

Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis 39 pacjentów

Management of hereditary angioedema (HAE) – analysis of 39 patients

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

^{1/}Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

^{2/}Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Summary

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is a rare disorder caused by an inherited deficiency of C1 inhibitor (C1-INH). Early diagnosis and treatment is very important because HAE can be a potentially life-threatening disease.

Aim of the study. The study objective was to demonstrate the authors' own experience in the treatment of patients with hereditary angioedema resulting from C1 esterase inhibitor deficiency.

Material and methods. We analyzed 39 patients – 9-57 years old. The diagnosis of HAE was established by personal questionnaire, family history, clinical examination and complement measurements (C4 and C1 inhibitor concentration in serum, C1 inhibitor function).

Results. We introduced health education for patients and their families, and we prepared special identity card with important diagnostic and therapeutic information. The treatment of HAE patients was individualized based on attack frequency and the severity of oedemas. 8 patients received long-term prophylaxis with danazol, while 25 patients were treated periodically with EACA, tranexamic acid or danazol.

Conclusions. High doses of tranexamic acid or danazol were used in acute cutaneous and abdominal attacks. Serious laryngeal episodes were treated with C1-INH concentrate.

Key words: HAE, prophylaxis, treatment of acute oedemas

Streszczenie

Wprowadzenie. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) spowodowany niedoborem inhibitora C1 esterazy stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Może wywoływać objawy zagrażające życiu.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie doświadczeń własnych w leczeniu chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, spowodowanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.

Materiał i metody. W analizowanej grupie 39 chorych w wieku 9-57 lat rozpoznanie HAE postawiono na podstawie wywiadu rodzinnego, obrazu klinicznego oraz wyników badań immunologicznych układu dopełniacza.

Wyniki. U wszystkich chorych prowadzono edukację indywidualną i rodzinną. Zaopatrzono pacjentów w specjalne legitymacje, zawierające najważniejsze informacje o chorobie i metodach postępowania terapeutycznego. Prowadzenie leczenia profilaktycznego zależało od natężenia objawów klinicznych i umiejscowienia obrzęków. U 8 chorych stosowano przewlekłe danazol. U 25 chorych leki: EACA, kwas traneksamowy lub danazol stosowano okresowo. 6 pacjentów nie wymagało żadnego leczenia zapobiegawczego. W ostrych obrzękach tkanki podskórnej, krtani, gardła i przewodu pokarmowego podawano dużą dawkę kwasu traneksamowego lub danazolu przez kilka dni.

Wnioski. Chorych z nawracającymi silnymi obrzękami krtani zaopatrzono w koncentrat C1 dopełniacza – najskuteczniejszy preparat stosowany w ostrych epizodach, zagrażających życiu.

Słowa kluczowe: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, leczenie ostrych epizodów, profilaktyka

© Alergia Astma Immunologia, 2007, 12(4): 200-209

www.mediton.pl/aai

Nadesłano / received: 12.07.2007

Zakwalifikowano do druku / approved: 16.11.2007

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Ewa Nowicka
Poradnia Alergologiczna IP-CZD
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
tel. (22) 815 72 09, fax (22) 815 72 07
e-mail: ewanaj@poczta.onet.pl

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease with autosomal Mendelian dominant inheritance. It results from heterozygous decreased levels (type I), or decreased function (type II), of C1 esterase inhibitor (C1-INH), acting as the principal regulatory agent at the early stage of the

WSTĘP

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest rzadką chorobą dziedziczną się w sposób autosomalny dominujący. Przyczyną choroby jest ilościowy (Typ I) lub jakościowy (Typ II) niedobór inhibitora C1 esterazy (C1-inh), głównego regulatora aktywacji wczesnego etapu drogi

classical pathway of the complement system [1]. This protein is synthesized predominantly in the liver but also in activated monocytes and other cells [2]. Spontaneous mutations of the gene of C1-inhibitor occur in approx. 25% of cases. Up to now, over 100 various mutations have been recorded [3,4]. HAE occurs in about 1/10,000 to 1/50,000 people [5,6]. Functionally, C1-INH regulates the activation of the complement system, kallikrein and plasmin in the fibrinolytic system, and of the F XI and F XIIa blood coagulation factors.

C1-INH in the complement system inhibits the spontaneous conversion of C1 component into its active form of esterase C1 and C4bC2a complex, responsible for the activation of C3 component and further stages of the classical pathway. In the kinin system C1-INH controls the conversion of prekallikrein into kallikrein and, consequently, the synthesis of bradykinin.

Therefore, a deficiency of C1-INH results in a disorder of the classical pathway of the complement system and the fibrinolytic, homeostatic and kinin systems [7,8,9]. The primary mediators responsible for the occurrence of oedemas are bradykinin and the C2b component, which increase vessel permeability and are responsible for oedema onset [10].

HAE of type I is observed in approx. 85% of patients and is characterized by decreased levels and activity of C1-INH. In HAE type II (in approx. 15% of patients) the C1-INH concentration is normal or increased, while its function is decreased. All patients with suspected HAE should have their concentration of C4 component tested. This is currently considered to be a highly satisfactory screening test for C1-INH deficiency. Previous research has demonstrated a decreased (usually 30% lower than standard) C4 level in patients with unmanaged HAE [11]. If C4 concentration level is low, the determination of concentration and activity of C1-INH is recommended [1,9,12]. The first clinical symptoms of HAE usually occur in adults and seldom in children [3,13]. Characteristic recurrent oedema episodes occur in cutaneous tissues and in the submucosa of the gastrointestinal tract and respiratory system [14] and are considered serious problems for medical treatment. HAE episodes are entirely resistant to treatment with adrenalin, anti-histamine drugs or steroids [15]. Lack of appropriate management in patients with acute laryngeal oedema is especially dangerous and can be life-threatening. For these reasons acute oedema episodes require appropriate and long-term medical treatment and assistance.

The objective of this study was to demonstrate the authors' own experience in the treatment of patients with hereditary angioedema resulting from a deficiency of C1 esterase inhibitor.

klasycznej dopełniacza [1]. Białko to jest produkowane głównie w wątrobie, ale również przez zaktywowane monocyty i inne typy komórek [2]. W około 25% przypadków pojawiają się spontaniczne mutacje genu C1 inhibitora; dotychczas opisano ponad 100 różnych mutacji [3,4]. Częstość występowania choroby waha się od 1:10000 do 1:50000 ogółu populacji [5,6]. C1-inh reguluje nie tylko aktywację układu dopełniacza, ale również aktywację kalikreiny i plazminy w układzie fibrynolitycznym, a także czynnika XI w układzie krzepnięcia i zaktywowanego czynnika XIIa.

W układzie dopełniacza rola C1-inh polega na blokowaniu spontanicznej aktywacji składnika C1, tworzeniu się jego aktywnej formy – C1 esterazy i kompleksu C4b-C2a, aktywującego składnik C3 i dalsze etapy drogi klasycznej. W układzie kininowym, C1-inh reguluje konwersję prekalikreiny do kalikreiny, a tym samym kontroluje powstawanie bradykininy.

Tak więc w wyniku niedoboru C1-inh dochodzi do zaburzenia drogi klasycznej układu dopełniacza oraz układu fibrynolitycznego, hemostatycznego i kininowego [7,8,9]. Najważniejszymi mediatorami powstawania obrzęków są bradykinina i fragment C2b, które zwiększają przepuszczalność naczyń i powodują powstawanie obrzęków [10].

Typ I HAE występuje u około 85% chorych i charakteryzuje się obniżonym stężeniem i aktywnością C1-inh. W typie II (ok. 15% chorych) stężenie C1-inh jest prawidłowe lub podwyższone, natomiast obniżona jest jego funkcja. Wszyscy pacjenci z podejrzeniem HAE powinni mieć oznaczone stężenie składnika C4, który obecnie uważa się za bardzo dobry test screeningowy niedoboru C1-inh. Wykazano, że u chorych z nieleczonym HAE poziom C4 jest zawsze obniżony, zwykle poniżej 30% średniego poziomu prawidłowego [11]. Jeżeli stężenie C4 jest niskie, należy oznaczyć stężenie i aktywność C1-inh [1,9,12]. Pierwsze objawy kliniczne HAE pojawiają się zwykle u osób dorosłych, rzadziej u dzieci [3,13]. Charakterystyczne, nawracające obrzęki występują w tkance podskórnej oraz błonie podśluzówkowej przewodu pokarmowego i układu oddechowego [14]. Powstające obrzęki stanowią duży problem terapeutyczny. Adrenalina, leki p-histaminowe i steroidy są zupełnie nieskuteczne [15]. Brak właściwego leczenia u chorych z ostrymi obrzękami krtani jest szczególnie niebezpieczny, może zagrażać życiu. Dlatego ważne jest odpowiednie postępowanie przewlekłe i właściwa pomoc medyczna w ostrych epizodach obrzękowych.

Celem pracy jest przedstawienie doświadczeń własnych w leczeniu chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, spowodowanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.

MATERIAL AND METHODS

Patients

39 patients (14 males and 25 females) aged between 9 and 57 years were analyzed in the study, including 15 patients under 18 y.o. HAE of type I was diagnosed in 33 patients and HAE type II in 6 patients. No clinical symptoms were observed in one patient's history.

Recurrent cutaneous oedemas were observed in 33 patients. Simultaneously, gastrointestinal oedemas were observed in 38 patients, manifested by paroxysmal abdominal pain with varying severity. Acute pharyngeal and laryngeal oedemas were observed in 14 patients.

HAE was first diagnosed based on family history, personal questionnaire and clinical examination. The diagnosis was confirmed by complement measurement tests performed in the Immunology Diagnostics Laboratory of the Department of Microbiology and Clinical Immunology IP-CZD, which included:

1. The concentration of C4 component of the complement system, determined by the nephelometric method using BN ProSpec apparatus from Dade Behring, Germany.
Normal values: 0.15-0.45 g/l (authors' own standards)
2. The concentration of C1 inhibitor, determined by the nephelometric method using BN ProSpec apparatus from Dade Behring, Germany.
Normal values: 0.21-0.39 g/l (authors' own standards)
3. The activity of C1 inhibitor determined using the chromogen-based enzymatic method (Technoclone, GmbH, Vienna, Austria).
Normal values: 70-130%.

The frequency of occurrence, and location of oedemas were analyzed prior to the decision concerning prophylaxis in patients. The course of the disease, the severity of symptoms and the risk to life were assessed. No pharmaceutical treatment was applied in recurrent peripheral oedemas of the extremities. Frequent cutaneous oedemas (occurring once a week), located in the face and neck, and recurrent acute abdominal and laryngeal episodes qualified for long-term treatment. Patients treated with androgen derivatives were recommended to undergo liver-enzyme tests every 6 to 8 months, and abdominal ultrasound scanning every 1-2 years.

RESULTS

The results of immunological tests of the complement system are demonstrated in Figures 1, 2 and 3.

All the patients from the study group participated in individual and family educational programmes which explained important clinical, diagnostic and therapeutic issues.

All patients received special identity cards containing basic information regarding the nature of the disease and

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Analizie klinicznej poddano 39 chorych (14 mężczyzn i 25 kobiet) w wieku 9-57 lat, w tym 15 chorych poniżej 18. roku życia. U 33 osób stwierdzono I typ HAE, u 6 osób II typ HAE. U jednego chorego nie obserwowano do tychczas żadnych objawów klinicznych.

U 33 chorych występowały nawracające obrzęki tkanek podskórnej. Równocześnie u 38 chorych obserwowano obrzęki w przewodzie pokarmowym, pod postacią napadowych bólów brzucha o różnym nasileniu. Ostre obrzęki gardła i krtani stwierdzano u 14 pacjentów.

Podejrzenie HAE postawiono na podstawie wywiadu rodzinnego i osobniczego oraz typowego obrazu klinicznego. Rozpoznanie potwierdzono badaniami układu dopełniacza wykonanymi w Pracowni Diagnostyki Immunologicznej, w Zakładzie Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD:

1. Stężenie składnika C4 dopełniacza oznaczano metodą nefelometryczną przy użyciu aparatu BN ProSpec firmy Dade Behring, Niemcy
Wartości prawidłowe: 0.15-0.45 g/l (normy własne)
2. Stężenie C1 inhibitora badano metodą nefelometryczną przy użyciu aparatu BN ProSpec firmy Dade Behring, Niemcy
Wartości prawidłowe: 0.21-0.39 g/l (normy własne)
3. Oznaczanie aktywności C1 inhibitora wykonywano metodą enzymatyczną z użyciem chromogenu (Technoclone, GmbH, Wiedeń, Austria)
Wartości prawidłowe: 70-130%.

Przed podjęciem decyzji o leczeniu profilaktycznym analizie poddano częstość i umiejscowienie obrzęków. Oceniano przebieg, ciężkość objawów oraz stopień zagrożenia. Przy nawracających obrzękach obwodowych na kończynach górnych i dolnych nie stosowano leczenia farmakologicznego. Częste obrzęki podskórne (1 x w tygodniu), umiejscowione na twarzy i szyi oraz nawracające ostre objawy brzuszne i obrzęki krtani kwalifikowano do terapii przewlekłej. U chorych leczonych pochodnymi androgenów co 6-8 miesięcy zalecano badanie enzymów wątrobowych, a co 1-2 lata USG brzucha.

WYNIKI

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

Wszyscy chorzy z analizowanej grupy brali udział w szkoleniach indywidualnych i rodzinnych, na których omawiano ważne problemy kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne.

Wszyscy chorzy otrzymali specjalne legitymacje, zawierające krótkie informacje na temat istoty choroby

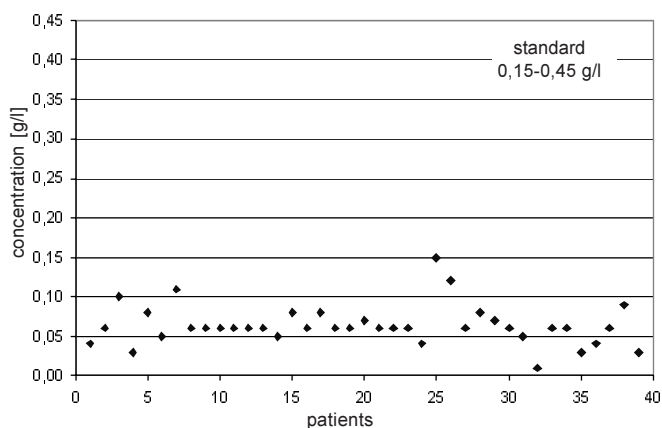
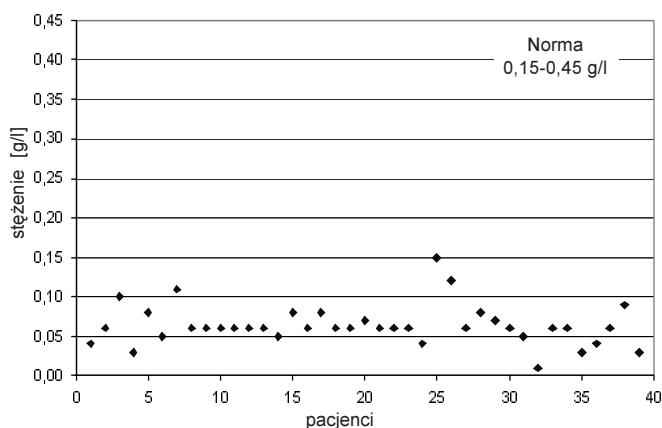


Fig. 1. Concentration of C4 inhibitor in the studied group



Ryc. 1. Stężenie C4 dopełniacza w badanej grupie

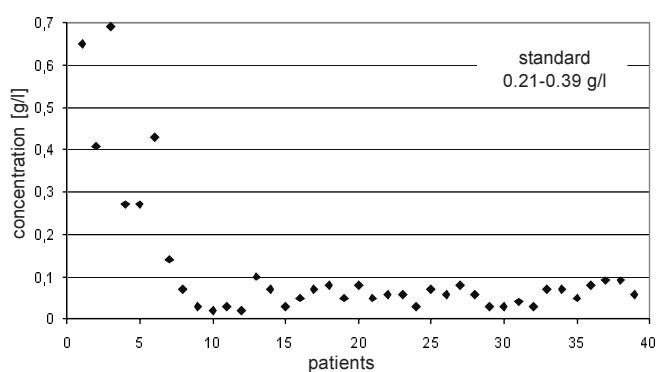
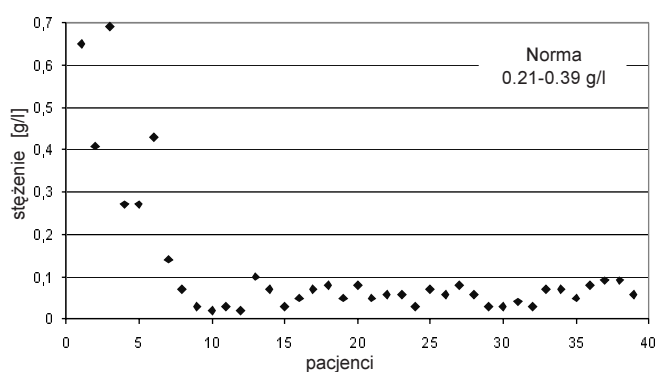


Fig. 2. Concentration of C1 inhibitor in the studied group



Ryc. 2. Stężenie inhibitora C1 w badanej grupie

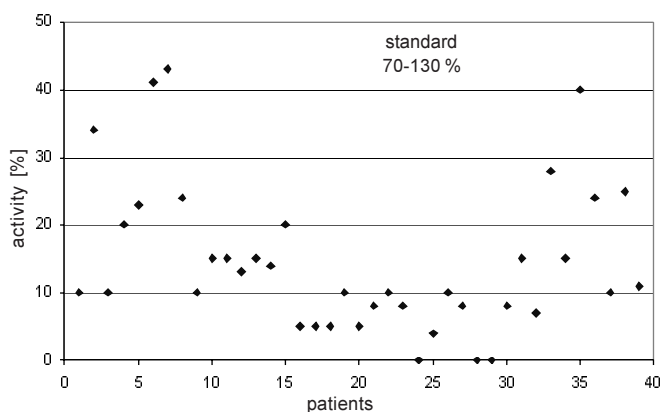
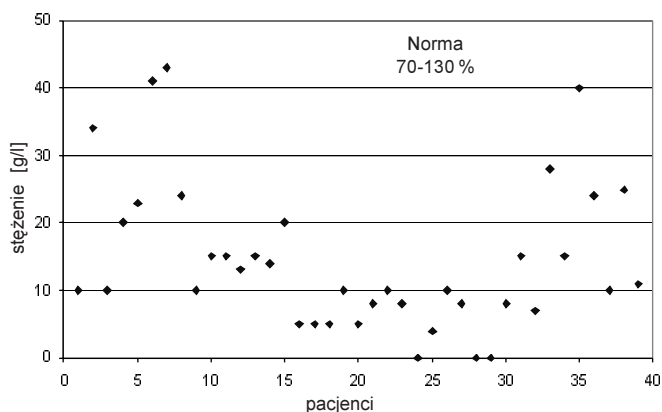


Fig. 3. Activity of C1 inhibitor in the studied group



Ryc. 3. Aktywność inhibitora C1 w badanej grupie

treatment methods. Additionally, after the disease was diagnosed in patients their family members were also examined, which enabled the diagnosis of HAE in 18 patients.

The introduction of long-term prophylaxis depended on the severity of clinical symptoms and the location of oedemas.

No medicinal products preventing the manifestation of symptoms were administered in 6 patients from the study group (15%). Oedemas in these patients occurred

i sposobu leczenia. Po wykryciu schorzenia badano dodatkowo innych członków rodziny. W ten sposób wykryto HAE u 18 osób.

Wprowadzenie przewlekłego leczenia profilaktycznego uzależniano od nasilenia objawów klinicznych i umiejscowienia obrzęków.

W analizowanej grupie u 6 (15%) chorych nie stosowano żadnych leków zapobiegających wystąpieniu objawów. U tych pacjentów obrzęki pojawiały się rzadko i tylko

rarely and were limited to subcutaneous tissue and sporadically to the gastrointestinal submucosa.

In 8 adult patients long-term treatment based on androgen derivatives was applied over several years (danazol, 50-200 mg/daily), and this concerned patients suffering from recurrent pharyngeal and laryngeal oedemas. Treatment efficacy was evaluated as successful. The frequency of oedema episodes was lower and the severity of symptoms (dyspnoea) considerably reduced. Menstrual disorders were reported by 2 female patients treated with danazol. No other side effects were reported.

Periodic prophylaxis was recommended for 25 patients. Danazol was used in 7 patients, usually in a low dose over 1-2 months, initially once a day and later on twice a week. This schedule was applied in recurrent acute abdominal symptoms and frequent cutaneous oedemas of the head and neck.

Prophylaxis based on α -amino caproic acid (EACA) was used in 10 patients, 4 females and 6 children. EACA in a dose of 2-8 g/daily was administered periodically over 2-3 months when oedemas were frequent and causing disruption of patients' school attendance or professional activity. Tranexamic acid (dose from 0.25 to 2.0 g/daily) was used in 8 patients over 1-2 months with a noticeable clinical result. No side effects were reported.

In periods of increased risk of angioedema manifestation (stressful examinations, family problems, visit to a dentist) short-term prophylaxis was used. Adult patients were prescribed high doses of danazol over several days (200-600 mg/daily). A dose of 1200 mg/daily over 2 days was used in one patient prior to dental treatment. Transient vomiting and abdominal pain were reported.

2 patients in a period of increased risk (women in the perinatal period) were administered 1 ampoule (500 U) of C1 inhibitor concentrate (Berinert P from Behring).

Apart from prophylactic medical treatment all patients were provided with detailed instructions concerning the management of acute angioedema. Immediate administration of high dose EACA, tranexamic acid or danazol over 1-3 days was recommended in extensive cutaneous (especially facial), pharyngeal, laryngeal and gastrointestinal oedemas. The efficacy of these preparations was good when they were administered promptly at the phase of prodromal syndrome onset (tingling, sensation of warmth or numbness). In 9 patients with acute laryngeal oedema C1 inhibitor concentrate (500-1,000U) was used, including multiple administration to 4 patients. The efficacy of this concentrate was very good and oedemas retreated in the course of 1-2 hours. No side effects were reported.

Currently, 1 ampoule of C1 inhibitor concentrate (Berinert P) is located at the Outpatient Allergology Clinic

w tkance podskórnej oraz sporadycznie w tkance podśluzówkowej przewodu pokarmowego.

U 8 chorych dorosłych stosowano przewlekle pochodne androgenów (danazol w dawce 50-200 mg/dobę) przez kilka lat. Do takiej terapii kwalifikowano osoby z nawracającymi obrzękami krtani i gardła. Skuteczność leczenia była dobra. Obrzęki występowały rzadziej, a nasilenie objawów (duszność) było znacznie mniejsze. W czasie podawania danazolu u 2 kobiet obserwowano zaburzenia miesiączkowania. Nie stwierdzano innych objawów ubocznych.

U 25 chorych leczenie profilaktyczne zalecano okresowo. 7 chorych otrzymywało danazol, zwykle przez 1-2 miesiące w małej dawce, początkowo codziennie, potem 2 razy w tygodniu. Ten schemat postępowania wprowadzono przy nawracających objawach brzusznych i częstych obrzękach podskórnych okolicy głowy i szyi.

Profilaktyczne leczenie kwasem α -aminokapronowym – EACA stosowano u 10 chorych, w tym u 4 kobiet i 6 dzieci. Preparat ten w dawce 2-8 g/dobę podawano okresowo, przez 2-3 miesiące, kiedy obrzęki pojawiały się często i utrudniały wykonywanie codziennych obowiązków szkolnych lub zawodowych. U 8 chorych stosowano kwas traneksamowy (w dawce od 0.25 do 2.0 g/dobę) przez 1-2 miesiące z dobrym efektem klinicznym. Nie obserwowano objawów niepożądanych.

W okresach dużego ryzyka wystąpienia obrzęków naczynioruchowych (stresy egzaminacyjne, kłopoty rodzinne, zabiegi stomatologiczne) stosowano tzw. profilaktykę krótkotrwałą. U osób dorosłych zalecano podawanie danazolu przez kilka dni w dużej dawce 200-600 mg/dobę. U jednego chorego przed sanacją jamy ustnej zastosowano dawkę 1200 mg/dobę przez 2 dni. Obserwowano krótkotrwałe wymioty i bóle brzucha.

U 2 osób w okresie zagrożenia (zabezpieczenie porodu) podano 1 ampulkę (500 U) koncentratu C1 inhibitora (Berinert P firmy Behring).

Poza profilaktycznym stosowaniem leków wszyscy chorzy otrzymali dokładną instrukcję, jak postępować przy pojawieniu się ostrych obrzęków naczynioruchowych. Przy dużych obrzękach podskórnych (szczególnie na twarzy), obrzękach gardła, krtani i tkanki podśluzówkowej przewodu pokarmowego zalecano EACA, kwas traneksamowy lub danazol doraźnie, w dużej dawce przez 1-3 dni. Skuteczność tych preparatów była dobra, jeśli leki podawano szybko, w okresie objawów prodromalnych (mrowienie, drętwienie, uczucie ciepła). W ostrych obrzękach krtani u 9 osób stosowano koncentrat C1-inhibitora (500-1000U), w tym u 4 chorych użyto go wielokrotnie. Skuteczność preparatu była bardzo dobra. Obrzęki ustępowały w ciągu 1-2 godzin. Nie obserwowano objawów ubocznych.

Aktualnie 1 ampulka koncentratu C1-inhibitora (Berinert P) znajduje się w Poradni Alergologii IP-CZD i 8 am-

of IP-CZD, and 8 ampoules are held by patients (1 ampoule per family). Only one patient has had a breathing tube inserted within the last 10 years. It should be emphasized that diagnosis was not known during the occurrence of this acute dyspnoeic episode. The HAE was diagnosed based on immunological tests performed in this patient after the attack was under control.

DISCUSSION

Angioedemas in HAE are serious diagnostic and therapeutic problems [10,16], and their symptoms differ regarding the severity of manifestation. Some patients may experience 1-2 episodes over a lifetime, while others suffer several weekly.

Oedemas usually develop gradually over 10 to 48 hours. Cutaneous oedemas usually retreat spontaneously in the course of 2 to 3 days and require no special management. Gastrointestinal and respiratory system oedemas may be dangerous to patients. Increasing laryngeal dyspnoea may be potentially life-threatening [17,18,19], and asphyxiation is the most common cause of death in the course of HAE [20]. Early diagnosis of the disease enables the implementation of a suitable prophylaxis schedule and management of acute oedemas [15,17].

In many countries patients diagnosed with HAE receive special identity cards containing important information regarding the disease and recommendations on how acute clinical symptoms should be managed. All patients registered in the Warsaw Centre obtain such identity cards. Detailed information is also transferred to their district doctors to improve the safety and comfort of our patients.

Oedemas in HAE are sometimes manifested spontaneously, but most frequently are triggered by minor physical injuries, temperature shock, emotions or inflammation [14,21]. Hormonal factors (oestrogens) play an essential role. Therefore, menstruation, pregnancy and delivery influence the clinical course of the disease. Oral contraceptives and hormone replacement therapy can increase the frequency of oedemas and should be avoided [22,23]. Apart from that, inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE) should not be used because of their influence on kallikrein and bradykinin levels. The medicinal products in question considerably exacerbate the symptoms of disease, and by triggering acute episodes can create risk to the life of patients with HAE [15,22]. For that reason patients and their families require health education, including instructions on reducing the activity of factors triggering clinical symptoms and on reducing exposure to environmental factors (injuries, exercise, stress), as well as information on infection treatment. Educational and vocational counselling is also important.

pułek u pacjentów (1 ampulka jako zabezpieczenie chorych w danej rodzinie). W ciągu ostatnich 10 lat tylko u jednego chorego wykonano intubację. Należy podkreślić, że w czasie ostrego incydentu duszności rozpoznanie nie było jeszcze znane. Po opanowaniu obrzęku wykonano badania immunologiczne, na podstawie których wykryto u tego chorego HAE.

DYSKUSJA

Obrzęki naczynioruchowe w przebiegu HAE stanowią duży problem diagnostyczny i terapeutyczny [10,16]. Nasilenie objawów może być różne. U niektórych chorych mogą wystąpić 1-2 incydenty w ciągu całego życia, u innych nawet kilka w ciągu jednego tygodnia.

Obrzęki zazwyczaj narastają powoli, w czasie od kilkunastu do 48 godzin. Obrzęki zlokalizowane na skórze zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu 2-3 dni i nie wymagają specjalnego leczenia. Obrzęki tkanki podśluzówkowej przewodu pokarmowego i układu oddechowego mogą być niebezpieczne. Narastająca duszność krtaniowa może zagrażać życiu [17,18,19]. Uduszenie jest najczęstszą przyczyną zgonu w przebiegu HAE [20]. Wczesne rozpoznanie schorzenia ułatwia wdrożenie właściwego postępowania terapeutycznego profilaktycznego i zastosowanie odpowiedniego leczenia przy pojawieniu się ostrych obrzęków [15,17].

W wielu krajach chorzy z rozpoznaniem HAE zaopatrzeni są w specjalne legitymacje, zawierające ważne informacje o chorobie i zalecenia dotyczące sposobu postępowania przy pojawieniu się ostrych objawów klinicznych. Wszyscy pacjenci zarejestrowani Ośrodka Warszawskim posiadają takie legitymacje. Przekazywane są również dokładne informacje dla lekarzy rejonowych, co poprawia poczucie bezpieczeństwa naszych chorych.

Obrzęki w przebiegu HAE czasem występują samoistnie, ale zdecydowanie częściej wywołane są drobnymi urazami fizycznymi, bodźcami termicznymi, emocjami i zakażeniami [14,21]. Istotną rolę odgrywają hormony (estrogeny), dlatego miesiączka, ciąża, poród wpływają na przebieg kliniczny schorzenia. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej może nasilać częstość występowania obrzęków, dlatego należy unikać tych preparatów [22,23]. Nie wolno również stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE, ze względu na ich wpływ na poziom kallikreiny i bradykininy. Leki te istotnie pogarszają przebieg schorzenia, prowokują ostre napady, mogą być groźne dla życia chorych z HAE [15,22]. Dlatego bardzo ważne są działania edukacyjne. Trzeba szkolić nie tylko chorych, ale również ich rodziny. Należy pouczać pacjentów, jak ograniczać działanie czynników pobudzających występowanie objawów klinicznych, jak zmniejszyć narażenie na niekorzystne wpływy środowiskowe (urazy, wysiłek, stres) i jak leczyć infekcje. Ważną rolę odgrywają porady dotyczące

The course of the disease in patients aware of its nature can be alleviated with respect to clinical symptoms, and can improve prognosis [24].

Three types of pharmacological treatment can be distinguished: long-term prophylaxis, short-term prophylaxis, and the treatment of acute oedemas.

Long-term prophylaxis is focused on the reduction of the frequency of episodes and symptom severity. Cicardi et al. [15] recommend a high degree of cautiousness in the qualification of patients for long-term treatment. According to them, life quality and the patient's profession should be considered, as well as the frequency and location of oedemas. Owing to the fact that the clinical picture of HAE is highly diversified, not all patients require prophylaxis, and occasional angioedemas are not a medical indication for the long-term administration of pharmaceuticals. According to Cicardi [15], in angioedemas manifested once a month over 6 months, and significantly impairing the patient's comfort, the use of long-term prophylaxis should be considered. Long-term treatment should be, first of all, used in patients suffering from acute laryngeal angioedema and recurrent symptoms of acute abdominal pain. Androgen derivatives increasing the synthesis of C1 inhibitor protein and C2 and C4 components of the complement system are the primary medicines used in long-term treatment [9,25,26]. These medicines are efficient, reduce the number of episodes and alleviate the severity of disease symptoms. An insignificant number of patients are resistant to this type of treatment. Agnostoni et al. [25] reported the use of danazol in 141 patients and they failed to achieve a good clinical result in only 10% of their study group. Bork [20] reported the inefficiency of danazol in 6 patients, in whom recurrent laryngeal oedemas were observed despite long-term treatment. Usually, clinical efficacy was observed soon after the use of low doses of androgens. However, they had no influence on the concentration of C1 inhibitor component of the complement system. The achievement of improved immunological parameters in patients requires higher doses of the medicine, which, unfortunately, creates the risk of side effects. The most common side effects include: menstrual disorders, increased body weight, increased blood pressure and cholestasis, and more rarely acne, seborrhoea and hepatonecrosis [5,27,28]. According to the most widespread approach, the dose of medicine should be based on clinical efficacy rather than on the results of laboratory tests. The consensus is that the minimum therapeutic dose improving the clinical course of the disease should be used. Normally, danazol is administered to patients every day in a high dose, which is then gradually reduced and prescribed every 2 to 3 days. The long-term administration of androgen derivatives in adolescent children should be avoided. Zuraw [10] is concerned that danazol in children should be used sparingly in low doses, preferably twice or even once a week. Uniquely, Farcas et al. [29,30,31] reported successful results from the use of danazol both in

wyboru odpowiedniej szkoły i zawodu [10]. Uświadomienie pacjentom istoty choroby może łagodzić przebieg kliniczny i poprawiać rokowanie [24].

Terapię farmakologiczną można podzielić na 3 typy: długotrwałą profilaktykę, krótkotrwałą profilaktykę i leczenie ostrych obrzęków.

Celem długotrwałej profilaktyki jest zmniejszenie częstości i ciężkości objawów. Cicardi i wsp. [15] zalecają dużą ostrożność w kwalifikowaniu pacjentów do przewlekłego leczenia. Należy brać pod uwagę nie tylko częstość i lokalizację obrzęków, lecz również jakość życia i typ wykonywanej pracy. Z uwagi na to, że obraz kliniczny HAE jest bardzo różny, nie wszyscy chorzy wymagają leczenia prewencyjnego. Sporadyczne obrzęki nie są wskazaniem do stałego podawania leków. Cicardi [15] uważa, że jeśli występuje jeden obrzęk miesięcznie w okresie 6 miesięcy, który istotnie utrudnia życie choremu, to należy rozważyć przewlekłe leczenie profilaktyczne. Do stałej terapii powinni być przede wszystkim kwalifikowani chorzy z ostrymi obrzękami krtani oraz z nawracającymi objawami „ostrego brzucha”. W terapii przewlekłej najczęściej stosowane są pochodne androgenów, które zwiększają syntezę białka inhibitora C1 oraz składowych C2 i C4 dopełniacza [9,25,26]. Preparaty te są skuteczne, zmniejszają liczbę napadów i łagodzą nasilenie objawów chorobowych. Nieliczni pacjenci nie odpowiadają na takie leczenie. Agnostoni i wsp. [25] podawali danazol u 141 chorych. Dobrego efektu klinicznego nie uzyskali u 10%. Bork [20] nie stwierdził skuteczności danazolu u 6 swoich pacjentów, u których mimo stałego leczenia nadal obserwował nawracające obrzęki krtani. Zwykle skuteczność kliniczną stwierdzano już przy małych dawkach androgenów, ale nie obserwowano wpływu tych dawek na stężenie inhibitora składnika C1 dopełniacza. Aby uzyskać normalizację parametrów immunologicznych dawki leku muszą być wyższe, co niestety grozi pojawieniem się objawów ubocznych. Najczęstsze objawy niepożądane to: zaburzenia miesiączkowania, przyrost wagi ciała, wzrost ciśnienia, cholestaза, rzadziej trądzik, łojotok i martwica wątroby [5,27,28]. Powszechnie przyjęto, że dawkę leku należy opierać na skuteczności klinicznej, a nie na wynikach laboratoryjnych. Najlepiej stosować najniższą dawkę skuteczną, poprawiającą przebieg kliniczny schorzenia. Z reguły na początku danazol podawany jest codziennie w dużej dawce, a potem stopniowo zmniejszany i zalecany co 2-3 dni. Należy unikać stałego podawania pochodnych androgenów u dzieci w okresie wzrastania. Zuraw [10] uważa, że u dzieci danazol powinien być stosowany rzadko, w niskich dawkach, najlepiej 2 razy, a nawet tylko jeden raz w tygodniu. Jedyne Farcas i wsp. [29,30,31] przedstawili dobre doświadczenia ze stosowaniem danazolu zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Podawano danazol u 26 dzieci w wieku 2,5-15 lat. U 8 dzieci stosowano lek przewlekłe, początkowo codziennie w dawce

adults and children. In their study danazol was used in 26 children aged between 2.5 and 15 years. In 8 children this medicine was used on a long-term basis, initially in a dose of 100 mg/daily, and later every 2 to 3 days. Doses were increased in the case of infections and physical injuries. Children were monitored for their height, weight and skeletal age. The patients demonstrated good tolerance to medicine. Some delay in menarche, and later on insignificant disorders of menstruation were observed in girls. No hirsutism or liver disorders were reported. The minimum therapeutic dose of androgen derivatives should be used in all patients with HAE, and they should be monitored for side effects. Tests for liver enzymes and CPK enzyme, and abdominal ultrasound scanning should be performed in patients every 6 to 12 months [27,28,31].

Long-term prophylaxis may also involve the use of antifibrinolytic preparations, including ϵ -amino caproic acid 1g, 3 to 4 times/daily, or tranexamic acid 10mg/kg/day. The above-mentioned pharmaceuticals reduce the demand for C1 inhibitor, inhibit the conversion of plasminogen into plasmin, interrupting as a consequence one of the links in the pathogenesis of angioedema. It has been emphasized in other studies that pharmaceuticals from this group usually provide less satisfactory clinical results compared to androgen derivatives [32]. These preparations are mainly used in the treatment of children and adults with low tolerance to danazol [15] and have been shown to be well tolerated by patients and safe, very seldom resulting in such side effects as nausea, dizziness, fatigue or diarrhoea [1,15].

Short-term prophylaxis is also very important in the management of patients with HAE. This type of treatment is recommended for patients exposed to the risk of severe angioedemas potentially triggered by surgical and dental interventions [30,33]. High doses of androgen derivatives (danazol, 600mg/daily) used 7 to 10 days prior to the planned intervention or stressful event (e.g. wedding), and 3 days after intervention are recommended in such circumstances [15,32]. Alternatively, fresh frozen plasma can be administered a few hours prior to intervention, or C1 inhibitor concentrate one hour prior to intervention [10].

Acute angioedemas occur with varying frequency and patients have to be instructed on the management of this clinical problem. They should have knowledge concerning the detection of the first symptoms at the episode's onset, especially if they suffer from life-threatening laryngeal oedemas [20]. The management of extensive cutaneous oedemas and abdominal symptoms usually involves the administration of tranexamic acid (500 mg parenterally or 1 g orally every 3 to 4 hours) immediately at the onset of prodromal symptoms [15]. In acute, life-threatening laryngeal oedemas patients should be immediately referred to hospital. Fresh frozen plasma may be administered. However, it is better to use a substitute preparation, i.e. C1 inhibitor concentrate in a dose of 500-1,000 U, regardless

100 mg/dobę, potem co 2-3 dni. Dawki zwiększano przy infekcjach i urazach mechanicznych. Kontrolowano u tych dzieci wzrost, wagę i wiek kostny. Tolerancja leku była dobra. U dziewczynek obserwowano pewne opóźnienie pojawienia się pierwszej miesiączki i potem niewielkie zaburzenia cyklu miesiączkowego. Nie obserwowano hirsutyizmu i zaburzeń czynności wątroby. U wszystkich chorych z HAE przyjmujących pochodne androgenów należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną oraz monitorować efekty uboczne terapii. Należy wykonywać badania enzymów wątrobowych, poziom CPK i USG brzucha co 6-12 miesięcy [27,28,31].

W profilaktyce przewlekłej można również stosować preparaty antyfibrynolityczne: kwas ϵ -aminokapronowy 1g, 3-4x dziennie lub kwas traneksamowy 10mg/kg/dobę. Leki te ograniczają zużycie C1-inhibitora, hamują konwersję plazminogenu w plazminę, przerywając jedno z ogniw patogenetycznych obrzęku. Podkreśla się, że leki tej grupy zwykle przynoszą gorsze efekty kliniczne niż pochodne androgenów [32]. Preparaty te stosowane są głównie do leczenia dzieci i osób dorosłych, źle tolerujących danazol [15]. Stwierdzono dobrą tolerancję i bezpieczeństwo tych leków, bardzo rzadko obserwowano nudności, zawroty głowy, osłabienie lub biegunkę [1,15].

W prowadzeniu chorych z HAE istotna jest również tzw. profilaktyka krótkotrwała. Leczenie to zalecane jest w związku z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich obrzęków przy zabiegach chirurgicznych i stomatologicznych [30,33]. Najczęściej zalecane są wówczas wysokie dawki pochodnych androgenów (danazol 600mg/dobę) 7-10 dni przed planowaną procedurą lub stresującym wydarzeniem (np. ślub) oraz 3 dni po zabiegu [15,32]. Alternatywnie można zastosować świeżo mrożone osocze kilka godzin przed planowanym zabiegiem lub koncentrat C1 inhibitora na godzinę przed zabiegiem [10].

Ostre obrzęki naczynioruchowe pojawiają się z różną częstotliwością i pacjenci muszą otrzymać dokładną instrukcję postępowania w takiej sytuacji klinicznej. Powinni posiadać informację, jak rozpoznać pierwsze objawy, szczególnie przy zagrażających obrzękach krtani [20]. Przy dużych obrzękach tkanki podskórnej i objawach brzusznych zazwyczaj zalecane jest podanie kwasu traneksamowego, natychmiast przy pojawieniu się objawów prodromalnych: zwykle 500 mg parenteralnie lub 1 gram co 3-4 godziny doustnie [15]. W ostrych obrzękach krtani, będących zagrożeniem życia należy jak najszybciej zgłosić się do szpitala. Można podać świeżo mrożone osocze. Jednak najlepiej zastosować substytucyjny preparat koncentratu C1 inhibitora w dawce 500-1000 U, niezależnie

of the patient's age [18,34,35,36]. Fortunately, laryngeal oedemas in HAE develop slowly, within 8 to 48 hours on average, which provides enough time to decide on appropriate management. Notwithstanding the above facts, the majority of researchers are concerned that in laryngeal dyspnoea the C1 concentrate should be administered without delay to avoid the insertion of a breathing tube and a tracheostomy [18,20]. Conversely, oedemas in children usually develop fast. C1 inhibitor concentrate is an efficient, well-tolerated and fast-acting medicine, achieving its maximum activity after 45 to 60 minutes. The good efficacy of the concentrate has been reported in 18 patients with 193 episodes of laryngeal oedema. Patients responded to the medicine within 10 minutes to 4 hours [34]. In all cases the use of the concentrate resulted in the retreat of laryngeal oedema. Cicardi et al. [15] described 630 infusions of this preparation and achieved improvement in all except one patient, who required tracheotomy. Angioedema in this patient with HAE occurred in the course of a severe viral infection. Two cases of anaphylactic shock have been reported after the administration of the concentrate [37]. However, researchers consistently agree on its good tolerance, safety and lack of side effects [34,35]. A high mortality rate, amounting even to 50%, was observed in patients before C1-INH concentrate was introduced in the treatment of acute laryngeal oedemas associated with HAE [38]. Bork [18] described 6 fatal cases resulting from laryngeal dyspnoea, in which no suitable treatment (concentrate or tracheotomy) was used. The use of C1 inhibitor concentrate in the treatment of HAE has reduced the risk of death almost to nil. It appears that the best solution would be to provide each patient with a personal ampoule of C1 inhibitor preparation [14,15,32]. This could ensure the safety and better emotional comfort of patients suffering from HAE.

New methods for HAE treatment have been developed recently, including innovative pharmaceuticals for which clinical trials are being performed. This regards, in detail: a recombinated C1-INH concentrate obtained by genetic engineering (rhC1-INH, Pharming Group, Leiden, the Netherlands), kallikrein inhibitor - Ecallantide (DX-88, Dyax Corp., Cambridge, MA, US) and a bradykinin receptor antagonist – Icatibant (Jerini, AG, Berlin, Germany) [1,39,40,41]. The results of efficacy and safety tests carried out on these innovative pharmaceuticals will be very important for patients with HAE.

CONCLUSIONS

Patients with a severe course of HAE require prophylaxis. In life-threatening and acute laryngeal oedemas C1 inhibitor concentrate should be administered without delay. Providing patients with special identity cards, and the education of patients and their families have a positive influence on the clinical course of HAE, improving safety and prognosis.

od wieku [18,34,35,36]. Na szczęście obrzęki krtani w przebiegu HAE narastają powoli, średnio 8-48 godzin, dlatego jest czas na zastosowanie właściwego leczenia. Mimo to większość badaczy podkreśla, że przy duszności krtaniowej koncentrat należy podać jak najszybciej, tylko w ten sposób można uniknąć intubacji i tracheotomii [18,20]. Ponadto należy pamiętać, że u dzieci obrzęki zwykle narastają szybko. Koncentrat C1 inhibitora jest skuteczny i dobrze tolerowany. Preparat działa szybko, z maksymalną aktywnością po 45-60 minutach. Opisano dobrą skuteczność koncentratu u 18 chorych z 193 epizodami obrzęku krtani. Czas zadziałania leku u tych pacjentów wynosił od 10 minut do 4 godzin [34]. We wszystkich przypadkach zastosowanie koncentratu likwidowało obrzęk krtani. Cicardi i wsp [15] opisali 630 infuzji tego preparatu i tylko w jednym przypadku nie było poprawy, konieczna była tracheotomia. Obrzęk naczynioruchowy u tego chorego z HAE wystąpił w przebiegu ciężkiej infekcji wirusowej. Opisano dwie reakcje anafilaktyczne po podaniu koncentratu [37]. Jednak badacze zgodnie podkreślają dobrą tolerancję, bezpieczeństwo i brak objawów ubocznych [34,35]. Zanim do leczenia ostrych obrzęków krtani w przebiegu HAE wprowadzono koncentrat C1-inh obserwowano dużą śmiertelność, nawet do 50% [38]. Bork [18] opisał 6 przypadków śmiertelnych w przebiegu duszności krtaniowej, bo nie zastosowano właściwego leczenia - ani koncentratu, ani tracheotomii. Wprowadzenie koncentratu C1 inhibitora do leczenia HAE zredukowało śmiertelność niemal do zera. Najlepszym rozwiązaniem byłoby zaopatrzenie każdego chorego we własny, osobisty preparat C1 inhibitora [14,15,32]. To zapewniłoby poczucie bezpieczeństwa i poprawiło komfort psychiczny chorych z HAE.

W ostatnim okresie pojawiły się nowe próby leczenia HAE, nowoczesne preparaty, będące w fazie badań klinicznych. Należy wymienić: koncentrat wytworzony metodą inżynierii genetycznej – rekombinowany C1-INH (rhC1-INH, Pharming Group, Leiden, the Netherlands), inhibitor kallikreiny – Ecallantide (DX-88, Dyax Corp., Cambridge, MA, USA) oraz antagonistę receptora bradykininy – Icatibant (Jerini, AG, Berlin, Germany) [1,39,40,41]. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków będzie niezwykle ważna dla chorych z HAE.

WNIOSKI

Leczenie profilaktyczne należy stosować u chorych z ciężkim przebiegiem HAE. W stanach zagrożenia i ostrych obrzękach krtani należy jak najszybciej podać koncentrat C1-inhibitora. Zaopatrzenie w specjalne legitymacje, prowadzenie edukacji chorych i ich rodzin wpływa korzystnie na przebieg kliniczny, poprawia bezpieczeństwo i rokowanie.

Piśmiennictwo

- Gomplex MM, Lock RJ, Abinum M, Bethune CA, Davis G i wsp. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139: 379-394.
- Johnson AM, Alper CA, Rosen FS, Craig JM. C1-inhibitor: evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioedema. *Science.* 1971; 173: 553-554.
- Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 541-546.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C i wsp. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunology.* 2000; 106: 1147-1154.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review of clinicians. *Arch Int Med.* 2001; 161: 2417-2429.
- Madaliński K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Lekarz rodzinny.* 2001; 9: 26-29.
- Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 195-203.
- Nussgerger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin angio-oedema. *Lancet.* 1998; 351: 1693-1697.
- Ciebiada A, Kowalski M. Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza. *Alergia Astma Immunol.* 2000; 5: 43-49.
- Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 239-245.
- Gomplex MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J i wsp. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 145-147.
- Jaworska H, Gregorek H, Madaliński K. Obrzęk naczynioruchowy zależny od defektu syntezy C1-inhibitora. *Przegląd Lekarski.* 2000; 57: 483-488.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Int Med.* 1976; 84: 586-593.
- Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy-obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunol.* 2005; 10: 27-31.
- Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 221-227.
- Obtułowicz K. Obrzęk naczynioruchowy-trudny problem kliniczny. *Alergia Astma Immunol.* 2006; 11(supl. 1): 166-171.
- Madaliński K, Obtułowicz K. Management of complement C1 inhibitor deficiency. *Alergia Astma Immunol.* 2000; 5: 235-236.
- 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.
- Nielsen EW, Kjærnlie DF, Aaseth J. A fatal case of hereditary angioedema. *Tidsskr-Nor-Laegeforen.* 1995; 115: 43-44.
- Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 235-238.
- Ciebiada A, Kubicka M, Kowalski M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – opis dwóch rodzin z oceną leczenia danazolem. *Alergia Astma Immunol.* 1999; 4: 30-36.
- 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.
- Agostoni A, Cicardi M. Contraindications to the use of ace inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med.* 1991; 90: 278-279.
- Katellaris C. Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych. *Przegląd Alergologiczny.* 2005; 3: 13-17.
- Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC i wsp. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980; 65: 75-79.
- 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.
- Bowen T, Hebert J, Ritchie B i wsp. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 205-214.
- Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet.* 1999; 353: 1066-1067.
- Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13: 153-161.
- Farkas H, Harmat G, Gyenyey L, Fust G, Varga L. Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. *Lancet.* 1999; 352: 1031-1032.
- Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E i wsp. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillo-facial and dental procedures. *J Oral Maxill Surg.* 1998; 57: 404-408.
- Farkas H, Harmat G, Kaposi NP, Karadi I 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.
- Mohr M, Pollok-Kopp B, Gotze O, Burchardi H. The use of a C1-inhibitor concentrate for short-term preoperative prophylaxis in two patients with HAE. *Anaesthetist.* 1996; 45: 626-630.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1630-1634.
- Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Int Med.* 2001; 161: 714-718.
- Visentin DE, Yang W, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 457-461.
- Zingale LC, Pappalardo E, Zanichelli A. i wsp. C1 inhibitor concentrate: efficacy and adverse reactions. *Int Immunopharmacol.* 2002; 318: 1385 (abs.).
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206-215.
- Bas M, Adams V, Suvorova T. i wsp. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007; 62: 842-856.
- van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T i wsp. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 876-883.
- Bas M, Bier H, Greve J i wsp. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B-2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61: 1490-1492.