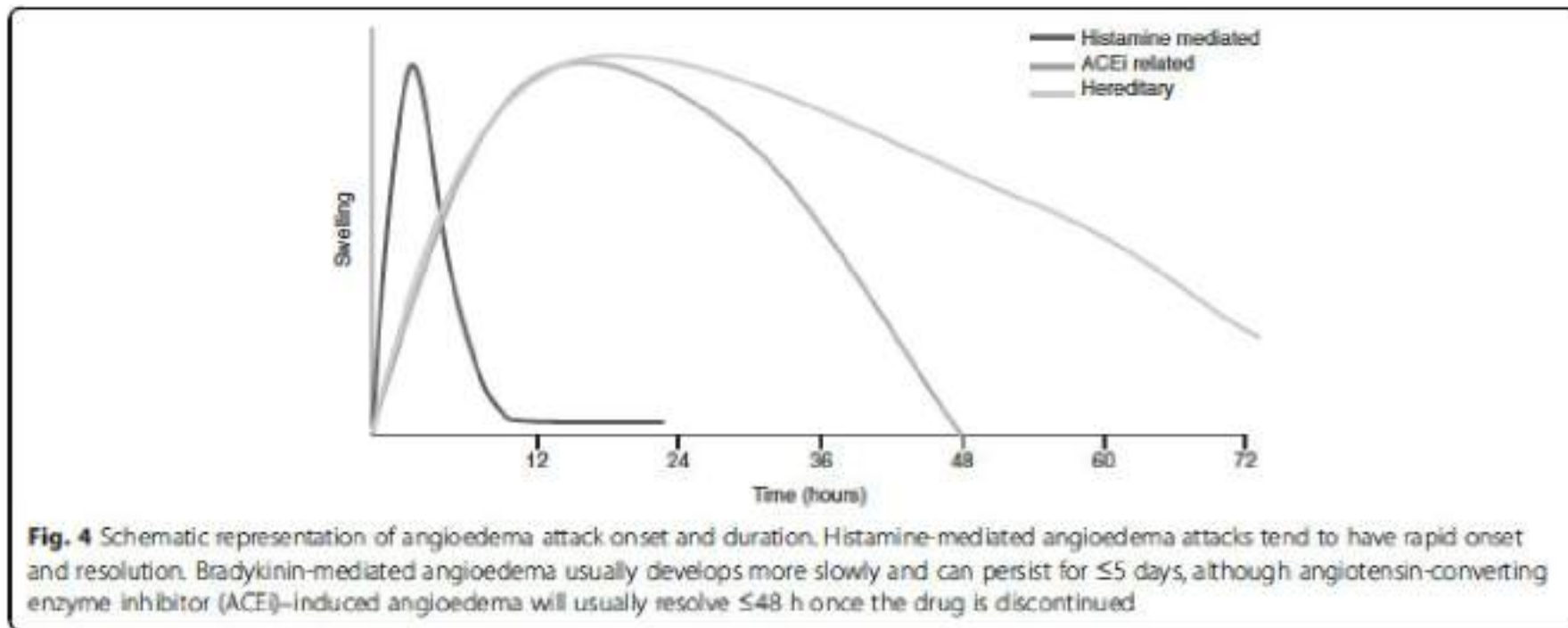
	C1-INH-HAE	nC1-INH-HAE	C1-INH-AAE	ACEi/RAAS	AsU/CsU
Recurrent laryngeal angioedema	++	++	++	++	-
Predominantly recurrent isolated tongue swelling	-	+ (PLG)	-	++	+
Wheals present/history of recurrent wheals	-	-	-	-	++
Recurrent painful abdominal attacks	++	+	++		-
Tongue/lip swellings, usually unilateral at onset				+	+
Head/neck swelling onset usually early morning hours					+
Prodromal symptoms	++			-	-
Decade of symptom onset	0-2	0-4	>6	>5	>0
Family history of recurrent angioedema and/or abdominal pain/deaths by asphyxiation	++	++	-	-	-
Mainly females in family history	-	++			
Estrogen sensitivity	+	++	+		
Angioedema repeatedly triggered by NSAID's	-	-	-	-	+

+: frequent or typical, ++: very frequent or very typical, -: rare or unusual, blank: indetermined or unknown

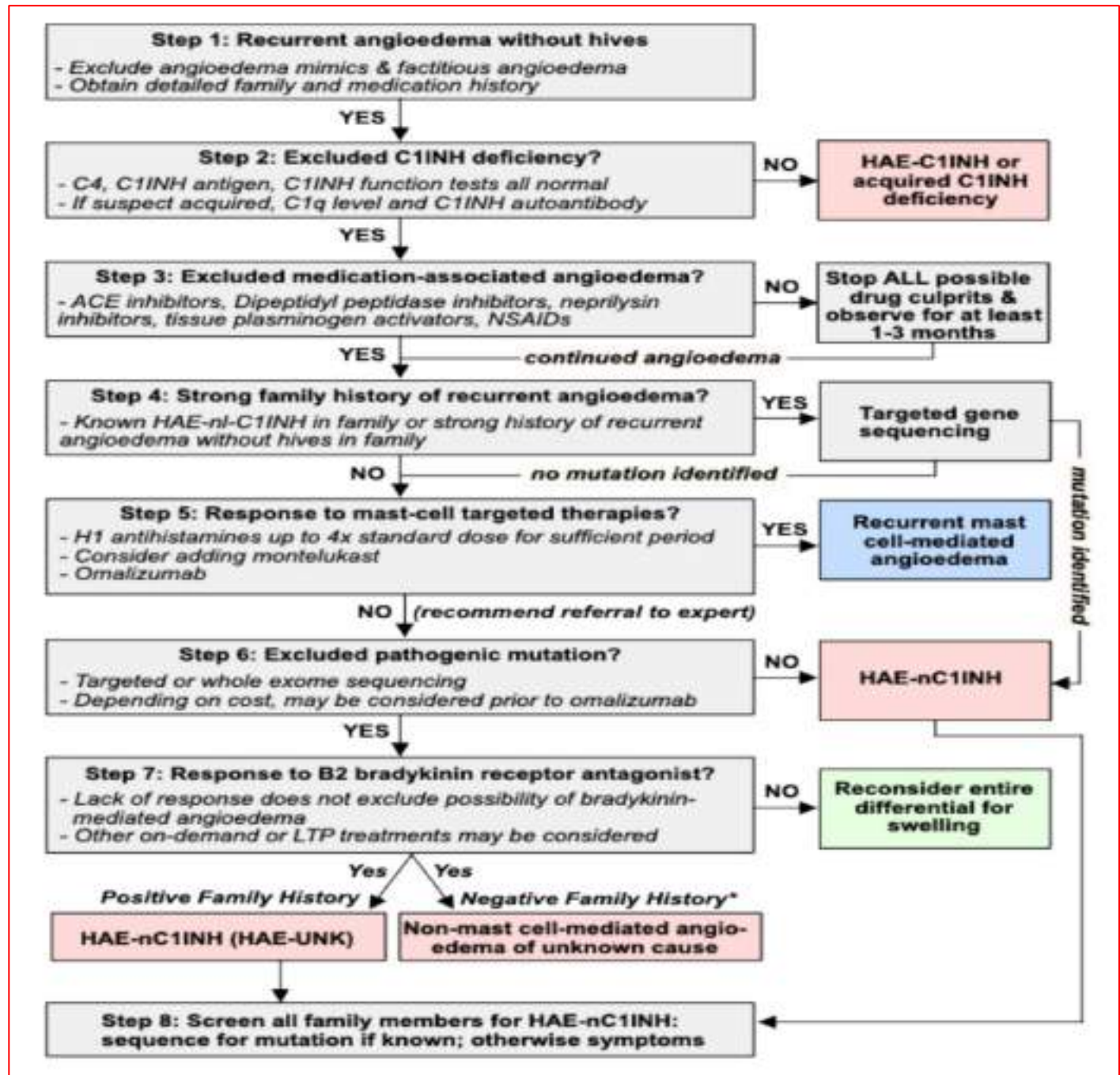
C1-INH-HAE HAE with C1-INH deficiency, *nC1-INH-HAE* HAE with normal C1-INH, *C1-INH-AAE* angioedema due to acquired C1-INH deficiency, *ACEi / RAAS* angioedema due to ACE-inhibitors and the renin-angiotensin-aldosterone system, *AsU/CsU* acute/chronic spontaneous urticarial, *PLG* plasminogen-gene mutation, *NSAID* nonsteroidal anti-inflammatory drugs

AE de origen histaminérgico vs bradikininérgico

Duración de las crisis de Angioedema



• Algoritmo diagnóstico



Zuraw BL. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. Clin Rev Allergy Immunol. 2025 Mar 7;68(1):24.

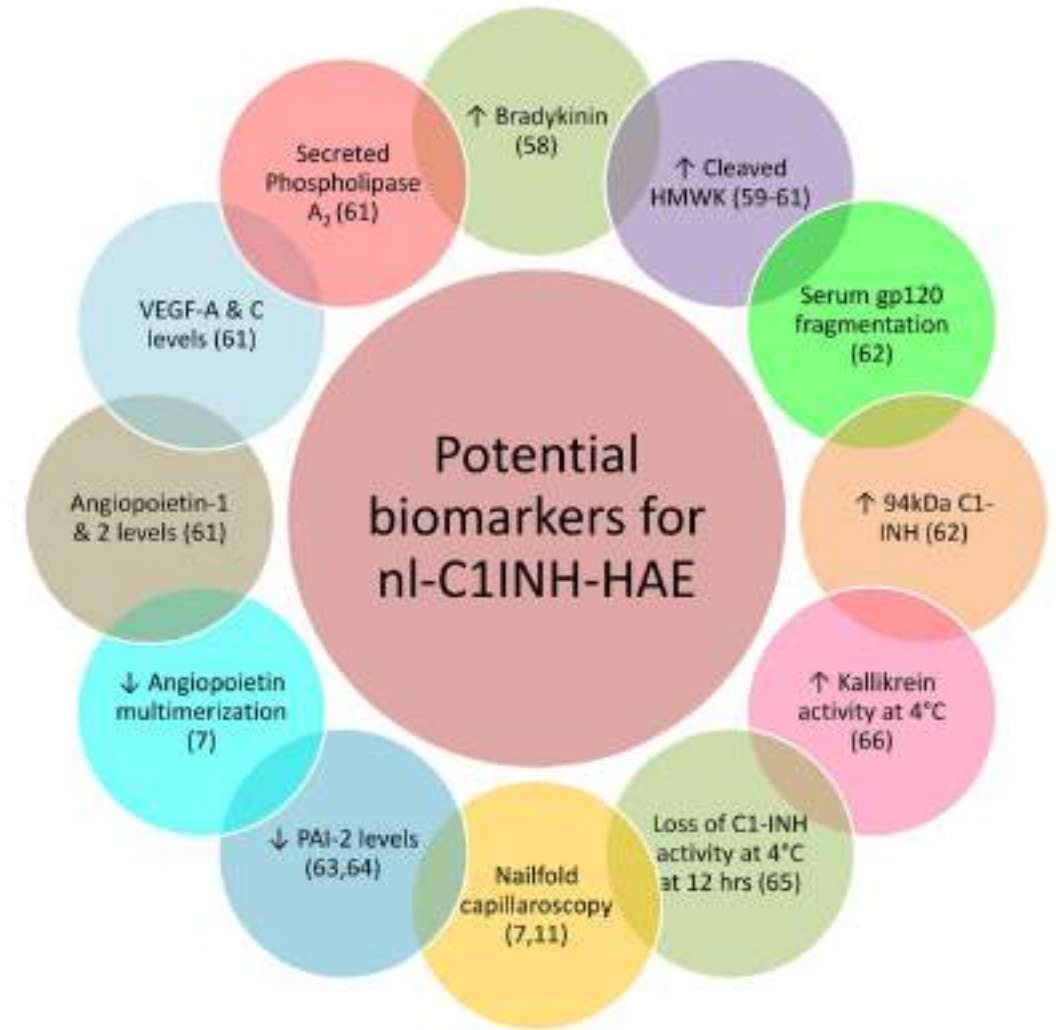
Potenciales biomarcadores diagnósticos y control de enfermedad

HAE-C1INH

Ensayos basados en dry blood sample (DBS)

- Medición de C1 INH fx usando métodos de espectrometría de masas
- Ensayo multiplex C1 INH cuant, C4 y C1q

Medición de metabolitos de purinas, riboflavina en orina



Grumach, Anete S. Et al. Hereditary angioedema diagnosis: Reflecting on the past, envisioning the future, WAO Journal June 2025 Volume 18, Issue 6.

Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S, Longhurst H. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Jun;60(3):305-315.

Conclusiones

- La clasificación DANCE engloba los diferentes AE basados en sus diferentes mecanismos y gatillantes.
- Propone los términos de **endotipos** basado en los mecanismos patobiológicos y funcionales (AE-MC, AE-BK y AE-VE).
- Propone los términos **subtipos** para los cuales aún el mecanismo es incierto (AE-DI y AE-UNK)
- Todos los AE incluidos en esta clasificación propuesta se presentan con episodios recurrentes de AE, localizados y reversibles independiente del mecanismo subyacente o gatillante.

Conclusiones

- En todos, el AE se debe al aumento en la extravasación de plasma en donde el **target es el endotelio vascular** y en donde la continuidad e integridad se ve alterada tanto por estímulos internos (histamina, bradikina) o externos (fármacos).
- Diferenciar entre un AE inducido por mediadores del MC o por BK sigue siendo un gran reto
 - **Siempre considerar que el AE-MC es por lejos el mas frecuente.**
 - Nuevos biomarcadores en estudio podrán ayudar al diagnóstico y pronóstico
- Facilita a los clínicos en el diagnóstico y a la toma de decisiones terapéuticas.



Muchas gracias