

**Prof. Connie Katelaris MB**

Dept of Clinical Immunology and Allergy, Westmead Medical Centre, Westmead, Australia

# Obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych

## Wstęp

Obrzęk naczynioruchowy został po raz pierwszy opisany przez Quinckego w 1882 roku. Jest on wywołany przez te same czynniki patofizjologiczne co pokrzywki, ale reakcja dotyczy głębszych warstw skóry i tkanki podskórnej. Obrzęk naczynioruchowy jest pojęciem wykorzystywanym do opisu dobrze odgraniczonych, nie związanych z uciskiem zmian obrzękowych, które obejmują duże zaczerwienione, obrzęknięte powierzchnie tkanki podskórnej. Najczęściej zmiany te dotyczą twarzy, ust i powiek, ale mogą również występować na dłoniach, stopach, narządach płciowych, błonach śluzowych oraz innych częściach ciała. Obrzęk naczynioruchowy krtani może być przyczyną zagrażających życiu zaburzeń oddychania.

## Klasyfikacja i przyczyny obrzęku naczynioruchowego

Spośród osób z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym u 50% występują objawy zarówno pokrzywkowe jak i obrzękowe, u 40% pacjentów stwierdza się tylko pokrzywkę, a u 10% tylko obrzęk naczynioruchowy bez pokrzywki. Typowo, sporadyczny obrzęk naczynioruchowy jest jednostką idiopatyczną, niemniej można wyodrębnić niektóre czynniki nasilające objawy, takie jak: wysiłek fizyczny, zmiany temperatury, uraz. Inne przyczyny to Ig-E zależna nadwrażliwość na pokarmy, jad owadów błonkoskrzydłych i alergeny wziewne. U części osób przyczyną może być nadwrażliwość IgE-niezależna na leki, zwłaszcza na aspirynę i inne leki z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych i inhibitorów ACE. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest jednostką występującą rodzinnie, niektóre postacie nabyte związane są z procesami nowotworowymi, zwłaszcza ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi. Tabela 1 podsumowuje różne rodzaje obrzęku naczynioruchowego.

## Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema-HAE)

William Osler opisał w 1888 roku dziedziczną postać obrzęku naczynioruchowego i przedstawił historię pięciu pokoleń rodziny, w której występowała ta jednostka chorobowa. Dopiero w 1963 roku Donaldson i Evans opisali biochemiczny defekt – niedobór składowej inhibitora C1 dopełniacza.

## Klasyfikacja Wrodzonego Obrzęku Naczynioruchowego

Wyróżnia się dwa podtypy HAE, typ 1 stwierdzany u 85% i typ 2 dotyczący 15% pacjentów.

Pierwszy typ jest jednostką autosomalną dominującą – związany jest z ilościowym zaburzeniem, w którym mutacja genu prowadzi do znacznego obniżenia poziomu inhibitora C1 esterazy w wyniku zaburzonego wydzielania lub wewnątrzkomórkowej degradacji. Typ 2 dziedziczny jest również w sposób dominujący i jest wynikiem mutacji punktowej prowadzącej do zaburzonej syntezy inhibitora C1 esterazy. Poziom inhibitora C1 esterazy może być prawidłowy, tak więc w celu postawienia diagnozy konieczne są badania czynnościowe [2]. Trzeci typ HAE, opisywany jest tylko u kobiet z prawidłową czynnością biochemiczną C1 inhibitora [3].

## Epidemiologia HAE

Nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych. Częstość występowania HAE na świecie waha się od 1 : 10000 do 1 : 150000. Wydaje się, że częstość występowania nie jest związana z rasą ani płcią pacjentów.

## Kliniczne objawy HAE

Pierwsze objawy HAE typowo pojawiają się w 2 dekadzie życia, chociaż czasami obserwuje się je już u małych dzieci. Obrzęk może dotyczyć zarówno jednego, jak i wielu narządów i regionów ciała. Typowo atak trwa 2-5 dni, a następnie spontanicznie zmiany ustępują. Objawy uzależnione są przede wszystkim od regionu, gdzie pojawia się obrzęk. Obrzęk naczynioruchowy może dotyczyć tkanki podskórnej kończyn, narządów płciowych, twarzy oraz tułowia. Może również występować w błonach śluzowych górnych dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego.

Obrzęk podśluzówkowy krtani i gardła może spowodować uduszenie. Nawet pierwszy epizod obrzęku krtani może być śmiertelny [4]. Dlatego też, możliwość ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i uduszenia powinna być przedyskutowana z pacjentem i jego rodziną. Należy podkreślić konieczność wysokiego stopnia uświadomienia pacjenta oraz istotność szybkiego zgłoszenia się do szpitala, w razie wystąpienia objawów. Obrzęk ściany jelit może być rozpoznany jako objaw „ostrego brzucha” i może prowadzić do niepotrzebnej laparotomii [5].

Pacjenci z HAE wykazują zwiększoną częstość występowania chorób autoimmunologicznych. Około 2 % pacjentów ma rozpoznany toczeń trzewny układowy, dotyczy to zwłaszcza kobiet [6]. W innym badaniu cytowanym [6] w tej publikacji 12% pacjentów z HAE miało rozpoznane inne choroby autoimmunologiczne.

**Tabela I**  
**Klasyfikacja obrzęku naczynioruchowego**

Wrodzony	Typ 1: niedobór inhibitora C1 esterazy Typ 2: zaburzenie czynnościowe inhibitora C1 esterazy
Nabyty	Idiopatyczny (najczęściej) IgE-zależny (najczęściej związany z pokrzywką) Leki Pokarmy Użądlenia Infekcje (wirus EBV, HAV, HBV, pasożyty) IgE-niezależny zahamowanie cyklooksygenazy aspiryna, niesterydowe leki przeciwzapalne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę Choroby układowe Toczeń układowy Hypereozynofilia Chłoniaki: nieprawidłowe przeciwciała aktywują dopełniacz
Czynniki fizyczne	Zimno Bodźce cholinergiczne Bodźce słoneczny Czynniki wibracyjne
Inne	Niektóre reakcje kontaktowe Autoprzeciwciała przeciw inhibitorowi C1 (związane z chorobami tkanki łącznej i procesami nowotworzenia) Niejasna aktywacja dopełniacza

## Obrzęk krtani w HAE

Uduszenie jest najczęstszą przyczyną zgonu w HAE. Badania niemieckie [4] przedstawiają kilku pacjentów, którzy zmarli z powodu obrzęku krtani w ciągu ostatnich 10 lat i opisują retrospektywnie 58 pacjentów z HAE. Większość osób zmarłych miała od 20 do 50 lat, chociaż opisywano również przypadki uduszenia wśród dzieci. Jeden chłopiec zmarł w 9 rż. Czas od wystąpienia pierwszych objawów do śmierci był wyjątkowo krótki u tego dziecka (wynosił 20 minut), podczas gdy czas ten u innych osób wynosił od 1-14 godzin (średnio 7 godzin). Wczesne objawy obejmowały uczucie ciasnoty w gardle, uczucie kuli w gardle, chrypkę, zaburzenia połykania i narastającą duszność. W 5 na 6 opublikowanych w 2000 przypadkach zgonów, w trakcie 10 lat nie opisywano epizodów duszności poprzedzających śmiertelny atak. Na podstawie tych i innych doniesień [7,8], wydaje się, że ryzyko zgonu jest szczególnie wysokie w niektórych rodzinach, ale wyjaśnienie tego faktu pozostaje nieznane. Śmiertelność w HAE znacznie spadła od czasu wprowadzenia długoterminowego profilaktycznego leczenia androgenami. Spośród 86 pacjentów otrzymujących takie długoterminowe leczenie żaden nie zmarł z powodu uduszenia [9].

## Patofizjologia HAE

C1 inhibitor, jedna z proteaz serynowych, jest zbudowany z 1 łańcucha glikoproteinowego o masie cząsteczkowej 104.000. Jego stężenie w osoczu wynosi około 150 mcg/ml.

Jest to istotne białko regulatorowe kaskady dopełniacza, inaktywujące kompleks C1 esterazy.

C1 inhibitor reguluje aktywność czterech blisko powiązanych kaskad: krzepnięcia, fibrynolitycznej, kininowej i dopełniacza. Brak C1 inhibitora lub obniżenie jego aktywności prowadzi do nadmiernej aktywacji drogi klasycznej dopełniacza, co w efekcie prowadzi do obniżenia poziomu C2 i C4 w osoczu. Fragment C2 wytwarzany podczas aktywacji dopełniacza produkuje kininopodobne wazoaktywne mediatory. Pod wpływem uszkodzenia tkanek czynnik Hagemana indukuje tworzenie kalikreiny z prekalikreiny i uwalnianie bradykininy z kininogenu o wysokiej masie cząsteczkowej. Mediatory te wzmagają przepuszczalność naczyń włosowatych i prawdopodobnie odpowiedzialne są za wywołanie ataków obrzęku [2,10].

## Genetyka HAE

HAE jest dziedziczony w sposób autosomalny, chociaż u około 25% pacjentów wywiad rodzinny jest ujemny. Jest to prawdopodobnie wynikiem spontanicznych mutacji. Wszyscy opisywani pacjenci byli heterozygotami. Osoby dotknięte dziedziczą jeden prawidłowy i jeden wadliwy gen, który jest bądź niefunkcjonalny i nie ulega transkrypcji (typ 1) bądź też odpowiada za syntezę prawidłowej ilości nieprawidłowego białka (typ 2). Opisywano ponad 100 różnych mutacji. Zróżnicowany wpływ mutacji na syntezę C1 inhibitora i jego funkcję może tłumaczyć różnorodność obserwowanych objawów. Gen kodujący C1 inhibitor został sklonowany, jest on zlokalizowany na chromosomie

11q11-q13.1, ma 7 eksonów i około 7 intronów oraz posiada wiele powtarzających się sekwencji Alu [9,11-14].

## Postępowanie w HAE

Postępowanie w HAE obejmujące opracowanie planu działania na wypadek nagłego epizodu obrzęku oraz długoterminowej strategii profilaktycznej różni się u dzieci i u dorosłych. Krótkoterminowa profilaktyka (patrz poniżej) może być zalecana pacjentom z HAE poddawanych zabiegom chirurgicznym bądź stomatologicznym w zakresie głowy i szyi. Dokładna i regularna kontrola jest kluczowa w celu monitorowania skuteczności leczenia oraz efektów ubocznych długoterminowej terapii.

## Ostry atak HAE

Leczeniem z wyboru nagłych ataków HAE i AAE jest podawanie dożylnie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 500-1000U. Dawka jest ta sama dla dzieci i dorosłych [6]. Leczenie powoduje gwałtowny wzrost poziomu C1 inhibitora, za czym postępuje wolniejszy wzrost poziomu składowej C4 (2-24 godziny później). Wg jednego z badań [15], ostre ataki można opanować u 69% pacjentów w ciągu 30 minut, a prawie wszyscy odpowiadają na leczenie w ciągu 4 godzin w porównaniu do 12% reagujących na podanie placebo. W kolejnym badaniu osiemnastu pacjentów [16] otrzymywało koncentrat C1 inhibitora (500-1000U) w każdym z 193 epizodów napadów obrzęków. Koncentrat był skuteczny we wszystkich przypadkach obrzęku krtani. Czas od iniekcji do zatrzymania rozwoju objawów wahał się od 10 minut do 4 godzin, średni czas utrzymywania się obrzęku krtani wynosił 15,3 wobec 100,8 godzin odpowiednio u osób leczonych i nieleczonych. Nie donoszono o długoterminowych efektach ubocznych lub powstawaniu autoprzeciwciał. Inhibitor C1 esterazy jest dostępny w Europie i Australii, ale nie w Stanach Zjednoczonych.

Intubacja i oddech wspomagany mogą być konieczne w przypadku epizodów oddechowych związanych z obrzękiem krtani, szczególnie jeżeli nie można podać koncentratu C1 inhibitora. W łagodnych przypadkach obrzęku dróg oddechowych, wystarczająca może być uważna obserwacja i suplementacja tlenu. Jeżeli obrzęk postępuje, konieczne może być wykonanie intubacji lub tracheostomii. W przypadku zagrożenia uduszeniem powinno się bezzwłocznie wykonać konikotomię [16].

Świeżo mrożone osocze, zawierające inhibitor C1 esterazy, używany był w przeszłości do opanowywania ataków, ale postępowanie to wiąże się z ryzykiem paradoksalnego zaostrzenia spowodowanego podaniem substratu.

## Długoterminowe postępowanie w HAE:

### Antagoniści androgenów

17  $\alpha$ -alkilowane androgeny (danazol i stanozolol) mogą uchronić przed napadem obrzęku naczynioruchowego. Androgeny podnoszą poziom inhibitora C1 oraz składowych C2 i C4. Ponieważ ujemny wywiad nie wyklucza wystąpienia ciężkiego napadu HAE, u wszystkich pacjentów powinno być rozważone stosowanie profilaktyki. Gdy osiągnięte kontrolę zaostrzeń dawka stanozololu lub danazolu powinna być stopniowo redukowana aż do osiągnięcia najniższej skutecznej dawki. Danazol może być skuteczny stosowany co 2, a nawet 3 dni w dawce

200 mg/dobę. Zwiększony porost włosów, wzrost masy ciała, zmiana głosu, zaburzenia miesiączkowania, zmniejszenie wielkości piersi i obniżenie libido mogą być problemem dla kobiet, ale w większości przypadków obserwowane objawy uboczne są niewielkie. Mikrohematuria, cholestaza, nekroza wątroby, nowotwory, nadciśnienie i prawdopodobnie nasilenie miażdżycy mogą być potencjalnym problemem [6]. Dlatego też zaleca się wizyty kontrolne co 6 miesięcy w celu kontroli wskaźników wątrobowych, poziomu CK, badania moczu i okresowego wykonania badania USG jamy brzusznej w celu oceny wątroby [5].

Leki antyfibrynolityczne, kwas tranksamowy i  $\epsilon$ -aminokapronowy są stosowane u dzieci jako profilaktyka z wyboru ze względu na obawy związane ze stosowaniem androgenów. Kwas tranksamowy jest lepiej tolerowany niż  $\epsilon$ -aminokapronowy, który powoduje dolegliwości brzuszne. Podczas stosowania wysokich dawek leków mogą pojawić się: osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśni, martwica mięśni, wzrost wartości CK, zakrzepica żylna, niedociśnienie i zmęczenie.

Farkas i wsp. [5] przeanalizowali dane kliniczne 26 pacjentów z HAE w wieku od 2,5 do 15 lat. Nie wszystkie dzieci wymagały zastosowania profilaktycznego leczenia. Leki przeciwfibrinolityczne były podawane u 11 dzieci. Całkowitą remisję objawów osiągnięto u 3 dziewcząt otrzymujących dawkę podtrzymującą kwasu tranksamowego 1g/dobę, ale leczenie to było nieskuteczne u pozostałych 8 pacjentów. Dzieci były leczone danazolem w dawce 100-200 mg/dobę, leczenie to zapobiegało występowaniu poważnych ataków obrzęków. Po 6 miesiącach bez zaostrzeń, danazol w dawce 100 mg zaczęto podawać w odstępach 2-3 dniowych. To dawkowanie było skuteczne u 4 na 8 pacjentów. W momencie pojawienia się objawów prodromalnych lub łagodnych objawów, podwojenie dziennej dawki przez kilka dni pozwalało na uniknięcie ataku obrzęku. Podobny efekt protekcyjny uzyskano u pacjentów ekspozowanych na infekcję wirusowe górnych dróg oddechowych i uraz mechaniczny. Pacjenci ci byli kontrolowani ze względu na długoterminowe skutki uboczne androgenów. Wiek kostny, wzrost kośćca i wagi nie różnił się od grupy rówieśniczej. Czas pojawienia się drugorzędowych cech płciowych i okres osiągnięcia dojrzałości płciowej był podobny u siedmiorga dzieci. U dziewcząt obserwowano opóźnienie pojawienia się pierwszej miesiączki oraz zaburzenia cyklu miesięcznego. Nie obserwowano hirsutyzmu. Nie stwierdzono zaburzeń w morfologii krwi, poziomie CK i badaniach wątrobowych ani USG jamy brzusznej. Obserwowano istotny wzrost poziomu C4 i inhibitora C1.

## Krótkoterminowa profilaktyka HAE

Wdrożenie profilaktyki jest konieczne przed wszelkimi zabiegami chirurgicznymi lub stomatologicznymi. Koncentrat C1 inhibitora, świeżo mrożone osocze oraz androgeny mogą być stosowane w celu zapobiegania rozwojowi obrzęku. U pacjentów otrzymujących dawki podtrzymujące stanozololu lub danazolu, skuteczne jest zwykle zwiększanie dawek przez kilka dni poprzedzających zabieg.

## Inne ostrzeżenia

Inhibitory ACE i doustne środki antykoncepcyjne nie powinny być przyjmowane przez pacjentów z HAE, ponieważ mogą zaostrzać objawy choroby. Zalecane jest wdrożenie profilaktyki przed podaniem dożylnego kontrastu przy badaniach radiolo-

gicznych oraz dożylnym podaniem streptokinazy i aktywatorów plazminogenu, ponieważ obniżają one poziom C1 inhibitora.

Jeżeli nie ma odpowiedzi na leczenie ataku obrzęku, powinno się rozważyć wpływ innych czynników. Przewlekła infekcja lub stres emocjonalny mogą być odpowiedzialne za destabilizację stanu chorych.

### Poradnictwo genetyczne w HAE

Wskazane jest poradnictwo genetyczne pacjentów, ich krewnych i rodziców, chociaż należy pamiętać, że do 25% przypadków HAE wywołanych jest spontanicznymi mutacjami.

### Nabyty obrzęk naczynioruchowy (Acquired angioedema: AAE)

Istnieją dwa podtypy AAE. Typ pierwszy występuje u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi i chorobami limfoproliferacyjnymi B komórkowymi. Jedną z hipotez zakłada, że kompleksy immunologiczne złożone z przeciwciał antyidiotypowych i przeciwciał związanych na powierzchniach komórek aktywują składową C1. C1 inhibitor jest zużywany poprzez duże ilości C1, w końcu synteza C1 inhibitora nie może nadążyć za jego zużyciem i dochodzi do spadku poziomu inhibitora.

Druga postać AAE wywołana jest autoprzeciwciałami skierowanymi przeciw C1 inhibitorowi. Autoprzeciwciała wiążąc się do części aktywnej molekuly powodują jej inaktywację. Pacjenci z AAE mają istotnie obniżone poziomy składowych C2 i C4. Obniżony poziom C1q różnicuje AAE z HAE, w którym C1q jest zwykle prawidłowy [17, 18].

### Leczenie AAE

Leczenie choroby podstawowej może spowodować ustąpienie AAE. Koncentrat inhibitora C1 powinien być podawany w ostrych atakach, niemniej postępowanie takie może nie być tak skuteczne jak w przypadku HAE ze względu na duże ilości krążących przeciwciał przeciw C1 inhibitorowi, które szybko dezaktywują wstrzyknięty lek.

Typ 1 AAE może odpowiadać na terapię androgenową, podczas gdy typ 2 – nie. Kwas trenksanemowy lub kwas ε-aminokapronowy może przynieść lepsze długoterminowe wyniki profilaktyczne w AAE. Produkcja autoprzeciwciał w typie 2 AAE może zostać zahamowana poprzez leczenie immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid czy glikokortykosteroidy. Poprawę stanu pacjentów z typem 2 AAE osiągnano stosując pulsę z metyloprednisolonu w dawce 500-1000 mg dziennie [19].

### Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i nabyty obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje u 0,1% do 0,5% pacjentów leczonych tymi lekami [20]. Nie obserwuje się różnic w występowaniu pomiędzy płciami, z wyjątkiem zajęcia układu pokarmowego, które jest częstsze u kobiet. Raport sugeruje trzykrotnie wyższą zachorowalność u osób rasy czarnej w porównaniu do białych Amerykanów, wskazując na istotną rolę czynników genetycznych [21]. Obrzęk naczynioruchowy, jako wczesne lub późne powikłanie terapii inhibitorami ACE, najczęściej opisywany jest po stosowaniu kaptoprilu i enalaprilu, ale może wystąpić po każdym leku z tej klasy.

Pierwsze objawy mogą wystąpić po tygodniu lub 2-3 latach stosowania leków. Objawy ustępują po 24-48 godzinach po

zaprzestaniu stosowaniu leków i powracają wraz z ponownym podaniem leków. Najczęściej zmiany zlokalizowane są na twarzy i ustach, niemniej mogą dotyczyć również krtani, zwłaszcza u pacjentów po urazach górnych dróg oddechowych i po zabiegach. Jain i wsp. [22] zidentyfikowali szereg czynników ryzyka w tym otyłość, zabiegi chirurgiczne w obrębie twarzy i szyi oraz intubację dotchawiczą w wywiadzie. Nie jest jasne, dlaczego tylko u niektórych osób przyjmujących inhibitory ACE pojawiają się te poważne powikłania. Być może pacjenci ci mają upośledzoną aktywność kininazy, która degraduje bradykininę, pozwalając na jej akumulację, gdy aktywność ACE jest zablokowana [6]. Pacjenci z HAE i idiopatyczną przewlekłą pokrzywką/obrzękiem również mają zwiększone ryzyko wywołania ataku obrzęku po przyjęciu inhibitorów ACE, tak więc u tych chorych wskazane jest alternatywne leczenie hipotensyjne.

### Patofizjologia AAE

Enzym konwertujący angiotensynę ma 2 główne substraty angiotensynę 1 i bradykininę, które degraduje do mniejszych cząsteczek i inaktywuje. Inhibitory ACE mogą również wywołać obrzęk naczynioruchowy u osób podatnych – poprzez akumulację bradykininy i wywołanie rozszerzenia naczyń krwionośnych, wzrost przepuszczalności naczyń i obrzęk naczynioruchowego.

### Leczenie AAE

Jeżeli obrzęk naczynioruchowy wystąpi u pacjenta przyjmującego inhibitor ACE, lek powinien zostać odstawiony, a należy zastosować lek hipotensyjny z innej grupy. Różne jest postępowanie w przypadku obrzęku wywołanego przyjmowaniem inhibitorów AAE. U niektórych osób wystarczające jest podanie epinefryny, kortykosteroidów i leków antyhistaminowych. Leczenie postępującego obrzęku naczynioruchowego powinno być agresywne, a w razie konieczności powinno się zabezpieczyć drogi oddechowe poprzez intubację. Tracheotomia jest rzadko konieczna, ponieważ obrzęk zazwyczaj ustępuje w ciągu 24-48 godzin. Po ustąpieniu objawów pacjent powinien pozostać pod obserwacją, ponieważ obrzęki mogą nawrócić po jakimś czasie.

### Piśmiennictwo

1. Soler NA, Austen KF. Urticaria, angioedema and mediator release in humans in response environmental stimuli. *Fed Proc* 1977; 36: 1736-1741.
2. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 195-209.
3. Bork K, Barnstedt S, Koch P i wsp. Hereditary angioedema with normal C, inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356:217.
4. Bork K, Siedlecki K, Bosch S i wsp. Asphyxiation by laryngeal oedema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349-354.
5. Farkas H, Harmat G, Fust G i wsp. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 153-161.
6. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. A broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417-2429.
7. Landerman NS. Hereditary angioneurotic oedema, 1: Case reports and review of the literature. *J Allergy*. 1962; 33: 316-329.

8. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B i wsp. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982; 284: 2-9.
9. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71: 206-215.
10. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K i wsp. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallekrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology* 1996; 33: 359-360.
11. Theriault A, Whaley k, McPhaden AR i wsp. Regional assignment of the human C1 inhibitor gene to 11q11-q13.1. *Hum Genet.*1990; 84: 477-479.
12. Carter PE, Dunbar B, Fothergill JE. Genomic and cDNA cloning of the human C1 inhibitor: intron-exon junctions and comparison with other serpins. *Eur J Biochem.* 1988; 173: 163-169.
13. Eck SL, Morse JH, Janssen DA i wsp. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 436-439.
14. Zuraw BL, Herschbach BA. Detection of the C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 541-546.
15. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapour-treated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334: 1630-1634.
16. Bork K, Barnstedt SE. treatment of 193 episodes of laryngeal oedema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.*2001; 161: 714-718.
17. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas Ea i wsp. Acquired C1 esterase deficiency. *Ann Int Med* 2000; 132: 144-150.
18. Csepregi A, Nemesansky E. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Int Med* 2000; 133: 838-839.
19. Laurent J, Guinnepain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 513-523.
20. Slater EE, Merrill D, Guess H i wsp. Clinical profile of angioedema-associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988; 260: 967-970.
21. Brown N, Ray WA, Snowden M i wsp. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 8-13.
22. Jain M, Armstrong I, Hall J. Predisposition to and late onset of upper airway obstruction following angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Chest* 1992; 102: 871-874.
23. Roberts JR, Wuerz RC. Clinical characteristics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 555-558.