

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski)

Hereditary angioedema – clinical picture (Warsaw register)

EWA NOWICKA^{1/}, EWA NAJBERG^{1/}, KAZIMIERZ MADALIŃSKI^{2/}, HANNA GREGOREK^{2/}

^{1/} Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

^{2/} Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

Wprowadzenie. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE) jest schorzeniem nadal rzadko wykrywanym, najczęściej traktowanym i leczonym jako zaburzenie alergiczne.

Cel pracy. Przedstawienie objawów klinicznych u chorych zarejestrowanych w warszawskim ośrodku leczącym wrodzone obrzęki naczynioruchowe.

Materiał i metody. Aktualnie zarejestrowano 66 osób z 18 rodzin, w tym 18 chorych poniżej 18 roku życia. Diagnostykę oparto na kwestionariuszu osobowym, badaniu klinicznym i badaniach immunologicznych układu dopełniacza (stężenie C4, stężenie i aktywność C1 inhibitora).

Wyniki. W obrazie klinicznym obserwowano głównie obrzęki podskórne kończyn, twarzy, szyi i krocza oraz obrzęki przewodu pokarmowego, gardła i mózgu. Rzadziej stwierdzano obrzęki krtani.

Wnioski. Nawracające obrzęki tkanki podskórnej i obrzęki przewodu pokarmowego, mózgu oraz krtani, niepoddające się typowemu leczeniu są wskazaniem do przeprowadzenia badań diagnostycznych w kierunku dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 27-31

Słowa kluczowe: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, deficyt C1 inhibitora, objawy kliniczne

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is still undiagnosed or misdiagnosed as an allergic condition.

Aim of the study. Presentation clinical symptoms of patients with hereditary angioedema – Warsaw register.

Material and methods. We have registered 66 patients from 18 families (18 children). The diagnosis was established on personal questionnaire, physical examination and complement measurement (C4 and C1 inhibitor concentration, C1 inhibitor function).

Results. Hereditary angioedema was clinically characterized by subcutaneous edema of extremities, face, neck, perineum, gastrointestinal tract, throat and brain. Episodes of laryngeal edema were not so frequent.

Conclusions. Recurrent edemas of subcutaneous tissue and episodes of larynx, brain and gastrointestinal tract edemas, without any effect of typical treatment are indications for complement diagnostic tests.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 27-31

Key words: HAE, C1-inhibitor defect, clinical symptoms

Obrzęki naczynioruchowe i pokrzywki występują u 15-20% populacji [1]. Zwykle są związane z reakcjami alergicznymi, infekcjami, różnymi czynnikami fizycznymi i chorobami autoimmunizacyjnymi. Znacznie rzadziej występuje wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Jest to schorzenie dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, związane z defektem genu umiejscowionego na chromosomie 11 pary, kodującego inhibitor pierwszego składnika układu dopełniacza C1 (C1-inh) [2-5]. Wrodzone obrzęki naczynioruchowe występują pod postacią 3 typów. I typ – tzw. klasyczny – charakteryzuje się obniżonym stężeniem i niską aktywnością inhibitora C1 dopełniacza (5-30% normy). W II typie stężenie C1-inh jest prawidłowe lub nawet podwyższone, natomiast zaburzona jest jego funkcja [6,7]. Niedawno opisano III typ HAE, tzw. estroge-

nozależny, który występuje wyłącznie u kobiet i charakteryzuje się prawidłową funkcją C1-inh [8,9,10]. Dotychczas nie opisano chorych z całkowitym brakiem C1-inh [11].

Dziedziczne obrzęki naczynioruchowe występują rzadko, ale są ważne ze względu na objawy kliniczne, czasem niebezpieczne dla życia. Charakterystyczne obrzęki tkanki podskórnej twarzy, rąk i kończyn dolnych nie poddają się uciskowi, nie swędzą i nie towarzyszy im pokrzywka. Zazwyczaj narastają powoli, ulegają samoograniczeniu i ustępują w ciągu 2-3 dni. Bardziej niebezpieczne są ostre obrzęki tkanki podśluzówkowej: przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i mózgu [12]. Objawy kliniczne pojawiają się w różnym wieku, najczęściej w okresie pokwitania [13], występują okresowo, z częstością od 1-2 incydentów na tydzień, do 2-3 w ciągu całego życia. Obrzęki

mogą występować samoistnie, ale częściej wywoływane są drobnymi urazami fizycznymi, stresem psychicznym lub bodźcami termicznymi. Pomimo zwiększającej się ilości informacji o dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym, choroba nadal jest rzadko wykrywana i zazwyczaj traktowana jako zaburzenie alergiczne [6,7,12]. Stosowane leki przeciwhistaminowe, preparaty steroidowe, adrenali-na są zupełnie nieskuteczne w leczeniu HAE.

Celem pracy było przedstawienie objawów klinicznych u pacjentów z HAE prowadzonych w Poradni Alergologicznej Kliniki Pediatrii i zarejestrowanych w warszawskim ośrodku HAE (Poradnia Alergologiczna, Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP – CZD).

PACJENCI I METODY

Pacjenci

Aktualny warszawski rejestr pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym obejmuje 66 chorych (21 mężczyzn, 45 kobiet). W rejestrze znajduje się 18 chorych poniżej 18. roku życia, w tym 10 dzieci poniżej 12 lat.

Metody

Podstawą rozpoznania HAE były: wywiad rodzinny i osobniczy, badania kliniczne oraz badania immunologiczne.

W kwestionariuszu osobowym zebrano informacje dotyczące charakteru, nasilenia i częstości występowania objawów chorobowych.

U wszystkich pacjentów, u których na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano wrodzony obrzęk naczyńioruchowy wykonano następujące badania immunologiczne:

1. Badanie stężenia składnika C4 dopełniacza metodą nefelometryczną przy użyciu aparatu BN ProSpec firmy Dade Behring, Niemcy.
Wartości prawidłowe: 0,15-0,45 g/l (normy własne)
2. Oznaczanie stężenia C1 inhibitora metodą nefelometryczną przy użyciu aparatu BN ProSpec firmy Dade Behring, Niemcy.
Wartości prawidłowe: 0,21-0,39 g/l (normy własne)
3. Oznaczanie czynnościowej aktywności C1 inhibitora metodą enzymatyczną z użyciem chromogenu (Technoclone, GmbH, Wiedeń, Austria).
Wartości prawidłowe: 70-130%.

Metoda statystyczna: porównanie wyników badań immunologicznych w I i II typie HAE wykonano metodą Kołmogorowa-Smirnowa i Manna-Whitney'a.

Ponadto u 7 chorych z HAE: u 6 z deficytem typu I i u jednego z deficytem typu II udało się wykonać analizę molekularną próbek krwi obwodowej metodą konformacji pojedynczej nici (SSCP). Do wykrycia zmian w genie C1-inh użyto także pozostałych technik wykorzystywanych do analizy DNA, zarówno w poszukiwaniu rearanżacji, jak i identyfikacji nieznanymi mutacji.

Badania wykonano dzięki uprzejmości dr. C. Żekanowskiego i prof. J. Bala z Zakładu Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

WYNIKI

Rejestr warszawski obejmuje 66 osób z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym. U większości pacjentów stwierdzono rodzinne występowanie choroby – u 55 chorych z 18 rodzin. U 11 osób nie stwierdzono żadnych rodzinnych zachorowań.

Aktualne informacje kliniczne uzyskano od 48 chorych (tab. I).

Tabela I. Rodzaj obrzęków w obserwowanej grupie chorych (dokładne dane od 48 osób)

Objawy	Liczba chorych	[%]
Obrzęk kończyn	36	75
Obrzęk twarzy	22	46
Obrzęk krocza	11	23
Obrzęk szyi	6	12
Obrzęk tułowia	4	8
Obrzęki przewodu pokarmowego	42	87
Obrzęki krtani	8	17
Obrzęki gardła	14	29
Obrzęki mózgu	15	31
Przebieg bezobjawowy	3	6

Wiek wystąpienia pierwszych objawów u naszych chorych był trudny do sprecyzowania. Najwcześniej kliniczne objawy zanotowano u 4-letniego dziecka. Zdecydowanie częściej pierwsze obrzęki pojawiały się w wieku dorosłym.

Częstość występowania obrzęków była różna: od 3 incydentów w ciągu tygodnia do 2-3 w ciągu dotychczasowego życia. U 3 osób nie obserwowano dotąd żadnych objawów chorobowych.

Najczęstszą lokalizacją obrzęków podskórnych były kończyny, twarz, krocze i szyja. U 42 chorych obserwowano nawracające, ostre bóle brzucha, w tym u 8 stwierdzano obecność płynu w jamie otrzewnowej (badanie USG). 14 chorych zgłaszało obrzęki gardła i zaburzenia połykania. Obrzęki krtani (ostre duszności) obserwowano u 8 osób. Przemijające obrzęki mózgu z sennością, bólami głowy, zaburzeniami świadomości obserwowano u 15 pacjentów. U 9 chorych był „obrzękowy” zapis EEG, a u 2 chorych obrzęk mózgu w badaniu CT głowy.

Większość naszych pacjentów (90%) odczuwało charakterystyczne objawy poprzedzające wystąpienie obrzęków

(5-15 minut wcześniej): mrowienie, drętwienie, uczucie ciepła, rzadziej zaczerwienienie. Rzadko obrzęki występowały samoistnie, zazwyczaj (80%) związane były z niewielkim urazem, uciskiem, stresem, ochłodzeniem, rzadziej z infekcją, wysiłkiem, spożyciem alkoholu, miesiączką lub porodem. Z reguły obrzęki narastały w ciągu 15-30 minut. Hospitalizacje związane były głównie z obrzękami krtani, gardła i śluzówki przewodu pokarmowego.

19 chorych otrzymywało przewlekłe leczenie pochodnymi androgenów (danazol w dawce 100-400 mg) lub kwasem ϵ -aminokapronowym – EACA w dawce 2-8 g/dobę.

Wśród rodzin naszych chorych odnotowano w przeszłości 3 zgony młodych dorosłych w przebiegu obrzęku krtani (1 w domu, 2 w szpitalu).

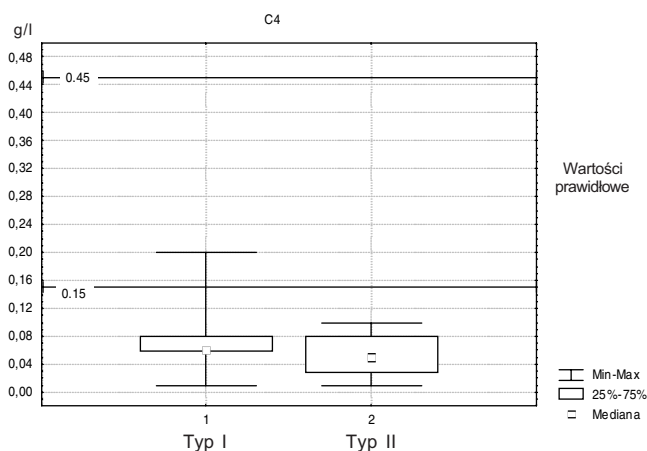
U dzieci i młodzieży do lat 18 najczęściej obserwowano ostre bóle brzucha, obrzęki tkanek miękkich i obrzęki mózgu (tab. II).

Tabela II. Obrzęki u dzieci i młodzieży do lat 18 (18 chorych)

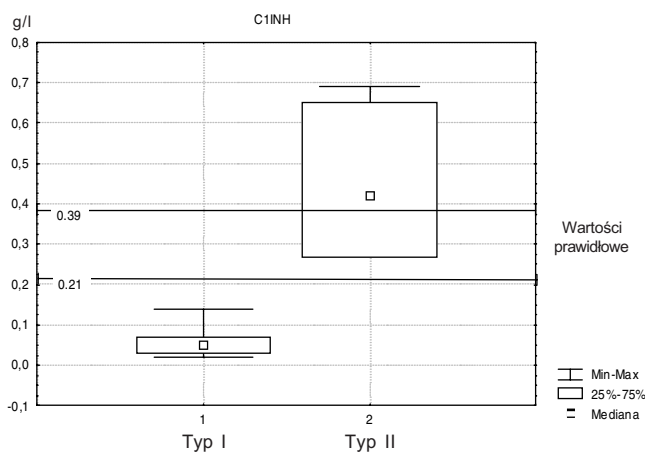
Objawy	Liczba chorych	[%]
Obrzęk kończyn	10	56
Obrzęk twarzy	7	39
Obrzęk krocza	2	11
Obrzęk szyi	1	5.5
Obrzęki przewodu pokarmowego	15	83
Obrzęki krtani	1	5.5
Obrzęki gardła	4	22
Obrzęki mózgu	8	44
Przebieg bezobjawowy	2	11

Typ I niedoboru rozpoznano u 57, a typ II u 9 chorych. Deficytu typu III dotychczas nie wykryto.

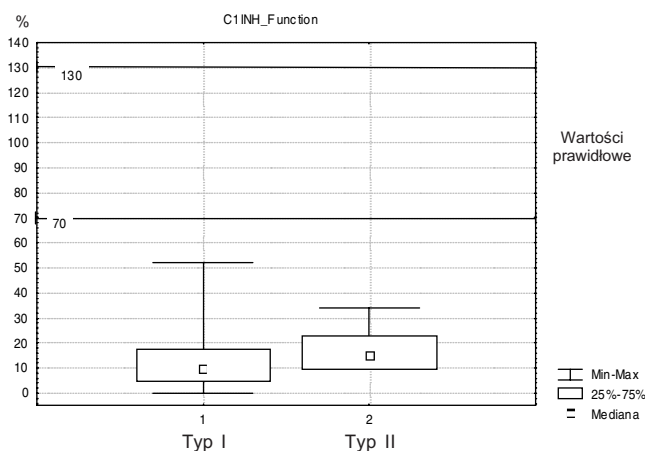
Wyniki badań immunologicznych przedstawiono na rycinach 1, 2, 3.



Ryc. 1. Stężenie składnika C4 dopełniacza w I i II typie HAE



Ryc. 2. Stężenie C1 inhibitora w I i II typie HAE



Ryc. 3. Ocena aktywności C1 inhibitora w I i II typie HAE

Nie stwierdzono związku między obrazem klinicznym, rodzajem i umiejscowieniem obrzęków a stopniem niedoboru ilościowego lub czynnościowego C1-inhibitora.

Stwierdzone mutacje genu C1-inh u chorych z HAE były następujące:

1. Jedno podstawienie L251L – w początkowej części łańcucha.
2. Trzy podstawienia w okolicy lub w pewnej odległości od pętli charakterystycznej dla serpin (444. aminokwas): R444C – (jedyna osoba z typem II defektu), G458A, R472X.
3. U pozostałych 3 chorych wykazano występowanie zmian o charakterze polimorficznym (rearanżacje).

DYSKUSJA

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą rzadką. Wprawdzie nie przeprowadzono dotychczas sześciu lat badań epidemiologicznych, ale częstość jego występowania w populacji europejskiej określono na 1:10000 do 1:50000 [12,14]. Częstość występowania HAE w populacji polskiej nie jest znana. W Europie obecny rejestr obejmuje nieco ponad 1400 pacjentów, ale rejestr ten jest

prawdopodobnie niepełny. Najwięcej pacjentów zarejestrowano we Włoszech, Niemczech, Szwajcarii, Francji, na Węgrzech i w Holandii. W Polsce chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym prowadzeni są w 3 ośrodkach: Krakowie, Łodzi i w Warszawie [15].

Rejestr warszawski obejmuje aktualnie 66 pacjentów. Tak jak w innych krajach, nasi pacjenci zaopatrzeni są w specjalne legitymacje zawierające najważniejsze informacje o chorobie i sposobie postępowania przy wystąpieniu ostrego obrzęku [12].

C1-inhibitor jest białkiem (glikoproteina) osocza, syntetyzowanym przez komórki wątroby, fibroblasty i monocyty. Należy do grupy serpin hamujących proteazy surowicy, kalikreiny, czynnik Hagemana oraz plazminę. Jest jedynym białkiem regulatorowym kaskady dopełniacza, który blokuje aktywność składnika C1. Przy jego niedoborze występują zaburzenia w funkcjonowaniu układu dopełniacza oraz układów: kininotwórczego, hemostatycznego i fibrynolitycznego. Dochodzi do niekontrolowanego trawienia składników C2 i C4, co z kolei prowadzi do nadmiernego wytwarzania peptydu C2a. Uważa się, że objawy obrzęku naczynioruchowego pojawiają się w wyniku nadmiernej syntezy bradykininy, która powoduje filtrację osocza do przestrzeni pozakomórkowej wskutek obkurczenia komórek śródbłonna i zwiększenia przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych [7,11,16]. Niedobór C1-inhibitora może mieć charakter ilościowy lub czynnościowy. W obu typach obniżony jest poziom aktywności do ok. 5-30%. Nierzadko jako badanie przesiewowe oznaczane są stężenia lub aktywność innych składników dopełniacza: C2, C4. Obniżone stężenie składnika C4 jest charakterystyczne dla HAE i koreluje ze spadkiem aktywności C1-inh [17]. Niskie stężenie C4 występuje nie tylko w czasie zaostrzenia objawów chorobowych, przy narastaniu obrzęków, ale również w okresie bezobjawowym, choć wówczas poziom może być w granicach normy. Prawidłowe stężenie C4 w czasie ostrego obrzęku właściwie wyklucza rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Trzeba jednak pamiętać, że obniżone stężenie C4 nie jest charakterystyczne wyłącznie dla tego schorzenia. W naszej grupie tylko u jednego chorego (1,5%) stwierdzono prawidłowe stężenie C4 dopełniacza, u pozostałych poziom C4 był wyraźnie obniżony. U 57 (86%) chorych stwierdzono obniżone stężenie C1-inh, a u 9 (14%) wyłącznie obniżenie aktywności, przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu inhibitora. Stężenie składnika C3 i całkowita aktywność hemolityczna drogi klasycznej dopełniacza (CH50) są zazwyczaj prawidłowe i nie mają znaczenia dla diagnostyki HAE [18].

Badania genetyczne, przeprowadzone w naszym ośrodku na niewielkim materiale (n=7) wykazały przewagę mutacji punktowych (n=4) nad pozostałymi rearanżacjami (n=3). U chorych z HAE opisano dotąd ponad 110 różnych mutacji. U pacjentów z deficytem typu I większość mutacji stanowiła pojedyncze podstawienia amino-

kwasów (40%), następnie małe delecje i insercje (31%), a dalej – duże delecje łańcucha (12%) [19].

W wyniku defektu inhibitora C1 powstają nawracające ostre obrzęki tkanki podskórnej i podśluzówkowej. Obrzęki mogą dotyczyć każdej części ciała. W naszej grupie, prawie u wszystkich chorych obserwowano obrzęki o zmiennej lokalizacji, zarówno na skórze, jak i w tkance podśluzówkowej. Tylko u 2 chorych (3%) stwierdzono wyłącznie obrzęki w tkance podskórnej. U 42 osób obserwowano okresowe bóle brzucha, wymioty, biegunki, kolki spowodowane prawdopodobnie obrzękiem błony śluzowej przewodu pokarmowego. Należy zaznaczyć, że istnieją pewne wątpliwości, czy wszystkie zgłaszane dolegliwości brzuszne, zwłaszcza u dzieci, miały związek przyczynowy z obrzękami. Niekiedy obserwowano objawy brzuszne tak ostre, że sugerowały niedrożność, ostre brzuch i wymagały laparotomii, co również opisywano w literaturze [20,21,22]. U dwóch naszych chorych (3%) nawracające objawy brzuszne były jedyną manifestacją kliniczną choroby. Natomiast aż u 15 osób obserwowano objawy obrzęku mózgu. W innych rejestrach klinicznych obrzęki układu nerwowego opisywano tylko u pojedynczych chorych. Najgroźniejsze objawy, z ostrą dusznością w przebiegu obrzęku krtani, obserwowano u 8 osób. U 1 pacjenta istniała konieczność wykonania intubacji. Należy podkreślić, że w obserwowanej grupie chorych obrzęki narastały w ciągu 15-30 minut. W innych doniesieniach opisywano raczej powolne narastanie objawów, do 24 godzin [4]. W badaniach Bork i wsp. [23,24] obrzęki krtani u większości chorych narastały w ciągu 8-12 godzin, a tylko u jednego pacjenta krócej niż 3 godziny i u jednego znacznie dłużej – do 48 godzin.

Wśród naszych chorych często obserwowano tzw. objawy prodromalne, co stwarzało pewną możliwość wczesnego zastosowania leków. Obrzęki były związane z urazami i różnymi stresami fizycznymi i emocjonalnymi, co podkreślano również w innych doniesieniach [17]. Ponadto, obrzęki u kobiet często pojawiały się w okresie miesiączki oraz przy porodzie. Związek objawów klinicznych z czynnikami hormonalnymi opisywano w literaturze [8,9,22]. Stwierdzono, że istnieje związek między czynnością jajników a układem dopełniacza. Opisywano pacjentki, u których obrzęki miały wyraźne powiązanie z miesiączką lub stosowaniem środków antykoncepcyjnych [8,10]. W naszej grupie chorych, pierwsze objawy kliniczne występowały w różnym wieku, zdecydowanie częściej u dorosłych, chociaż u 1 dziecka obrzęki obserwowano w 4. roku życia. Nielsen [25] opisywał pierwsze obrzęki już u 19-miesięcznego dziecka. Natomiast zdecydowanie częściej początek objawów notowano w okresie dojrzewania płciowego lub u osób dorosłych [4,13,14].

W literaturze opisywano powiązania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z chorobą Crohna oraz z celiakią [26,27]. Istnieją także doniesienia o związku obrzęku z zakażeniem *Helicobacter pylori* [28]. Podobne badania,

w kierunku obecności współistniejącego zakażenia bakteryjnego, wykonujemy obecnie w grupie naszych chorych.

W zarejestrowanej grupie chorych odnotowano 3 zgony w przebiegu ostrego obrzęku krtani. Inni autorzy również podkreślali zagrożenia śmiertelne związane z narastaniem obrzęków [15,23]. Za szczególnie niebezpieczne uznano obrzęki krtani u młodych dorosłych. W pracy Bork i wsp. [24] przeanalizowano 6 przypadków śmiertelnych, które wystąpiły w przebiegu ostrego obrzęku krtani. Podkreślono niebezpieczeństwo braku odpowiednio wczesnego rozpoznania i prawidłowego leczenia. U żadnego z tych chorych nie zastosowano tracheostomii oraz nie podano preparatu C1-inhibitora. W innym doniesieniu opisano śmiertelny przypadek 30-letniej kobiety, u której wystąpił zgon w czasie intubacji [29].

Wczesne wykrycie schorzenia (właściwe rozpoznanie) służy bezpieczeństwu pacjentów oraz zmniejsza liczbę zgonów, dlatego po rozpoznaniu choroby u danej osoby należy przebadać wszystkich członków jego rodziny. Na podstawie typu dziedziczenia przypuszcza się, że połowa dzieci rodziców z HAE może mieć również to schorzenie [3].

Reasumując, w zarejestrowanej grupie chorych najczęściej obserwowano obrzęki tkanki podskórnej; nawracające ostre bóle brzucha, przemijające obrzęki mózgu oraz obrzęki krtani mogą być objawem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego; obniżone stężenie składnika C4 dopełniacza jest charakterystyczne dla HAE; przy podejrzeniu HAE należy oznaczać zarówno stężenie jak i aktywność inhibitora składnika C1 dopełniacza.

Piśmiennictwo

1. Obtulowicz K, Obtulowicz A. Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka. *Alerg Astma Immun* 2002; 7 (Suppl. 2): 101-107.
2. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
3. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 541-546.
4. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 239-245.
5. Wiszniewski W, Bal J, Maksym-Gąsiorek D i wsp. Obrzęk naczynioruchowy – przegląd zagadnień patofizjologii i genetyki. *Pediatr Pol* 1997; 72: 883-889.
6. Jaworska H, Gregorek H, Madaliński K. Obrzęk naczynioruchowy zależny od defektu syntezy C1-inhibitora. *Przegląd lekarski* 2000; 57: 483-488.
7. Ciebiada A, Kowalski ML. Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza. *Alerg Astma Immun* 2000; 5: 43-49.
8. Binkley KE, Davis AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 215-219.
9. Binkley KE, Davis AE. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-550.
10. Bork K, Barnstedt SE, Koch P. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-217.
11. Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus. Apher. Sci.* 2003, 29, 195-203.
12. Madaliński K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Lekarz rodzinny* 2001; 6: 26-29.
13. Frank M, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Int Med* 1976; 84: 586-593.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Int Med* 2001; 161: 2417-2429.
15. Obtulowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M i wsp. Hereditary angioedema: characteristics of 102 patients. *C Eur J Immunol* 2000; 25: 7-10.
16. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C i wsp. Plasma bradykinin angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-1697.
17. Ciebiada A, Kubicka M, Kowalski ML. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – opis dwóch rodzin z oceną leczenia danazolem. *Alerg Astma Immun* 1999; 4: 30-36.
18. Nicholas A, Orfan MD, Kolski GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy* 1992; 69: 167-172.
19. Forster T, Kocot A, Martinez-Saguer I i wsp. Mutation analysis in the C1-inhibitor gene. 3rd C1 esterase inhibitor deficiency Workshop, Budapest 16-18.05.2003.
20. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 221-227.
21. Farkas H, Harmat G, Kaposi NP i wsp. Ultrasonography In the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1225-1230.
22. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294-298.
23. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 235-238.
24. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH i wsp. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Arch Int Med* 2003; 163: 1229-1235.
25. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J i wsp. C1-inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994; 35: 184-187.
26. Farkas H, Gyenyey L, Nemesanszty E i wsp. Coincidence of hereditary angioedema with Crohn's disease. *Immunol Invest* 1999; 28: 43-53.
27. Farkas H, Visy B, Fecete B i wsp. Association of celiac disease and hereditary angioneurotic edema. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2682-2683.
28. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I i wsp. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic edema. *Lancet* 2001; 358: 1695-1696.
29. Nielsen EW, Kjærnlie DF, Aaseth J. A fatal case of hereditary angioedema. *Tidsskr-Nor-Laegeforen.* 1995; 115: 43-44.