

# Wrodzony obrzęk naczyń ruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski

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

KRYSTYNA OBTUŁOWICZ<sup>1</sup>, PIOTR OBTUŁOWICZ<sup>1</sup>, MARIA KAPUSTA<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Zakład 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 przewlekłe 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.

## Material 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, osiągających duże rozmiary, bez objawów świądu i zmian pokrzywkowych, których przyczyna często była nieuchwytna. Czasami stres, infekcja, ucisk, wysiłek były zgłaszane przez chorych jako czynniki wywołujące;
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 ocenie poddano 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	dotadni – 68 chorych, ujemny – 34 chorych
lokalizacja obrzęku	dłonie/stopy – 74 chorych objawy brzuszne – 38 chorych twarz – 34 chorych krtani – 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 (De-raven) 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 pojawiała 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 osiąganie 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 wykluczania 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 częstota, 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 opisy 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 postacie 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 dziedziczącym 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. krtąń, 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 Medycyny – 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