Κληρονομικό αγγειοοίδημα

Χαράλαμπος Σκουλάκης
Εκλεγμένος Επίκουρος Καθηγητής ΩΡΛ, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Χαράλαμπος Σκουλάκης

Εισαγωγή

Είναι μία πολύ σπάνια κληρονομική νόσος κατά την οποία οι πάσχοντες παρουσιάζουν αγγειοοιδήματα μετά από διάφορα ερεθίσματα. Τα αγγειοοιδήματα μπορεί να αφορούν την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, τα άκρα, τα γεννητικά όργανα ή άλλα σημεία του σώματος.

Η αιτία της δημιουργίας των αγγειοοιδημάτων είναι η αδυναμία του οργανισμού να συνθέτει σε επαρκή ποσότητα το ένζυμο του αναστολέα της C1-εστεράσης, έτσι σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών, η ανεπάρκεια του ενζύμου έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδημάτων σε διάφορα μέρη του σώματος.

Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1888 από τον Osler. Το 1917 διαπιστώθηκε από τους Crownder & Crownder ότι κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 βρέθηκε ότι η αιτία της ασθένειας είναι η έλλειψη του αναστολέα της C1-εστεράσης, ενώ σήμερα γνωρίζουμε ότι η βλάβη είναι στην περιοχή 11,2q-13q του χρωμοσώματος 11.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι μικρή και κυμαίνεται από 1στα 10.000 έως 1 στα 50.000 άτομα του γενικού πληθυσμού.

Κατηγορίες και τύποι αγγειοοιδήματος

Διακρίνουμε δύο κατηγορίες αγγειοοιδήματος, ανάλογα με το αν οφείλεται σε κληρονομικούς λόγους ή όχι: το κληρονομικό και το επίκτητο.

A. Το κληρονομικό αγγειοοίδημα κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα όπως αναφέρθηκε και έχουν περιγραφεί τρεις τύποι:
   1. Ο τύπος I που περιλαμβάνει και το 80-85% των περιπτώσεων και οι ασθενείς έχουν μειωμένα επίπεδα λειτουργικής πρωτεΐνης του αναστολέα της C1-εστεράσης.
   2. Ο τύπος II που είναι και το 10-15% των περιπτώσεων και οι ασθενείς έχουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης του αναστολέα της C1-εστεράσης αλλά δεν είναι λειτουργική.
   3. Ο τύπος III που επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες, είναι πάρα πολύ σπάνιος και έχει φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης του αναστολέα της C1-εστεράσης, αλλά πιθανόν να υπάρχει μια δομική ανωμαλία στο μόριο της πρωτεΐνες και ενώνεται με την αλβουμίνη του πλάσματος δημιουργώντας ένα ανενεργό σύμπλοκο.

B. Το επίκτητο αγγειοοίδημα μπορεί να οφείλεται σε:
   1. Επίκτητη έλλειψη αναστολέα C1 εστεράσης (λεμφώματα, νόσοι συνδετικού ιστού, αντισώματα εναντίον της C1 εστεράσης κ.λπ.).
   2. Λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ).
   3. Αλλεργικές αντιδράσεις (φάρμακα, παράσιτα, τροφές).
   4. Χημικές ουσίες (μορφίνη, κωδεΐνη, ιωδιούχα ακτινοσκιερά υγρά).
   5. Εξωτερικοί παράγοντες (ακραίες θερμοκρασίες, ηλιακό έγκαυμα).
   6. Διάφορα άλλα αίτια (Πίνακας I).

Μηχανισμός πρόκλησης του ΚΑΟ

Ο αναστολέας της C1-εστεράσης είναι ένα ένζυμο που παίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία της κλασσικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος, καθώς και στη ρύθμιση της παραγωγής βραδυκινίνης μέσω του παράγοντα πήξης XII.

Πιο συγκεκριμένα, ο παράγοντας XII όταν ενεργοποιηθεί επιδρά στην προκαλικρεΐνη και την μετατρέπει σε καλικρεΐνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπει τις υψηλού μοριακού βάρους κινίνες σε βραδυκινίνη.

Διάφορες αιτίες ενεργοποιούν τον παράγοντα XII με αποτέλεσμα την παραγωγή βραδυκινίνης και πρόκλησης αγγειοδιαστολής, διαδικασία απαραίτητη και χρήσιμη για τον οργανισμό. Ωστόσο, η διαδικασία αυτή πρέπει να σταματάει σύντομα για αποφυγή παρενεργειών. Το σταμάτημα αυτής της διαδικασίας εξασφαλίζεται με την παρουσία του αναστολέα της C1-εστεράσης, ο οποίος αναστέλλει την παραγωγή βραδυκινίνης επιδρώντας σε δύο σημεία του μηχανισμού. Πιο συγκεκριμένα αναστέλλει τη δράση του παράγοντα XII για το σχηματισμό καλικρεΐνης από προκαλικρεΐνη, αλλά και της καλικρεΐνης για το σχηματισμό βραδυκινίνης και έτσι σταματά την παραγωγή μεγάλης ποσότητας βραδυκινίνης διατηρώντας μια ισορροπία.

Η βραδυκινίνη είναι γνωστό ότι μέσω των B2 υποδοχέων της προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Έτσι, η συσσώρευση μεγάλης ποσότητας βραδυκινίνης μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή και αγγειοοίδημα. Οπότε, όταν ο αναστολέας της C1-εστεράσης δε λειτουργεί σωστά και για κάποιους λόγους ενεργοποιηθεί η διαδικασία παραγωγής βραδυκινίνης, δε σταματά εύκολα και έτσι έχουμε δημιουργία αγγειοοιδήματος.

Παράγοντες πρόκλησης των κρίσεων

Οι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν αγγειοοίδημα στα άτομα με έλλειψη του αναστολέα της C1-εστεράσης είναι πολλοί και πολλές φορές απρόβλεπτοι. Μηχανικής αιτιολογίας παράγοντες, όπως τραυματισμοί, χειρουργικές επεμβάσεις μικρότερης ή μεγαλύτερης βαρύτητας, εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντικές εργασίες ή ακόμα και ενέσεις, αποτελούν συχνά αίτια πρόκλησης κρίσης. Ακόμα λοιμώξεις, λήψη φαρμάκων, η έμμηνος ρύση και διάφοροι παράγοντες που προκαλούν stress μπορεί να είναι η αιτία πρόκλησης αγγειοοιδήματος στα άτομα με έλλειψη του αναστολέα της C1-εστεράσης (Πίνακας II).

Κλινική εικόνα

Το οίδημα είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα στην έξαρση της νόσου. Χαρακτηριστικό του οιδήματος είναι η έλλειψη κνησμού, δερματικών εξανθημάτων και ότι το οίδημα δεν αφήνει εντύπωμα. Η εμφάνιση οιδήματος μαζί με κνιδωτικές βλάβες αποκλείει το κληρονομικό αγγειοοίδημα. Το οίδημα μπορεί να εμφανισθεί συνήθως στα άκρα (χέρια - πόδια), πρόσωπο (χείλη, βλέφαρα κ.λπ.), τράχηλο, γεννητικά όργανα, αλλά και σε εσωτερικά όργανα όπως λάρυγγα, έντερο κ.λπ. Γίνεται επικίνδυνο εάν αποφράξει αεροφόρες οδούς (οίδημα γλώσσας, λάρυγγα κ.λπ.). Το 50% των ασθενών που πάσχουν από κληρονομικό αγγειοοίδημα, τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους, θα κάνουν οίδημα λάρυγγα και μπορεί να καταλήξουν αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά. Πρέπει να αναφερθεί ότι όταν η αιτία πρόκλησης του ΚΑΟ εντοπίζεται στο ανώτερο αναπνευστικό (επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου, οδοντιατρικές εργασίες), έχουμε συχνότερα εμφάνιση οιδήματος στο λάρυγγα.

Σε μικρά παιδιά μπορεί να εμφανισθεί με τη μορφή κοιλιακών κωλικών, αλλά και στους μεγάλους με ανεξήγητα κοιλιακά άλγη κατά διαστήματα. Ενίοτε το άλγος είναι πολύ έντονο και μπορεί να θεωρηθεί ως σκωληκοειδίτιδα ή οξεία κοιλία. Μπορεί να συνυπάρχουν και διάρροια, εμετός, ναυτία. Τα συμπτώματα κατά κανόνα παρουσιάζονται στους ασθενείς με τη μορφή κρίσεων μετά από κάποια αιτία. Η συχνότητα των κρίσεων διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Το 30% των ασθενών παρουσιάζουν περισσότερα από 12 επεισόδια το χρόνο, 6-11 επεισόδια το χρόνο το 40% και σπάνια ή καθόλου επεισόδια το 30%. Ακόμα, η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων δεν είναι σταθερή και ποικίλει από την παιδική μέχρι τους ενήλικες. Σε περίπτωση κρίσεως το οίδημα αυξάνεται σταδιακά για 18-24 ώρες και υποχωρεί σε 3-4 μέρες.

Διάγνωση

Όταν τεθεί η υποψία από την κλινική εξέταση και το ιστορικό ότι πιθα-

Πίνακας Ι. Τύποι αγειοοιδήματος

Κληρονομικό
1. Έλλειψη αναστολέα C1 εστεράσης
2. Δυσλειτουργία αναστολέα C1 εστεράσης

Επίκτητο
1. Έλληψη αναστολέα C1 εστεράσης (λεμφώματα, νόσοι συνδετικού ιστού, αντισώματα εναντίον της C1 εστεράσης)
2. Αλλεργικές αντιδράσεις (φάρμακα, παράσιτα, τροφές)
3. Χημικές ουσίες (μορφίνη, κωδεΐνη, ιωδιούχα ακτινοσκιερά υγρά
4. Εξωτερικοί παράγοντες (ακραίες θερμοκρασίες, ηλιακό έγκαυμα)
5. α-ΜΕΑ
6. Διάφορα

Πινάκας ΙΙ. Παράγοντες πρόκλησης κρίσεων στο κληρονομικό αγγειοοίδημα

- Τραυματισμοί
- Εξαγωγή δοντιών
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Stress (ονομαζόταν παλαιότερα αγγειονευρωτικό οίδημα ακριβώς για να υποδηλώσει τη συσχέτιση με την έντονη ψυχοσυναισθηματική επιβάρυνση)
- Έμμηνος ρύση
- Φάρμακα (ορμονούχα σκευάσματα όπως τα αντισυλληπτικά, αντιϋπερτασικά που ανήκουν στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης κ.λπ.)
- Λοιμώξεις
- Αδιευκρίνιστα αίτια.

νόν ο ασθενής να πάσχει από κληρονομικό αγγειοοίδημα, η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εργαστηριακά. Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των ανοσοσφαιρινών, όπου θα αποκλειστεί η αλλεργικού τύπου αιτία αγγειοιδήματος. Ακόμα, ο προσδιορισμός των κλασμάτων του συμπληρώματος και ιδιαίτερα του C1 και C4. Και τέλος ο ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του αναστολέα της C1-εστεράσης, έτσι ώστε να διευκρινιστεί και ο τύπος του αγγειοοιδήματος. Ακόμα, εφόσον βρεθεί ότι ο ασθενής πάσχει από ΚΑΟ θα πρέπει να γίνει έλεγχος και σε όλη την οικογένεια, ανεξάρτητα αν υπάρχει ιστορικό με επεισόδια αγγειοοιδήματος στα υπόλοιπα μέλη.

Θεραπεία

Γενικά

Ξέροντας τον παθογενετικό μηχανισμό του προβλήματος και εφόσον είμαστε σίγουροι για τη διάγνωση, μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τους ασθενείς σωστά και αποτελεσματικά. Οπωσδήποτε είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζει καλά ο γιατρός με ποια πάθηση έχει να κάνει, γιατί όπως είδαμε ο μηχανισμός του κληρονομικού αγγειοοιδήματος είναι διαφορετικός από τα συνήθη οιδήματα αλλεργικού τύπου, οπότε και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑΟ είναι διαφορετική.

Η φαρμακευτική αγωγή στοχεύει στην εξομάλυνση της λειτουργίας του αναστολέα δίνοντας έτοιμο το ένζυμο ή πλάσμα που το περιέχει. Τα ανδρογόνα επάγουν την παραγωγή του αναστολέα, ενώ οι αντιινωδυλυτικοί παράγοντες σταματούν την παραγωγή βραδυκινίνης από τον παράγοντα XII.

Ωστόσο, έτοιμος παράγοντας και πλάσμα είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν για μακροχρόνια χρήση. Τα ανδρογόνα (Danazol, Stanozolol), μειώνουν τον αριθμό επεισοδίων από ΚΑΟ σημαντικά, όμως έχουν αρκετές παρενέργειες, που περιλαμβάνουν την αύξηση του σωματικού βάρους, τις διαταραχές του κύκλου, την τριχοφυΐα στις γυναίκες και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες περιορίζουν τη χρήση τους. Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί περιστατικά με ηπατοκυτταρικό αδένωμα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε ασθενείς με ΚΑΟ, που λάμβαναν Danazol. Για το λόγο αυτό, παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των επεισοδίων ΚΑΟ, η θεραπεία με ανδρογόνα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς.

Τα αντιινωδολυτικά φάρμακα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στη μακροχρόνια προληπτική αγωγή του ΚΑΟ. Από αυτά, το αμινοκαπροϊκό οξύ είναι αποτελεσματικό, αλλά έχει παρενέργειες, ενώ το τρανεξαμικό οξύ έχει λιγότερες παρενέργειες, αλλά η αποτελεσματικότητα του είναι μικρότερη συγκριτικά με εκείνη των ανδρογόνων. Τα αντιινωδολυτικά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αλλά και για μυαλγίες, κοιλιακούς πόνους και υπόταση.

Θεραπεία οξέων επεισοδίων

Σε οξείες περιπτώσεις, επιβάλλεται η άμεση χορήγηση του αναστολέα της C1-εστεράσης ή πλάσματος και στενή παρακολούθηση για αντιμετώπιση πιθανών αποφρακτικών φαινομένων του ανώτερου αναπνευστικού, που μπορεί να δημιουργηθούν από το αγγειοοίδημα.

Προσωρινή προληπτική θεραπεία

Προληπτική αγωγή πρέπει οπωσδήποτε να δίνεται σε ασθενείς που πρόκειται να εκτεθούν σε κάποιο ερέθισμα που μπορεί να τους προκαλέσει κρίση. Τέτοια ερεθίσματα είναι οι επεμβάσεις ή οι οδοντιατρικές εργασίες. Οπότε, σε οποιαδήποτε τέτοια παρέμβαση, θα πρέπει να δίνεται αναστολέας της C1-εστεράσης ή φρέσκο ή κατεψυγμένο πλάσμα. Παρόλα αυτά, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί η εκδήλωση οιδήματος μετά από χειρουργικούς χειρισμούς. Έτσι, θα πρέπει ο γιατρός να είναι προετοιμασμένος με κατάλληλη υποδομή για αντιμετώπιση της κρίσης. Ακόμα είναι σημαντικό να ενημερωθεί ο ασθενής σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης οξέος επεισοδίου αγγειοοιδήματος και τον κίνδυνο που συνεπάγεται για τη ζωή του η ανάπτυξη λαρυγγικού οιδήματος, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την επέμβαση.

Μόνιμη προληπτική θεραπεία

Ορισμένοι ασθενείς με συχνά επεισόδια οιδήματος θα πρέπει να παίρνουν σε μόνιμη βάση προληπτική αγωγή, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Επειδή όμως και οι θεραπευτικές αγωγές δεν είναι εύκολες στη χορήγησή τους, αλλά και πολλά από τα φάρμακα έχουν παρενέργειες, πρέπει να εκτιμηθεί κατά πόσο το όφελος θα είναι μεγαλύτερο από την αγωγή, καθώς και ποια αγωγή είναι πιο κατάλληλη και λιγότερο επιβαρυντική για τον ασθενή.

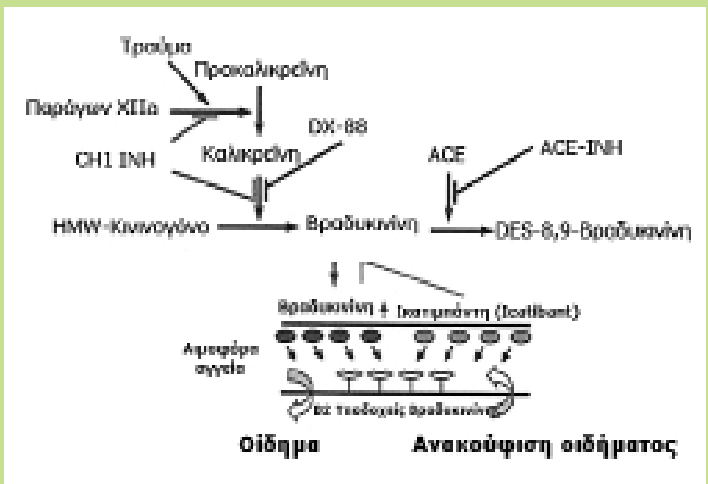
Νέες θεραπευτικές επιλογές

1. Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη του αναστολέα της C1-εστεράσης. Ουσιαστικά αντικαθιστά το φυσιολογικό παράγοντα, έχει σαν μειονέκτημα ότι έχει χρόνο ημίσιας ζωής μόνο 3 ώρες και βρίσκεται στη φάση ΙΙΙ των δοκιμών (Πίνακας ΙΙΙ).
2. Εκαλαντίτη (Ecallantide). Είναι ουσία που μπλοκάρει την καλικρεΐνη ώστε να μη μετατρέπονται τα κινινιγόνα σε βραδυκινίνη, έτσι μειώνεται η παραγωγή βραδυκινίνης και έχουμε ύφεση των συμπτωμάτων. Μειονέκτημά της είναι ότι παρεμβαίνει στον πηκτικό μηχανισμό και έτσι υπάρχει κίνδυνος αιμορραγιών (Πίνακας ΙΙΙ).
3. Ίκατιμπαντ (Icatibant). Είναι ένα δεκαπεπτίδιο με παρόμοια δομή με τη βραδικινίνη, η οποία μπλοκάρει τους β2-υποδοχείς της βραδυκινίνης που είναι υπεύθυνοι για την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την υψηλή συγκέντρωσή της, οπότε με τη δράση του Ίκατιμπαντ μειώνεται η αγγειοδιαστολή και υποχωρεί το αγγειοοίδημα. Φαίνεται να υπόσχεται πολλά για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΚΑΟ, διότι δε φαίνεται να έχει σοβαρές παρενέργειες ενώ είναι αρκετά αποτελεσματικό (Πίνακας ΙΙΙ).

Προληπτικές οδηγίες για τον ασθενή

- Να ακολουθεί πιστά τη φαρμακοθεραπεία συντήρησης.
- Να αποφεύγει τις βαριές χειρωνακτικές εργασίες.
- Να προσέχει από κτυπήματα ή άλλες τυχαίες κακώσεις.
- Να είναι σε καλή ψυχολογική κατάσταση αποφεύγοντας κατά το δυνατό το stress.

Πινάκας ΙΙΙ. Τα σημεία δράσης των νέων φαρμάκων στο κληρονομικό αγγειοοίδημα



- Να ρωτά το γιατρό του για κάθε φάρμακο που πρέπει να λάβει.
- Να αναφέρει σε κάθε γιατρό την πάθησή του και ειδικότερα σε χειρουργούς και οδοντιάτρους.

Συμπέρασμα

Το κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα, λόγω έλλειψης του αναστολέας της C1-εστεράσης του συμπληρώματος, είναι μια πολύ σπάνια, αλλά και σοβαρή νόσος, η οποία δε θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιπόλαια, παρά μόνο σε οργανωμένες μονάδες και με σωστή προετοιμασία, καθόσον μια απλή επέμβαση μπορεί να προκαλέσει το θάνατο του ασθενούς από την ανάπτυξη λαρυγγικού ή γενικευμένου οιδήματος.

Βιβλιογραφία

1. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 14:170-175.
2. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy 2007 Aug; 62(8):842-56.
3. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, Hurewitz D, Jacobs J, Kalfus I. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 May; 102(5):366-72.
4. Krause K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M, Magerl M. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Sep 16. [Epub ahead of print].
5. Speletas M, Boukas K, Papadopoulou-Alataki E, Tsitsami E, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. Hum Immunol. 2009 Aug 23. [Epub ahead of print].
6. Bryant JW, Shariat-Madar Z. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2009 Jul; 7(3):234-50.
7. Bork K. Hereditary angioedema with normal c1 inhibition. Curr Allergy Asthma Rep. 2009 Jul; 9(4):280-5.
8. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. Am J Med. 2009 Aug; 122(8):780-3.
9. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. Transfusion 2009 Sep; 49(9):1987-95. Epub 2009 May 20.
10. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. Drug Saf 2001; 24:599–606.
11. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. J Am Acad Dermatol 2005; 53:373–388.
12. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71:206–215.
13. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. Lancet 2000; 356:608–609.
14. Agostoni A, ygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:S51–S131.
15. Vavrek RJ, Stewart JM. Competitive antagonists of bradykinin. Peptides 1985; 6:161–164
16. Regoli D, Barabe J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. Pharmacol Rev 1980; 32:1–46
17. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. J Clin Invest 2002; 109:1057–1063
18. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:629–637.
19. Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontan G, Lopez-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:1330–1335.
20. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. Medicine (Baltimore) 2003; 82:274–281.
21. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Ann Intern Med 2000; 132:144–150.
22. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet 1998; 351:1693–1697.
23. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. N Engl J Med 1976; 295:1444–1448.
24. Levy JH, O'Donnell PS. The therapeutic potential of a kallikrein inhibitor for treating hereditary angioedema. Expert Opin Investig Drugs 2006; 15:1077–1090.
25. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. Lancet 1999; 353:1066–1067.
26. Taparia M, Cordingley FT, Leahy MF. Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia. Eur J Haematol 2002; 68:307–309.
27. 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.
28. Bucca C. Take the side-effects of drugs into account. Lancet 2004; 364:1285.
29. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs 1999; 57:1005–1032.
30. Caballero T, Lopez-Serrano C. Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:476–477.
31. Proud D, Bathon JM, Togias AG, Naclerio RM. Inhibition of the response to nasal provocation with bradykinin by HOE-140: efficacy and duration of action. Can J Physiol Pharmacol 1995; 73:820–826.
32. Rosenkranz B, Bork K, Frank J. Proof-of-concept study of icatibant (JE 049), a bradykinin B2 receptor antagonist in treatment of hereditary angioedema. Clin Pharmacol Ther 2005; 77:2 (Abstract).
33. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B-2-receptor antagonist icatibant. Allergy 2006; 1:1490–1492.
34. Longhurst HJ, Bork. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. K.Br J Hosp Med (Lond) 2006 Dec; 67(12):654-7.