

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy

Hereditary angioedema

Iek. Katarzyna Łukowska-Smorawska, dr hab. n. med. Zbigniew Samochocki
Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Streszczenie: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest rzadkim schorzeniem dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący, spowodowanym niedoborem lub upośledzeniem funkcji inhibitora C1 esterazy. Charakteryzuje się występowaniem nawracających obrzęków w obrębie tkanki podskórnej i błon śluzowych bez towarzyszącego świądu. Najczęstszą lokalizacją są: twarz, wargi, kończyny, narządy płciowe oraz błona śluzowa przewodu pokarmowego i oddechowego. Zajęcie układu oddechowego bez odpowiednio wczesnie rozpoczętego leczenia może stanowić zagrożenie życia. Ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny w porównaniu ze schorzeniami przebiegającymi z obrzękiem na innym tle, HAE może stanowić istotny problem diagnostyczny. Właściwe postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym powinno obejmować profilaktykę długo- i krótkoterminową oraz leczenie ostrych epizodów obrzęku.

Abstract: Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disorder caused by an inherited deficiency or a dysfunction of C1 esterase inhibitor. It is characterized by recurrent, nonpruritic subcutaneous or submucosal edema attacks. Most often edema affects the extremities, face, lips, genitals or gastrointestinal tract. Hereditary angioedema is potentially life-threatening when affect airway leading to asphyxiation. The clinical picture is similar to that of other forms of angioedema, therefore, misdiagnosis or delayed diagnosis is common. Effective management of hereditary angioedema must consider long-term prophylaxis, short-term prophylaxis and treatment of acute attacks.

Słowa kluczowe: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, leczenie ostrych epizodów, profilaktyka
Key words: hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, treatment of acute oedemas, prophylaxis

Po raz pierwszy obrzęk naczynioruchowy (AE) został opisany w 1876 r. przez Johna Lawsa Milтона jako pokrzywka olbrzymia [1], a dwa-
naście lat później William Osler wyróżnił jego postać wrodzoną [2].

Etiopatogeneza

W 1963 r. Donaldson i Evans wskazali na niedobór inhibitora C1 esterazy (C1-INH) jako czynnik etiopatogenetyczny HAE, spowodowany mutacją genu C1 inhibitora, zlokalizowanego na 11. chromosomie (11q12-q13) [3]. Dziedziczenie choroby jest autosomalnie dominujące, ale u ok. 25% pacjentów opisano spon-

taniczne mutacje [4]. Wyróżnia się dwa typy HAE. Typ I, związany z całkowitym niedoborem C1-INH, jest najczęstszą postacią choroby (85% przypadków). W typie II (ok. 15% chorych) obserwuje się zmniejszoną aktywność inhibitora C1 esterazy przy jego prawidłowym stężeniu [5]. C1-INH jest białkiem osoczowym zbudowanym z 478 aminokwasów o łącznej masie 105 kD, wytwarzanym w wątrobie i przez monoi megakariocyty [2]. C1-INH zapobiega spontanicznej aktywacji klasycznej drogi dopełniacza poprzez hamowanie proteazy serynowej. Wpływa ponadto na aktywację kalikreiny i plazminy w układzie fibrynolitycznym, a także czynnika XI w układzie krzepnięcia i zaktywowanego czynnika XIIa. Niedobór lub upośledze-

nie funkcji C1-INH prowadzi do nadmiernej syntezy kininopodobnego fragmentu C2b komplementu oraz bradykininy [6]. Powoduje to powstanie obrzęku na skutek zwiększenia przepuszczalności podskórnych i podśluzówkowych naczyń kapilarnych i postkapilarnych [3, 6, 7]. W obu odmianach HAE obserwuje się także obniżone stężenie składowej C4 dopełniacza [8].

W 2000 r. Bork i wsp. opisali typ III HAE występujący u kobiet, charakteryzujący się prawidłowym stężeniem i aktywnością osoczną C1-INH oraz prawidłowym poziomem składowej C4 dopełniacza [9]. Jego patomechanizm pozostaje nieznan. Podejrzewa się związek tej postaci choroby z mutacją w obrębie genu kodującego czynnik XII układu krzepnięcia (czynnik Hagemana) [10] i zaburzeniami gospodarki estrogenów [11].

Obraz kliniczny

Choroba występuje z częstością ok. 1/50000 osób niezależnie od pochodzenia etnicznego i płci [8]. Zwykle rozpoczyna się w dzieciństwie lub w okresie pokwitania, ale może się pojawić również po 70., a nawet po 80. roku życia [12]. Obrazy kliniczne typu I i II HAE są zbliżone. Występują niebolesne, pozbawione świądu i towarzyszącej pokrzywki obrzęki naczynioruchowe, najczęściej umiejscowione w obrębie twarzy, warg, kończyn i narządów płciowych. Obserwuje się zarówno zmiany pojedyncze, stopniowo narastające, jak i liczne ogniska obecne od początku choroby [13]. Częstość występowania obrzęków jest bardzo zróżnicowana i waha się od jednego w roku do kilku epizodów w ciągu tygodnia [14]. Występują także różnie długie, czasem wieloletnie okresy bezobjawowe [8, 15].

Rozwój zmian skórnych poprzedzają niekiedy objawy zwiastujące, takie jak: uczucie lęku, niepokoju, wyczerpania oraz mrowienia/drętwienia w obrębie okolicy zajętej następnie obrzękiem. U 25% chorych rozwija się przejściowy rumień brzeżny [16]. Leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy są nieskuteczne.

U 70–80% pacjentów obrzęki obejmują błonę śluzową przewodu pokarmowego, co wywołuje epizody silnych dolegliwości bólowych, imitujących objawy „ostrego brzucha”, często z towarzyszącymi biegunką i wymiotami. Niejednokrotnie są one przyczyną wykonywania zbytecznej laparotomii zwiadowczej lub apendektomii [8]. Objawy brzuszne mogą wystąpić nagle, bez towarzyszących obrzęków skórnych, i być jedynym objawem choroby. U 50% chorych, głównie u tych, u których zmiany skórne dotyczą

twarzy, występuje obrzęk krtani [17]. Może być on przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu [18], bez właściwie podjętego leczenia śmiertelność w tej grupie HAE wynosi nawet 30% [14].

Przebieg kliniczny typu III HAE jest nieco łagodniejszy. Częściej obserwuje się dłuższe okresy remisji lub całkowicie asymptotyczny przebieg, nie występuje poprzedzający rumień brzeżny. Zmiany dotyczą zwykle jedynie twarzy i języka, rzadko zajęte są inne układy [19].

Potencjalnymi czynnikami wyzwalającymi HAE mogą być: stres, zakażenia lub infekcje, urazy (aktywacja czynnika Hagemana), zabiegi chirurgiczne, stomatologiczne, wysiłek fizyczny. Do nasilenia objawów dochodzi podczas ciąży, po okresie pokwitania, a także w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji lub zastępczej terapii hormonalnej, co potwierdza udział estrogenów w rozwoju choroby [9].

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem znacznie obniżającym jakość życia pacjentów. Nagłe ataki przyczyniają się do częstej absencji zawodowej, a u ok. 42% pacjentów z HAE wywołują objawy depresji [20]. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż w tej grupie chorych czas od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia właściwej diagnozy i rozpoczęcia skutecznego leczenia waha się od 8 do 22 lat [21].

Rozpoznanie

Rozpoznanie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym i wynikach badań laboratoryjnych. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić nabyte postaci obrzęku naczynioruchowego: AAE typu I i II, AE na podłożu alergicznym lub indukowany inhibitorami angiotensyny oraz przewlekły idiopatyczny AE (tab. 1). Należy także pamiętać, że obrzęk naczynioruchowy jest jednym z trzech objawów zespołu Melkerssona–Rosenthala (obrzęk warg, język pobruzdowany, porażenie nerwu twarzowego). Może być również mylnie rozpoznawany jako obrzęk w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu żyły głównej górnej lub obrzęk wywołany miejscowymi, kontaktowymi reakcjami toksycznymi [18].

W diagnostyce laboratoryjnej przy podejrzeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności oznacza się stężenie składowej C4 dopełniacza, które w typie I i II HAE jest obniżone [5]. Wynika ono z wyczerpania zasobów składowych dopełniacza przy nadmiernej aktywacji układu wobec braku funkcji hamującej C1-INH. Obniżenie to występuje u wszystkich pacjentów w okresie zmian czynnych, jak również

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa HAE wg [22].

Typ obrzęku naczynioruchowego	Cechy	Badania laboratoryjne
Wrodzony obrzęk naczynioruchowy		
Typ I HAE	W 80–85% wrodzona choroba autosomalnie dominująca, dodatni wywiad rodzinny, pierwsze objawy w 2. dekadzie życia; obrzęk obejmujący głównie kończyny, możliwość zajęcia układu pokarmowego, oddechowego wraz z obrzękiem krtani; pokrzywka nieobecna, brak reakcji na leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy	Stężenie C4 obniżone Stężenie C1-INH obniżone Stężenie C1q w normie
Typ II HAE	15–20% przypadków HAE; klinicznie jak typ I	Stężenie C4 obniżone, stężenie C1-INH w normie, ale upośledzona funkcja, stężenie C1q w normie
Typ III HAE	Nawracający w populacji kobiet; klinicznie jak typ I i II; etiologia nieznana, być może udział atypowej ekspresji genu dla czynnika XII układu krzepnięcia prowadzi do wzrostu stężenia bradykininy	Stężenie C4 w normie, stężenie C1-INH w normie, zaburzona ekspresja czynnika Hagemana
Nabyty obrzęk naczynioruchowy		
Typ I (AAE)	Związany z chorobami limfoproliferacyjnymi z komórek B; wywiad rodzinny negatywny; pojawia się później (zwykle w 4. dekadzie życia); objawy kliniczne podobne jak przy HAE	Stężenie C1-INH/C4, C1/C4, C1q obniżone
Typ II (AAE)	Autoprzeciwciała produkowane przeciwko C1-INH (głównie w klasie IgG); wywiad rodzinny negatywny, występuje później (głównie w 4. dekadzie życia); objawy podobne jak przy HAE	Stężenie C1-INH, C4, C1q obniżone
Obrzęk na tle alergicznym	Bardzo częsta postać obrzęku naczynioruchowego wywołana przez czynniki prowokujące (np. żywność, chemikalia, leki, jad owadów); obrzęk obejmuje najczęściej twarz lub gardło; może współistnieć pokrzywka	Stężenie C4, C1-INH i C1q w normie, niekiedy całkowite stężenie IgE podwyższone, swoiste IgE obecne
Obrzęk indukowany lekami z grupy inhibitorów angiotensyny	Występuje w ok. 8% przypadków obrzęku; objawy zwykle pojawiają się w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania leków z grupy inhibitorów angiotensyny, ale reakcja może być opóźniona; obrzęk obejmuje różne okolice – często drogi oddechowe i język, pokrzywka możliwa, ale rzadka; brak reakcji na leki antyhistaminowe	Stężenie C4, C1-INH i C1q w normie
Przewlekły idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy	Przyczyna nieznana; objawy utrzymują się przewlekłe; może wystąpić w każdym wieku; obrzęk możliwy w każdej okolicy – obejmuje głównie twarz i wargi, zwykle z towarzyszącą pokrzywką	Stężenie C4, C1-INH i C1q w normie

w 90% przypadków w okresie bezobjawowym. Dlatego też przy prawidłowym poziomie C4 w okresie remisji zmian skórnych jego ocenę należy powtórzyć, kiedy wystąpi obrzęk [22]. Prawidłowe stężenie C4 w trakcie ataku obrzęku wyklucza rozpoznanie HAE typu I i II. Jeśli poziom C4 jest obniżony, należy oznaczyć stężenie i aktywność inhibitora C1. Stężenie to należy badać dwukrotnie, w okresie bezobjawowym i zmian czynnych. Diagnostykę pediatryczną HAE prowadzi się u pacjentów powyżej 1. r.ż. ze względu na brak ściśle ustalonych norm laboratoryjnych oraz możliwość otrzymania wyników fałszywie dodatnich u bardzo małych dzieci [8]. Jeżeli zarówno stężenie C4, jak i C1-INH jest poniżej normy, należy podejrzewać typ I HAE. Z kolei przy obniżonej wartości C4, ale prawidłowym stężeniu C1-INH, należy wykonać oznaczenie aktywności inhibitora C1. Jeśli jest ona poniżej normy, należy rozpoznać typ II HAE [12]. Typ III choroby charakteryzuje się prawidłowymi wartościami ww. parametrów przy nieprawidłowej ekspresji czynnika Hagemana (tab. 1).

Trudności diagnostyczne HAE mogą wynikać m.in. z wieloletniego leczenia łagodnych epizodów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, bez ustalenia czynnika rodzinnego, jako lekoopornego obrzęku na tle alergicznym. Często zastosowanie leków antyhistaminowych zbiega się w czasie z samoistnym ustępowaniem objawów HAE. Ponadto zbliżony obraz kliniczny we wszystkich typach HAE nie ułatwia rozpoznania. Występujący u 25% pacjentów rumień brzożny bywa błędnie rozpoznawany jako pokrzywka [16, 23]. W przypadku ostrych bólów brzucha bez towarzyszących objawów skórnych przy podejrzeniu HAE pacjentom podaje się inhibitor C1, po którym dolegliwości ustępują w ciągu 30–60 min, co potwierdza trafność diagnozy [24].

Leczenie

Farmakologiczne leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego można podzielić na 3 etapy: postę-

powanie w ostrej fazie oraz profilaktykę długo- i krótkoterminową. Leki i ich dawkowanie stosowane w wymienionych etapach terapeutycznych przedstawiono w tabeli 2.

Obecny algorytm postępowania w ostrym ataku obrzęku obejmuje podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy, ecallantidu lub icatibantu, jako leku I rzutu [25].

W Polsce stosuje się głównie świeżo mrożone osocze (400 ml) lub koncentrat C1-INH. Jakkolwiek świeżo mrożone osocze jest skuteczne w ostrej fazie obrzęku, ponieważ bezpośrednio uzupełnia niedobory C1-INH, należy pamiętać, że zawiera ono wysoko skoncentrowane składniki dopełniacza oraz prekursor bradykininy. Dlatego paradoksalnie może być przyczyną nasilenia objawów [26]. Ponadto jest to produkt krwiopochodny, co może nieść za sobą ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Natomiast u pacjentów z niewydolnością układu krążenia zawsze trzeba rozważyć, czy infuzja osocza nie obciąży nadmiernie układu naczyniowego.

Zaletą inhibitorów C1 esterazy jest szybkie działanie (30–60 min), wadą zaś – droga podania dożylnego. Berinert jest preparatem syntetyzowanym na bazie osocza ludzkiego, ale nie zanotowano przeniesienia chorób wirusowych podczas jego stosowania [12]. Cinryze to wysoko oczyszczony koncentrat inhibitora C1 esterazy [29]. Znalazł zastosowanie nie tylko w leczeniu ostrej fazy choroby, ale także w profilakty-

ce długo- i krótkoterminowej [28]. Zaletą Ruconestu jest to, że nie jest on izolowany z ludzkiego osocza, przez co unika się ewentualnego ryzyka przeniesienia chorób, jakie zawsze istnieje przy preparatach krwiopochodnych. Niekorzystny jest krótki czas półtrwania leku w układzie krążenia, przez co musi być on podawany w wyższych dawkach [12].

Stosunkowo nowym preparatem stosowanym w leczeniu ostrej fazy HAE jest ecallantide (Kalbitor) – wysoce specyficzny inhibitor kalikreiny, hamujący syntezę bradykininy. Otrzymywany jest z kolonii drożdży (*Pichia pastoris*), co eliminuje ryzyko występujące w przypadku stosowania preparatów krwiopochodnych. Kolejnym nowym lekiem w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest icatibant (Firazyr) – selektywny antagonist receptoru dla bradykininy B2. Jest to syntetyczny deka-peptyd podawany podskórnym. Obecność w cząsteczce syntetycznych aminokwasów powoduje oporność na rozszczepienie cząsteczki przez enzym konwertujący angiotensynę i karboksypeptydazę, co zwiększa stabilność leku w osoczu [29]. Do objawów ubocznych ww. leków należą: osłabienie, bóle głowy i mięśni, tachykardia, nieżyt nosa, zaburzenia widzenia kolorów oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe [25].

Pacjenci z objawami ze strony przewodu pokarmowego w ostrym epizodzie obrzęku mogą wymagać dodatkowo leków przeciwbólowych – NLPZ lub nawet opioidów [8, 18, 30].

Tabela 2. Leki stosowane w ostrych atakach i profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wg [35, 36].

Nazwa produktu	Wskazania	Dawka dla dorosłych i droga podawania
Inhibitor C1 esterazy		
Pasteryzowany: Berinert	stany nagłe	20 U/kg (i.v.)
Nanofiltrowany: Cinryze	stany nagłe/profilaktyka	stany nagłe: 1000 U/kg (i.v.), następnie 1000 U/kg, jeśli brak efektu w ciągu 60 min rutynowo: 1000 U/kg (i.v.) przez 3–4 dni przed zabiegami: 1000 U/kg (i.v.) w ciągu 24 h przed zabiegiem
Rekombinowany: Ruconest	stany nagłe	50 U/kg (i.v.); 4200 U/kg (i.v.) u dorosłych o wadze > 84 kg
Selektywny antagonist receptoru dla bradykininy B2 icatibant (Firazyr)	stany nagłe	30 mg (s.c.)
Inhibitor kalikreiny ecallantide (Kalbitor)	stany nagłe	30 mg (s.c.), podawany w 3 iniekcjach po 10 mg
Fibrynolityk kwas traneksamowy (Exacyl) kwas aminokapronowy (EACA)	profilaktyka	20–50 mg/kg/24 h (p.o.) w dawkach podzielonych (2–3 razy dziennie)
Antyandrogeny danazol, stanazol	profilaktyka	100 mg (p.o.) przez 3 dni, do 600 mg/24 h
Świeżo mrożone osocze (FFP)	ostry atak obrzęku, ew. profilaktycznie na 1 h przed dużym zabiegiem	400 ml (i.v.)

Profilaktykę długoterminową zaleca się w przypadku częstych i uciążliwych obrzęków. Pacjentów należy kwalifikować do niej ostrożnie ze względu na działania niepożądane leków. Uważa się, że jeśli w okresie 6 miesięcy występuje miesięcznie jeden epizod obrzęku, który istotnie utrudnia życie choremu, to należy rozważyć przewlekłe leczenie profilaktyczne [30]. Do stałej terapii powinni być kwalifikowani przede wszystkim chorzy z ostrymi obrzękami krtani oraz z nawracającymi objawami „ostrego brzucha” [31]. Od lat 60. jako złoty standard w wielu krajach stosuje się androgeny – danazol lub stanazol [32]. Po uzyskaniu remisji dawkę należy stopniowo redukować do najmniejszej skutecznej, a następnie podawać androgen co 2–3 dni. Leki te są przeciwwskazane u dzieci oraz u kobiet ciężarnych. Do ich działań niepożądanych można zaliczyć m.in.: wzrost masy ciała, maskulinizację, zmiany libido, zaburzenia miesiączkowania, wrylizację, hirsutyzm, trądzik, łojotok oraz bóle i zawroty głowy, niejednokrotnie z towarzyszącą depresją. Może także dochodzić do wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, cholestazy, zaburzeń lipidowych oraz rozwoju gruczolaków wątroby [23]. Dlatego podczas terapii tymi lekami ważne jest wykonywanie okresowych badań kontrolnych. Co pół roku należy kontrolować poziom transaminaz oraz CPK. Stężenie lipidów krwi należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, następnie po 6 miesiącach i po roku. USG jamy brzusznej powinno być wykonane na początku leczenia i powtarzane co 2 lata lub co roku u pacjentów leczonych androgenami od ponad 10 lat [8, 32]. W Niemczech, w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, androgeny nie zostały dopuszczone do stosowania w profilaktyce HAE [22].

Kolejną grupą leków stosowanych w profilaktyce długoterminowej HAE są antyfibrynolityki, których działanie terapeutyczne jest mniej efektywne niż androgenów. Zalecane są głównie w przypadku nietolerancji androgenów, u kobiet w ciąży i u dzieci [33]. Należą do nich kwas traneksamowy (Exacyl) i aminokapronowy (EACA) [15]. W przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji steroidów anabolicznych i antyfibrynolityków w profilaktyce długotrwałej można stosować koncentrat inhibitora C1 esterazy [8].

Przed zabiegami stomatologicznymi i chirurgicznymi zaleca się profilaktykę krótkoterminową. Wybór środka zależy od stopnia traumatyzacji związanej z planowanym zabiegiem. Stosuje się przetoczenia świeżo mrożonego osocza, koncentrat inhibitora C1 lub androgeny [6, 15].

Leczenie III typu HAE stanowi istotny problem terapeutyczny. Tak jak w postaciach z obniżonym stężeniem C1-INH steroidy oraz leki przeciwhistaminowe,

nawet w dużych dawkach, są nieskuteczne. Antyfibrynolityki także wydają się nieskuteczne, a efekt terapeutyczny steroidów anabolicznych pozostaje niejasny. Kolejną opcją jest koncentrat C1-INH [14]. Nie ma jednak randomizowanych badań oceniających skuteczność terapii w tym typie obrzęku [19].

W przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego bardzo istotne jest postępowanie profilaktyczne. Należy poszukiwać ukrytych ognisk infekcji (np. zębopochodnych), które mogą prowadzić do aktywacji układu dopełniacza, i je leczyć. Korzystna wydaje się także eradykacja *H. pylori* [34]. U pacjentek z niedoborem inhibitora C1 esterazy, ze względu na częstsze występowanie ataków po stosowaniu estrogenów, nie należy stosować antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej [8, 18]. Niedozwolone jest stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy. W leczeniu nadciśnienia jako leki I rzutu zaleca się β -bloker i diuretyki. Chorzy na HAE powinni unikać drobnych urazów, sportów kontaktowych oraz spożywania alkoholu. Stwierdzono związek częstszego występowania epizodów obrzęku w okresach nasilonego stresu, dlatego do rozważenia pozostaje stosowanie leczenia profilaktycznego w okresie zwiększonego napięcia nerwowego [8]. Chorzy powinni mieć zawsze przy sobie legitymację z instrukcją postępowania w przypadku wystąpienia nagłego epizodu obrzęku. Bardzo ważna jest edukacja zarówno samych pacjentów, jak i ich rodzin.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką chorobą, aczkolwiek może stanowić istotny problem diagnostyczny – nie tylko w praktyce dermatologicznej i alergologicznej, ale także laryngologicznej, ginekologicznej i chirurgicznej. Brak prawidłowej diagnozy, tak w ostrej, jak i przewlekłej fazie schorzenia, stanowi istotne zagrożenie dla życia. Stąd też omawianie tej jednostki chorobowej w ramach edukacji podyplomowej wydaje się przydatne.

Piśmiennictwo:

1. Milton J.L.: *On giant urticaria*. *Edinburgh Med. J.* 1876, 22: 513-526.
2. Osler W.: *Hereditary angio-neurotic edema*. *Am. J. Med. Sci.* 1888, 95: 362-367.
3. Donaldson V., Evans R.: *A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of inhibitor of C1 esterase*. *Am. J. Med.* 1963, 35: 37-44.
4. Tosi M.: *Molecular genetics of C-inhibitor*. *Immunobiology* 1998, 199: 358-365.
5. Gomples M., Lock R., Morgan J. et al.: *A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency*. *J. Clin. Pathol.* 2002, 55: 145-147.

6. Nussgerger J., Cugno M., Amstutz C. et al.: Plasma bradykinin angio-edema. *Lancet* 1998, 351: 1693-1697.
7. Ciebada A., Kowalski M.: Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza. *Alergia Astma Immunol.* 2000, 5: 43-49.
8. Gompels M.M., Lock R.J., Abinum M. et al.: C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005, 139: 379-394.
9. Bork K., Barnstedt S., Koch P. et al.: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000, 356: 213-217.
10. Cichon S., Martin L., Hennies H.C. et al.: Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 79: 1098-1104.
11. Binkley K.E., Davis A.: Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, 106: 546-550.
12. Firszt R., Frank M.M.: An overview of novel therapies for acute hereditary angioedema. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010, 11(6): 383-388.
13. Bork K., Meng G., Staubach P. et al.: Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006, 119: 267-274.
14. Agostoni A., Cicardi M.: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992, 71: 206-215.
15. Zuraw B.L.: Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin. Immunol.* 2005, 114: 10-16.
16. Starr J.C., Brasher G.W.: Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974, 53: 352-355.
17. Bork K., Barnstedt S.E.: Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003, 134: 1088-1094.
18. Kaplan A.P., Greaves M.W.: Angioedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53: 373-388.
19. Bruce L., Zuraw M.D., Bork K.: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012, 33: S145-S156.
20. Lumry W.R., Castaldo A.J., Vernon M.K. et al.: The humanistic burden of hereditary angioedema; Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010, 31: 511-519.
21. Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J.: Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients. *ANN Allergy Asthma Immunol.* 2010, 104: 211-214.
22. Maurer M., Parish L.C.: The dermatology view of hereditary angio-oedema: practical diagnostic and management considerations. *JEADV* 2013, 27: 133-141.
23. Parish L.C.: Hereditary angioedema: diagnosis and management – a perspective for the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011, 65: 843-850.
24. Farkas H., Jakab L., Temesszentandrási G et al.: Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120: 941-947.
25. Thomas M., Shah S.: New treatment options for acute edema attacks caused by hereditary angioedema. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2011, 15, 68(22): 2129-2138.
26. Zuraw B.L.: Clinical practice. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359: 1027-1036.
27. Gadek J.E., Hosea S.W., Gelfand J.A. et al.: Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 1980, 302: 542-546.
28. Xu Y.Y., Buyantseva L.V., Agarwal N.S. et al.: Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin. Exp. Allergy* 2013, 43: 395-405.
29. Bork K., Yasothan U., Kirkpatrick P.: Icatibant. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008, 7: 801-802.
30. Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al.: Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 114: 629-637.
31. Johnson A.M., Alper C.A., Rosen F.S. et al.: C1-inhibitor evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioedema. *Science* 1971, 173: 553-554.
32. Banerji A., Sloane D.E., Sheffer A.L.: Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for treatment of hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008, 100(supl.): S19-S22.
33. Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al.: Hereditary angioedema: a current state of the art review, VII: Canadian Hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008, 1009(supl. 20): S30-S40.
34. Farkas H., Gyenyey L., Majthenyi P. et al.: Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z. Gastroenterol.* 1999, 37: n513-n518.
35. Maurer M., Magerl M.: Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2011, 9: 99-107.
36. Gower R.G., Busse P.I., Aygoren-Pursun E. et al.: Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *WAO J* 2011, 4(supl.): S9-S21.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Łukowska-Smorawska K. – przegląd piśmiennictwa, redakcja pracy; Samochocki Z. – przegląd piśmiennictwa, redakcja pracy, korekta wersji ostatecznej.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Łukowska-Smorawska

Katedra i Klinika Dermatologiczna,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-008 Warszawa, ul. Koszykowa 82a

e-mail: kasiałukowska@mp.pl