

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski

Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register

KRYSTYNA OBTUŁOWICZ¹, PIOTR OBTUŁOWICZ¹, MARIA KAPUSTA²

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz

²Zakład Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Jerzy Naskalski

Abstract

102 patients suffering from hereditary angioedema (HAE) belonging to 41 families have been studied. 96 patients (95.1%) had type I HAE characterized by low antigenic level and low functional activity of C1 inhibitor; 6 patients (4.9%) had type II HAE related to low functional activity of C1 inhibitor. The swelling of subcutaneous tissue was observed in 74 patients and the bowel mucosa in 38 patients.

The infusions of C1 inhibitor (Berinert P) were very effective and good tolerated in the therapy of 50 severe angioedema attacks.

15 patients were given long prophylactic treatment with Danazol with full success but side effects were very often in many patients especially in women.

Key words: HAE, C1 inhibitor, angioedema.

Streszczenie

Analizie poddano 102 chorych z 41 rodzin z obrzękiem wrodzonym na tle niedoboru C1 inhibitora. U 96 z nich (95,1%) rozpoznano I typ choroby, w którym obniżony jest poziom białka C1 inhibitora i jego aktywność. U 6 chorych (4,9%) wykazano II typ choroby z niską jedynie aktywnością białka C1 inhibitora. U 74 chorych występowały obrzęki tkanki podskórnej, a u 38 obrzęk błony podśluzówkowej jelit.

Infuzja C1 inhibitora (Berinert P) była bardzo skuteczna i dobrze tolerowana w leczeniu 50 ostrych napadów obrzęków.

15 chorych było przewlekle skutecznie leczonych danazolem, lecz objawy uboczne po leku były bardzo, częste zwłaszcza u kobiet.

Słowa kluczowe: HAE, C1 inhibitor, obrzęk.

(PDiA 2005; XXII, 1: 23–28)

Hereditary angioedema (HAE), czyli obrzęk wrodzony, jest schorzeniem rzadkim, chociaż rozpoznawanym coraz częściej. Aktualnie ocenia się, że częstość jego występowania w populacji Europy wynosi 1 na 10 tys. do 50 tys. mieszkańców [1–3].

U osób z tym schorzeniem stwierdza się obniżenie w surowicy poziomu C1 inhibitora oraz jego aktywności (typ I HAE) lub obniżenie jedynie aktywności C1 inhibitora przy prawidłowym lub podwyższonym

poziomie C1 inhibitora (typ II HAE). Tym zmianom zwykle towarzyszy także obniżenie poziomu C4 w surowicy chorego. Choroba jest dziedziczna. Dziedziczenie ma charakter dominujący i autosomalny. Zmiany genetyczne występują w chromosomie 11. Pojawiają się pojedyncze przypadki z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku tego schorzenia, w których po raz pierwszy w rodzinie pojawiły się napady obrzęków i niedobór białka C1 inhibitora. Niektórzy cho-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz, Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel. +48 12 424 88 90-4, faks +48 12 423 11 22, e-mail: mmobtulo@cyf-kr.edu.pl

rzy są bezobjawowi, pomimo istnienia niedoboru C1 inhibitora.

Objawy choroby pojawiają się zwykle po raz pierwszy w późnym dzieciństwie lub wieku rozwojowym. HAE objawia się charakterystycznymi napadami obrzęków tkanki podskórnej lub podśluzowej zwykle dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego [4–6]. Obrzęk narasta wolno (zwykle do 24 godz.), osiąga duże rozmiary, jest niebolesny i nieswędzący. Nie towarzyszą mu zmiany pokrzywkowe. Ustępuje samoistnie 2.–3. dnia, czasem po kilku dniach [1, 2, 5, 7, 8]. Może wystąpić także obrzęk zewnętrzny, który zwykle obejmuje stopy, dłonie, twarz. Może także dotyczyć dróg oddechowych i innych narządów wewnętrznych. Wówczas pojawia się najczęściej jako obrzęk krtani lub obrzęk jakiegoś odcinka przewodu pokarmowego (żołądek, jelito) pod postacią bólów kolkowych, nudności, biegunki [9, 10]. Nieskuteczne są leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy lub adrenalina.

Napad obrzęku HAE może być groźny dla życia, zwłaszcza w przypadku zajęcia dróg oddechowych, przy braku jedynie skutecznego leku, jakim jest C1 inhibitor (np. Berinert P). Dla bezpieczeństwa chorych istotne jest rozpoznanie choroby, prewencja i ustalenie postępowania chorego w napadzie.

Celem pracy jest kliniczna analiza i skuteczność leczenia chorych z HAE leczonych na stałe w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej *Collegium Medicum* UJ, prowadzącym krakowski rejestr HAE włączony do europejskiego rejestru tego schorzenia.

Materiał i metoda

Krakowski rejestr HAE obejmuje w chwili obecnej 102 chorych z 41 rodzin. Do diagnostyki i leczenia obrzęków chorzy zwykle byli kierowani z podejrzeniem alergii opornej na leczenie. Badanie diagnostyczne po wykluczeniu alergii obejmowało:

1. Charakterystyczny wywiad, w którym można było ujawnić nieregularne, trudne do przewidzenia nawroty obrzęków rozwijających się powoli (do kilkunastu godzin), zwykle ograniczonych do jednego rejonu ciała, osiagających duże rozmiary, bez objawów świądu i zmian pokrzywkowych, których przyczyna często była nieuchwytna. Czasami stres, infekcja, ucisk, wysiłki były zgłaszane przez chorych jako czynniki wyzwalające;
2. Wywiad rodzinny w kierunku obecności podobnych napadów obrzęków u innych członków rodziny;
3. Badania laboratoryjne: stężenie i aktywność C1 inhibitora w surowicy, stężenie C4 oraz aktywność układu dopełniacza w teście 50% hemolizy (CH50).

Stężenie białka C1 inhibitora oraz C4 oznaczano metodą kinetyczną z użyciem analizatora białek Beh-

ring Nephelometr 100. Aktywność C1 inhibitora i aktywność układu dopełniacza w teście CH50 oznaczano na analizatorze Behring Coagulation Timer metodą kolorymetryczną, z użyciem substratów chromogennych (Berichrom C1 inhibitor i Complement Reagents firmy Behring).

Kliniczną analizę chorych przeprowadzono w oparciu o wywiad, badanie fizykalne oraz laboratoryjne badania diagnostyczne [1, 5, 7].

Ponadto oceniono tolerancję i skuteczność leczenia wlewem dożylnym C1 inhibitora (Berinert P) groźnych dla życia 50 napadów obrzęków u 12 chorych spośród rejestrowanych chorych oraz prewencyjnego, wieloletniego leczenia danazolem 15 chorych z HAE.

Wyniki badań

Kliniczna analiza chorych (tab. 1.) obejmuje 102 osoby (62 kobiety i 40 mężczyzn) w wieku 5–87 lat z 41 rodzin. 96 spośród poddanych analizie ujawniało objawy choroby, a 7 osób (6 mężczyzn w wieku 22–44 lata i 1 osoba płci żeńskiej w wieku 11 lat) było bezobjawowych, mimo niskiej wartości C1 inhibitora i jego aktywności w surowicy. Wyniki badań laboratoryjnych rejestrowanych chorych (tab. 2.) wykazały u 97 osób (95,1%) obniżenie stężenia C1 inhibitora i jego aktywności – typ I HAE, a u 5 (4,9%) obniżenie aktywności C1 inhibitora i wysokie stężenia C1 inhibitora – typ II HAE. Rodzinne występowanie obrzęków potwierdzono u 68 chorych (66%). U pozostałych 36 (34%) rejestrowanych osób objawy choroby wystąpiły po raz pierwszy w rodzinie. Napadom obrzęków u 11 chorych towarzyszyły zmiany skórne o charakterze *erythema marginatum migrans*, pojawiające się zwłaszcza na klatce piersiowej w okresie napadu obrzęków, rzadziej w okresie bezobjawowym.

Ujawnienie pierwszego obrzęku najczęściej miało miejsce w wieku rozwojowym (7.–17. rok życia). W 2 przypadkach pierwszy obrzęk pojawił się po urazie w 1. roku życia dziecka. Napad obrzęku tkanki podskórnej u wszystkich był charakterystyczny: obrzęk narastał wiele godzin, osiągał duże rozmiary, nie towarzyszyły mu zmiany pokrzywkowe ani świąd, ustępował sam po 2–3 dniach. Najczęściej dotyczył dłoni i stóp.

U chorych rzadziej pojawiały się groźne dla życia obrzęki twarzy i krtani. U 38 na 90 chorych z objawami napady obrzęku dotyczyły błony podśluzówkowej jelit i ujawniały się jako bóle nadbrzusza połączone z nudnościami i wymiotami lub bóle brzucha różnej lokalizacji z biegunką. Badanie USG pozwalało z reguły wykazać obecność obrzęku ściany jelita oraz wolnego płynu w jamie brzusznej. Dolegliwości trwały do 2–3 dni. U 12 na 90 chorych pojawiał się napad obrzęku krocza u kobiet lub worka mosznowego u mężczyzn. Częstość napadów

u tego samego chorego była różna, od kilku razy w tygodniu do jednego napadu na kilka lat. Jako czynnik wywołujący napad chorzy zgłaszali najczęściej uraz, stres, infekcję, okres owulacji u kobiet.

Częstość innych schorzeń u rejestrowanych chorych była podobna jak w populacji ogólnej. Jedynie częstość appendektomii w wywiadzie była wysoka (25 chorych). W jednym przypadku u chorej po appendektomii wystąpiły trudności w gojeniu się rany z powodu reakcji obrzękowych skóry brzucha, utrzymujące się 6 mies. po zabiegu.

Zwykle obniżone stężenie C4 w surowicy wykazywało wahania, osiągając czasami dolną granicę normy. Aktywność całego układu dopełniacza oceniana testem CH50 była nieznacznie obniżona i zwykle zależała od stanu chorego.

W przedstawionym materiale chorych z HAE typu I znalazło się 2 braci z tymi samymi objawami choroby, mimo że badania laboratoryjne potwierdzały HAE jedynie u jednego z nich, podczas gdy u drugiego wartości C1 inhibitora i jego aktywności, wielokrotnie badane, były całkowicie prawidłowe.

Z powodu obrzęku groźnego dla życia 12 chorym łącznie 50 razy podano Berinert P w dawce 1 000 U (tab. 3.). Lek był w pełni tolerowany u wszystkich chorych przy pierwszej iniekcji oraz w kolejnych. Po 30–60 min od jego podania obserwowano wstrzymanie narastania obrzęku i zmniejszenie jego turgoru. Powolne ustępowanie obrzęku, aż do całkowitego jego zaniku u większości trwało do 12 godz., czyli 2–3 razy krócej niż ustępowanie samoistne.

Tab. 1. Kliniczna analiza chorych

liczba chorych	102 (62 K, 40 M) z 41 rodzin
wiek	40,3 roku (5–87)
typ HAE	I – 97 chorych i II – 5 chorych
chorzy z objawami	96 (5–87 lat)
chorzy bezobjawowi	7 (11–44 lata)
<i>erythema marginatum migrans</i>	11 chorych (8 kobiet i 3 mężczyzn)
wiek ujawnienia obrzęku	1–76 lat
wywiad rodzinny	dodatni – 68 chorych, ujemny – 34 chorych
lokalizacja obrzęku	dłonie/stopy – 74 chorych objawy brzuszne – 38 chorych twarz – 34 chorych krtań – 21 chorych genitalia – 12 chorych
częstość napadów	od 2–3 w tyg. do 1 na kilka lat
inne schorzenia – liczba chorych	nadciśnienie – 5, astma oskrzelowa – 4, alergia pyłkowa – 4, cukrzyca typu II – 2, infekcja Hbp+ – 2, przewlekłe zapalenie jelit – 2, <i>hepatitis C</i> – 1, epilepsja – 1, nawracające cysty jajnika – 2, appendektomia – 25 chorych

Tab. 2. Analiza badań laboratoryjnych

	Typ I HAE (97 chorych) 59 K – 38 M	Typ II HAE (5 chorych) 3 K – 2 M	norma laboratoryjna
aC1	0,09 g/L (x* -0,09)	0,64 g/L (x -0,2)	0,21-0,39 g/L
ak.C1	19,3% (x -24,9)	31,1% (x -14,3)	70-130%
C4**	0,07 g/L (x -0,04)	0,15 g/L (x -0,12)	0,1-0,4 g/L
CH50	67,26% (x -30,23)	59,4% (x -16,2)	70-140%

*- średnie odchylenie standardowe

**u 10 chorych obserwowano w okresie remisji wahania poziomu C4 w surowicy osiągające często dolną prawidłową wartość

Tab. 3. Tolerancja i skuteczność infuzji dożylniej C1 inhibitora (Berinert P) u chorych z HAE

Berinert P – 1000	
liczba chorych	12
łączna liczba infuzji	50
początek działania leku – 30–60 min	30'
ustąpienie obrzęku do 12 godz.	30 (liczba wlewów)
tolerancja	100%

Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (Dexaven) adrenalina, stosowane podczas leczenia napadu obrzęku, wykazywały słabe działanie i były jedynie lekami wspomagającymi w leczeniu napadu o miernym nasileniu.

W 15 przypadkach (tab. 4.) wobec częstego nawrotu obrzęków stosowano, za zgodą chorego, przewlekłe leczenie danazolem (od roku do kilku lat), najmniejszą skuteczną dawką, która z reguły wynosiła 100–200 mg/dzień. U leczonych już po kilku dniach (tygodniach) obserwowano bóle głowy o różnym nasileniu, wzrost wagi i umięśnienia – zwłaszcza u mężczyzn. U kobiet szybko pojawiało się *dys-* lub *amenorrhoe*, często hirsutyzm. Lek zwykle zapobiegał napadom. Próby jego odstawiania z reguły kończyły się nawrotem napadów przy dawce 50 mg dziennie. Kontrola poziomu C4 i C1 inhibitora w surowicy u 12 z 14 leczonych nie wykazała wzrostu tych parametrów.

Omówienie

HAE nadal uchodzi za schorzenie rzadkie. Wydaje się jednak, że istotną przyczyną tego jest rzadkie jego rozpoznawanie [3]. Chorzy z HAE zwykle są kierowani na badania diagnostyczne z podejrzeniem lekoopornego obrzęku alergicznego. Przedstawiona analiza kliniczna i laboratoryjna obejmuje 102 chorych z HAE typu I i II, pozostających w rejestrze i stale leczonych na

to schorzenie. Pierwsze objawy choroby pojawiały się zwykle w okresie dorastania. Dzieci z niedoborem C1 inhibitora często pozostawały bezobjawowe.

Wyniki przedstawionej analizy potwierdzają, że w populacji chorych z HAE najczęściej występuje typ I, który stanowi ok. 85% rozpoznawanych przypadków HAE [1–3]. Typ II HAE występuje także rodzinnie i dotyczy niewielkiej liczby chorych z objawami HAE. W badanej grupie ta postać HAE występowała w 2 z 41 rodzin i 5 przypadkach na 102 chorych. Objawy kliniczne w obu typach choroby są podobne i nie pozwalają na ich różnicowanie. Kryterium rozpoznawczym typu II HAE jest prawidłowa lub podwyższona wartość C1 inhibitora w surowicy chorego i jego niska aktywność.

W badanej grupie u 34% chorych z HAE I i 80% z HAE II objawy choroby wystąpiły po raz pierwszy w rodzinie, co może wskazywać na częste pojawianie się nowych mutacji w obecnej populacji [3, 4]. Badania nad dziedziczeniem HAE wskazują na możliwość różnorodnych mutacji (ponad 100) genu C_{1inh} u niespokrewnionych chorych [3, 4] co może być także przyczyną występowania klinicznie różnych postaci choroby.

Badania laboratoryjne przeprowadzane wśród rodzin chorych z HAE pozwoliły w badanej grupie ujawnić 7 osób (6 mężczyzn w wieku 12–44 lat i 1 osobę płci żeńskiej w wieku 11 lat), u których pomimo niskiej wartości C1 inhibitora i jego aktywności objawy HAE nie występowały.

Tab. 4. Tolerancja i skuteczność leczenia prewencyjnego danazolem

liczba leczonych (rok – kilka lat)	15 chorych (K 4, M 11)
dzienna dawka danazolu	100–200 mg
dobra tolerancja	5 chorych
objawy uboczne (nudności, bóle głowy, zaburzenia miesiączkowania)	10 chorych
pełna skuteczność (ustąpienie napadów obrzęków)	10 chorych
wznowa obrzęków przy próbach odstawienia leku	8 chorych
minimalna dawka skuteczna	50–100 mg/dzień
wzrost stężenia C4/C1 inh. w surowicy	4 chorych

Wielokrotne oznaczanie poziomu C4 w surowicy części chorych wykazało jego zmienność i okresowe osiągnięcie wartości zbliżonych do normy. Nie wykazano jednak zależności poziomu C4 od stanu chorego, chociaż wyniki niektórych badań sugerują, że poziom C2 i C4 może być wskaźnikiem aktywacji układu dopełniacza w przebiegu HAE [1, 11]. Niezależnie od tego należy przyjąć, że prawidłowy poziom C4 u chorego z objawami HAE nie może być podstawą wykluczenia istnienia choroby i że konieczne jest badanie poziomu i aktywności C1 inhibitora u chorego, zwłaszcza w napadzie objawów HAE.

Rozpoznanie HAE typu I i II nadal oparte jest na występowaniu u chorego objawów klinicznych, których częstość, nasilenie i umiejscowienie jest bardzo zmienne, oraz na wynikach badań laboratoryjnych, a zwłaszcza poziomu C1 inhibitora i jego aktywności [1, 4]. Wyniki przedstawionych analiz potwierdzają znane fakty, że ogniska zapalne, infekcje, urazy fizyczne, stresy aktywowały reakcje obrzękowe u tych chorych [1, 3, 12]. Dane z piśmiennictwa wskazują ponadto, że niektóre leki, jak np. estrogeny, inhibitory angiotensynogenu, fibrynolityki, mogą prowokować napady silnego obrzęku u tych chorych [1, 3, 13].

Rozpoznanie napadów obrzęków w HAE wymaga różnicowania ich z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, w którym do podobnych objawów klinicznych dochodzi u chorych z chorobami proliferacyjnymi, zwłaszcza związanymi z limfocytami B lub z chorobami autoagresji, w których zużycie C1 inhibitora lub przeciwciała dla niego są przyczyną wtórnego jego niedoboru [1, 3, 5, 6, 8] z charakterystycznym obniżeniem C1q w napadzie.

Napad obrzęku naczyniowego w HAE czy obrzęku nabytego na tle niedoboru C1 inhibitora wymaga także różnicowania z takimi schorzeniami, jak obrzęk alergiczny, obrzęko-pokrzywka, anafilaksja jamy ustnej – OAS, zespół Mellkersona-Rosenthala, *erysipelas*. Zasady rozpoznawania HAE opracowane zostały przez zespół ekspertów [1], co rozwiązało wiele problemów diagnostycznych tego schorzenia.

Wydawać by się mogło, że rozpoznanie HAE w oparciu o objawy kliniczne i badania laboratoryjne stało się sprawą prostą. Tymczasem ostatnie lata przyniosły opis nowych odmian HAE [13–17].

W 1988 r. Day i Good [14] opisali odmianę HAE, w której wiązanie C1 inhibitora z albuminą powodowało jego nieaktywność, określaną dawniej jako typ III HAE. W 2000 r. Bork [13] opisał przypadki typowych objawów HAE u kobiet z prawidłowymi wartościami C1 inhibitora, jego aktywności i prawidłowymi wartościami C4, u których do obrzęków dochodziło po lekach estrogennych, w ciąży i w okresie pokwitania, którego istnienie wiązano z dziedzicze-

niem dominującym związanym z chromosomem X. Niektórzy autorzy proponowali określać ten typ HAE jako typ IV HAE [15].

Kranke i wsp. [15] zwrócili uwagę, że u chorych z HAE do obniżania wartości C1 inhibitora i C4 dochodzi czasami jedynie w okresie objawów choroby. Kolejno Binkley i Davies [16] opisali przypadki typowe dla HAE u kobiet z prawidłowymi wartościami układu dopełniacza i fibrynolizy, indukowanymi jedynie wysokimi dawkami estrogenów, określane czasami jako typ III HAE. Wreszcie ostatnio Gupta i wsp. [17] opisali 3 braci z objawami HAE, prawidłową wartością C1 inhibitora i jego aktywności, poddające się leczeniu lekami przeciwhistaminowymi. Tę odmianę nazwali nową odmianą HAE (*new variant of hereditary angioedema*).

W świetle tych danych należy przyjąć, że obecnie mamy co najmniej 4 postaci HAE o tych samych objawach klinicznych, różniące się wynikami badań laboratoryjnych i podatnością na leczenie [18]. Ich rozpoznanie wymaga badania poziomu C1 inhibitora, jego aktywności i poziomu C4 nie tylko w okresie remisji objawów, lecz także w okresie objawowym, a u kobiet oceny wpływu estrogenów na indukcję objawów. W miarę poznawania coraz to nowych danych związanych z patomechanizmem i rozpoznawaniem HAE liczba rejestrowanych przypadków wydaje się wzrastać, niezależnie od penetracji czynników dziedzicznych i nowych mutacji w populacji. Przedstawione w pracy wyniki leczenia wlewami C1 inhibitora [Berinert P] groźnych dla życia napadów obrzęków u chorych z HAE potwierdzają dotychczasowe dane [1, 3, 19, 20, 21], świadczące o jego wyjątkowo dobrej tolerancji i skuteczności w dawce odpowiedniej do stanu chorego.

Przeprowadzona ocena wyników przewlekłego leczenia danazolem tej grupy chorych potwierdza jego skuteczność w zapobieganiu napadom obrzęków u chorych z HAE [1, 3, 22], połączoną jednak z ubocznym działaniem jako leku anaboliczno-androgennego, zwłaszcza u kobiet [22, 24]. Nie potwierdza natomiast jego wpływu na wzrost poziomu i normalizację poziomu C1 inhibitora i jego aktywności u leczonych [23], obserwowanego jedynie u 4 spośród leczonych przewlekłe tym lekiem. Być może klinicznie widoczna skuteczność tego leku w HAE łączy się z innymi mechanizmami jego działania [25]. O skuteczności danazolu u chorych z HAE przewlekłe leczonych tym lekiem [1, 3] świadczy nie tylko ustępowanie lub istotne złagodzenie objawów podczas jego stosowania, lecz także notowany u 8 chorych w obserwowanej grupie fakt wznowy napadów obrzęku przy próbie obniżenia dawki dziennej danazolu poniżej 100 mg. W świetle tych danych, jak i danych dotyczących ubocznego działania przewlekłe stosowanego danazolu [1, 3, 6, 8] wydaje się, że lek ten

wyjątkowo rzadko winien być stosowany przewlekłe, częściej natomiast jako lek doraźny przez 2–4 dni w napadzie obrzęku w dawce 200–600 mg/dzień.

Wnioski

1. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru inhibitora C1 esterazy [HAE] jest schorzeniem dziedzicznym się dominująco i autosomalnie, najczęściej wynikłym z niedoboru masy i słabej aktywności białka (typ I HAE).
2. Występuje pod postacią napadów obrzęków podskórnych (np. kończyny, twarz, genitalia) lub podśluzówkowych (np. krtań, przewód pokarmowy).
3. U 1/3 chorych, niezależnie od typu HAE, schorzenie może się pojawiać pierwszy raz w rodzinie wskutek nowej mutacji genu C1 inhibitora.
4. C1 inhibitor podany dożylnie w dawce 1 000 U jest najskuteczniejszym i najszybszym leczeniem obrzęku.
4. Danazol w leczeniu przewlekłym zapobiega zwykle obrzękom. Jednak uboczne objawy, zwłaszcza u kobiet, stanowią istotne ograniczenie jego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al.: Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergol Clin Immunol* 2004, 114: 629-37.
2. Cicardi M, Agostoni A.: Hereditary angioedema. *New Engl J Med* 1996, 334: 1666-7.
3. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al.: Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergol Clin Immunol* 2004, 114: S51-S131.
4. Wen L, Atkinson J, Giclas P: Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *JACI* 2004, 114: 585-93.
5. Frank MM: Hereditary angioedema: a half century of progress. *J. Allergol Clin Immunol* 2004, 114: 626-8.
6. Obtulowicz K: Niedobór inhibitora esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl Lek* 2002, 56, 6: 438-41.
7. Obtulowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M, et al.: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. *Central Europ J Immunol* 2000, 25 (1): 7-10.
8. Obtulowicz K: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Magazyn Medyczny – Lekarz Rodzinny* 2003, 3: 24-6.
9. Trigg JW: Hereditary angioneurotic edema: report of a case with gastrointestinal manifestations. *New Engl J Med* 1961, 264: 761-3.
10. Weinstock LB, Kothari T, Sharma RN, et al.: Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterology* 1987, 93: 1116-7.
11. Austen KF, Sheaffer AL: Detection of hereditary angioneurotic edema by demonstration of a reduction in the second component of human complement. *New Eng J Med* 1965, 272: 649-56.
12. Weidenbach LB, Beckh KH, Lerch MM, et al.: Precipitation of hereditary angioedema by infectious mononucleosis (letter). *Lancet* 1993, 342: 934-5.

13. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al.: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet* 2000, 356: 1440-1.
14. Day NK, Good RA: Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in man. In: Rother K, Till GO: *The Complement System*. Heidelberg. Springer-Verlag 1988.
15. Kranke B, Salmhofer W, Aberer W: Hereditary angioedema and normal C1 activity in women (letter). *Lancet* 2000, 356: 1440.
16. Binkley KE, Davis A: Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *JACI*, 2000, 108: 546-50.
17. Gupta S, Keustermeyer WB: New-variant hereditary angioedema in three brothers with normal C1 esterase inhibitor level and function. *Allergy* 2004, 59: 558-9.
18. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al.: A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001, 98: 157-63.
19. Gadek JA, Hosea SW, Gelfand JA, et al.: Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *New Engl J Med*. 1980, 302: 542-546.
20. Obtulowicz K, Głuszko P, Radwan J, et al.: Nowe możliwości leczenia ostrych obrzęków naczynioruchowych u chorych z niedoborem inhibitora C1 esterazy. *Pol Tyg Lek* 1989, 44: 646-8.
21. Obtulowicz K, Głuszko P, Radwan J, et al.: C1 inactivator in the treatment of acute angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency. *N Engl Reg Allergy Proc* 1988, 9: 328.
22. Obtulowicz K, Wajdowicz A, Korpanty G, et al.: Steroids in the prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema (HAE) due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997, 3, 3: 163-5.
23. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al.: Treatment of hereditary angioedema with Danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *New Engl J Med* 1976, 295: 1444-8.
24. Cox M, Holdcroft A: Hereditary angioneurotic oedema: Current management in pregnancy. *Anesthesia* 1995, 50: 547-9.
25. Gralnick HR, Rick MW: Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *New Engl J Med* 1983, 308: 1393-5.

Hereditary angioedema – HAE
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Gabinet Obrzęków Naczynioruchowych
prowadzi diagnostykę, leczenie i konsultacje
chorych z obrzękiem wrodzonym
kierownik prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
wszelkie informacje można uzyskać pod numerem
tel. 012 424 88 91, tel./faks 012 423 11 22
e-mail: mmobtulo@cyf-kr.edu.pl