

Yard. Doç. Dr. Mehmet ÜNSEL
İzmir Üniversitesi Medical Park
Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji
Kliniği

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medicalpark Hastanesi
Allerji- İmmünoloji Kliniği-İzmir

Tel/phone: +90 232 399 50 50

Anahtar Kelimeler:

Anjiödem, herediter anji-
ödem, larinks ödemi, c1
esteraz inhibitörü, ACE in-
hibitörü

Keywords:

Angioedema, hereditary
angioedema, laryngeal ede-
ma, C1 esterase inhibitor,
ACE inhibitor

Anjioödem Angioedema

Özet

Anjioödem hekimlik pratiğinde sık karşılaşılan ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Ürtiker vakalarının %50'sine anjioödem eşlik eder. Anjiödem hastalar için olduğu kadar hekimler için de endişe vericidir. Bu nedenle acil servise ürtiker ve/veya anjioödem ile başvuran hastalar genellikle gözetim altına alınır ve larinks ödemi açısından takip edilir. Anafilaksinin eşlik etmediği ürtiker vakalarında larinks ödemi gelişimi beklenen bir bulgu değildir. Ürtikersiz seyreden anjioödem vakaları (İzole anjioödem) ise larinks ödemi açısından risk oluşturabilir. Burada larinks ödemi nedeniyle mortal olabilen ve hekimlik pratiğinde çok iyi bilinmeyen herediter anjioödem ve izole anjioödem ele alınmıştır.

Summary

Angioedema is not an uncommon condition for the physicians in clinical practice and it may be manifested in every age group. Angioedema is accompanied to urticaria in 50% of the patients. Angioedema is a bothersome situation not only for patients but for the doctors as well. Therefore the patients referred to the the emergency department with uricaria and/or angioedema are taken under observation in terms of laryngeal edema. The development of laryngeal edema is not expected in patients with urticaria in the absence of anaphylaxis. However, angioedema without urticaria (isolated angioedema) may run a risk for laryngeal edema. Herein, isolated angioedema and hereditary angioedema which is not a well-known clinical condition for the physicians and may be mortal due to laryngeal edema are discussed.

Anjioödem hekimlik pratiğinde sık karşılaşılan her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Anjioödem dudak , göz kapağı el ve ayaklarda genital bölgede ve ekstremiteler başta olmak üzere vücudumuzun her bölgesinde görülebilen, üzeri cilt renginde şişlikler ile karşımıza çıkar. Şişlikler asimetriktir ve bulunduğu alanda şekil değişikliğine yol açar, yüz bölgesinin tutulduğu ağır formlarda birey tanınmayacak duruma gelebilir. Ürtiker hastalarının %50' sinde anjioödem eşlik eder. Ürtiker ise vücudumuzun her bölgesinde gelişebilen, deriden kabarık, kırmızı , yuvarlak veya oval şekillerde, bazen etrafı daha kırmızı ortası soluk, kaşıntılı cilt lezyonlarıdır. Genellikle 24 saat içersinde iz bırakmadan kendiliğinden düzelir ve yeni lezyonlar gelişebilir. Bazen bu lezyonlar birleşerek büyük plaklar oluşturabilir. Ürtiker ve/veya anji-ödem atağı hasta ve yakınlarını ciddi endişeye düşürür. Bu sebeple hastalar çok sık acil servislere başvururlar. Acil servislere bu hastaların nasıl tedavi edileceği, hangi

hastaların gözlem altında tutulması gerektiği konusunda yetersizlikler söz konusudur. Sadece ürtiker atağı ile acil servise başvuran bir hastada anafilaksi söz konusu değilse antihistamin, kortikosteroidler ile tedavisi yapıldıktan sonra taburcu edilebilir. Çünkü bu hastalar larinks ödemi açısından risk taşımaz. Ürtikersiz seyreden anjioödem vakaları (İzole anjioödem) ise larinks ödemi açısından risk oluşturabilir. Bu bölümde izole anjioödem ile seyreden hastalıklar ele alınacaktır.

Izole anjioödem ile seyreden hastalıklar

1. Herediter anjioödem
2. Kazanılmış anjioödem
3. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı anjioödem
4. İdiyopatik anjioödem

Herediter Anjioödem

Herediter anjioödem hekimler arasında farkındalığı çok düşüktür. Mortalite riski taşınması ve profilaksi ile mortalitenin önlenememesi nedeniyle bilinmesi gereken çok önemli bir hastalıktır.

Prevelans

Hastalığın görülme sıklığı 1/10 000-50 000 arasındadır. Otozomal dominant bir hastalık olmakla birlikte hastaların %25'inde spontan mutasyon sonucu gelişir (1). Hastaların büyük çoğunluğunda aile öyküsü vardır. Akraba evliliğinin sık olduğu bölgeler ve kapalı toplumlarda daha sık görülür.

Etiyopatogenezi

Herediter anjioödemde C1 inhibitör düzeyinde azalma veya fonksiyonel bozukluk söz konusudur. C1 inhibitör 478 aminoasitten oluşan ve karaciğerden sentez edilen bir proteaz inhibitörüdür. C1 inhibitörün yarılanma ömrü 28 saattir (2,3). C1 inhibitör kompleman kaskadının ve kontakt sistemin düzenleyicisidir. C1 klasik kompleman yolağının ilk komponentidir. C1 inhibitör eksikliğinde klasik kompleman yolağı inhibe edilemediği için kompleman yıkımı artar ve bazı serum kompleman düzeylerinde (C2 ve C4) azalma meydana gelir. Kontakt sistem yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YK), prekallikrein ve Faktör XII (FXII)'den oluşur. Kontakt sistem travma veya endotel hasarının geliştiği koşullarda aktiflenir. FXII negatif yüklü yüzey teması ile aktif hale geçer. Aktif faktör XII (FXIIa) prekallikreini kallikreinine dönüştürür. Kallikrein ise YK'yı bradikinine dönüştürür. Sağlıklı bireylerde küçük miktarda FXII devamlı aktive olmaktadır (otoaktivasyon). Bu mekanizmayla oluşan FXIIa pozitif feed-back etkiyle otoaktivasyonu sürdürür.

C1 inhibitör, FXIIa üzerine çok güçlü bir inhibitör etkinlik (%90) göstermekle birlikte kallikrein üzerinde de önemli (% 42) bir inaktivatör role sahiptir (4). C1 inhibitör geni 11. kromozomdadır. Bu kromozomda 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (6). Gelişen bu mutasyonlar C1 inhibitör'de sayısal azlığa veya fonksiyonel bozukluğa yol açmaktadır. C1 inhibitör'ün sayısal eksikliği veya fonksiyonel bozukluğu nedeniyle kontakt sistem üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasıyla bradikinin düzeylerinde artış meydana gelir. Bu bradikinin artışı herediter anjioödem gelişiminden sorumlu mediyatördür.

Sınıflama

Herediter anjioödem C1 inhibitör düzeyine veya fonksiyonuna göre tip 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılır. Tip1'de C1 inhibitör düzeyi düşüktür (%85), tip 2'de (%15) ise C1 inhibitör fonksiyonu bozuktur (1). Tip 3'de ise C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normaldir fakat hastaların bir kısmında %30'un altına düşmeyen geçici ve orta düzeyde C1 inhibitör fonksiyon bozukluğu vardır (6).

Klinik

Tip1 ve 2 herediter anjioödemde klinik tablo aynıdır. Her iki cins eşit oranda etkilenir (1). Hastalık çocukluk, genç erişkin ve yetişkin dönemde ortaya çıkar. Genellikle ilk dekatta başlar, puberte ile birlikte klinik tablo ağırlaşır. Hastalık büyük oranda ilk 2 dekatta ortaya çıkar. Hastaların %70'i ayda 1 veya 2 atak, geri kalanı ise seyrek atak geçirir (7). Anjioödem genellikle şiddetlidir ve 72-96 saat sürebilir. Deri dışında solunum ve/veya gastrointestinal sistemde etkilenebilir. Anjioödem tipik olarak ekstremiteler, yüz ve genital bölgede görülür. Ekstremitelerin tamamı şişebilir veya yüz tanınmayacak duruma gelebilir. Ürtiker kesinlikle eşlik etmez. Bu diğer anjioödem vakalarından ayırt edici bir özelliktir. Bazı hastalarda eritema multiforme veya eritema marjinalis anjioödemle eşlik edebilir. Solunum yolları tutulduğunda dil ve uvulada şişlik, larinks ödemi veya asfiksi gelişebilir. Hastaların yaklaşık %50'si en az 1 kez larinks ödemi atağı geçirir (1). Gastrointestinal sistem tutulduğunda mide ve intestinal mukozada gelişen anjioödem bulantı, kusma ve karın ağrısına yol açar. Hastaların %80'i tekrar eden karın ağrısı atakları ile acil servise başvurur. Karın ağrısı nadiren hastalığın tek bulgusu olabilir. Karın ağrısı hafif siddette bir ağrıdan bulantı, kusma, ileus, asit veya hipovolemik şoka kadar ilerleyebilir (8,9). Bu yakınmalar ile acile başvuran hastaların bir kısmı akut batın ile izlenir ve apendisit, over kisti rüptürü gibi tanımlar ile opere edilebilir. Bir kısmı da tekrar eden karın ağrısı atakları nedeni ile ailesel akdeniz ateşi (FMF) tanısı alabilir. Hastalık doğum kontrol hapları ve ACE in-

hibitörleri , cerrahi müdahale , fiziksel ve emosyonel travma veya menstürasyon ile tetiklenebilir (1). Diş çekimi, ağız, baş, boyun, yüz cerrahisi sırasında asfiksiye yol açan anjioödem ve larinks ödemi atakları görülebilir.

Tip 3 herediter anjioödem tip 1 ve 2 ile benzer klinik tablo sergilemekle birlikte kısmen farklılık gösterir. Vakaların çoğu kadınlardan oluşmaktadır. Bulgular genellikle 2. ve 4. dekatlar arasında, oral kontraseptif kullanımı veya gebelik döneminde ortaya çıkar. Semptomlar oral kontraseptif kullanımından itibaren bir kaç ay ile 8 yıl arasında ortaya çıkar. Bazı hastalarda gebelik sonlandıktan sonra veya östrojen kesildikten sonra da anjioödem atakları sürebilir. Az sayıda erkek ve çocuk vaka bildirilmiştir. Bu nedenle östrojen tip 3 herediter anjioödem ataklarının tetiklenmesinde yardımcı faktör olarak düşünülmektedir. Oral kontraseptifler C1 inhibitör düzeyini düşürürken, FXII ve prekallikreini artırır ve böylece bradikinin yapımını artırır. Ayrıca bu hastaların bir kısmında FXII geninde mutasyon saptanmıştır (6)

Tanı

Herediter anjioödem kliniği veren hastalarda ilk basamakta kompleman 4 (C4) düzeyine bakılmalıdır. C4 düzeyi ataklar dışında da düşüktür. C4 herediter anjioödem için tarama testidir. C4 düzeyi ülkemizde bir çok hastanede kolaylıkla çalışılmaktadır. C4 çok nadiren normal saptanabilir (4). Eğer klinik herediter anjioödem ile uyumlu ise C4 düzeyi tekrarlanabilir veya akut atakta bakılabilir. C4 düzeyi düşük saptanırsa ikinci basamakta C1 inhibitör düzeyi bakılmalıdır. C1 inhibitör düzeyi %30'un altında olan hastalar tip 1 herediter anjioödem tanısı alır. Eğer C1 inhibitör düzeyi normal gelirse üçüncü basamakta C1 inhibitör fonksiyonu çalışılmalıdır. C1 inhibitör fonksiyonu %30'un altında olursa tip 2 herediter anjioödem tanısı alır.

Tip 3 herediter anjioödemde tüm tanısal laboratuvar tetkikleri normaldir fakat bazı olgularda ataklar sırasında %30'un altına düşmeyen (%32-74) C1 inhibitör fonksiyon kaybı vardır. Tanı klinik olarak konur. Bu hastalarda tanıyı desteklemek için FXII mutasyonu bakılabilir.

Tedavi

Her 3 tip herediter anjioödemde tedavi aynıdır. Tedavi hastanın eğitimi çok önemlidir. Hasta eğitimi verildikten sonra atakların önlenmesi ve akut atak tedavisi planlanır.

Hasta eğitimi: Öncelikle hasta hastalık ve beklenen riskler hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Hastalığı tetikleyen ilaçların kullanılması yasaklanmalıdır. Akut atak tedavisi anlatılmalı, akut atakta hekimlere yönelik olarak kullanılması gereken ilaçlar ve ilaçların verilme şeklini anlatan ve hastalığın ciddiyetini bildiren küçük, kısa,

özet ve anlaşılır cep kitapları hazırlanmalı ve hastalara verilmelidir.

Akut atak tedavisi: Antihistaminlerin, kortikosteroidlerin ve adrenalinin tedavide yeri yoktur. Çünkü sorumlu mediyatör bradikinin'dir. Akut atak tedavisi yerine koyma (plazma kaynaklı C1 inhibitör konsantresi), bradikinin sentezini azaltma (kallikrein inhibitörü ; ecallantide) ya da bradikinin reseptörünü bloke etme (bradikinin reseptör antagonisti; icatibant) prensibine dayanır. Bizim ülkemizde bunlardan sadece plazma kaynaklı C1 inhibitör konsantresi mevcuttur ve 500 ünitelik flakonları vardır. Baş, boyun, solunum sistemi veya gastrointestinal sistemi tutan ciddi anjioödem ataklarında tercih edilir. 50 kilogramın altındaki hastalarda 500 ünite, 50 kilogramın üstündeki hastalarda 1000 ünite, tek doz , intravenöz yolla uygulanır (10). Klinik etkisi ilk 30 dakika içinde başlar ve 4 saat içinde klinik düzelme gözlenir. C1 inhibitör konsantreleri sadece raporlu hastalarda kullanılabilir. Tanısı kesin olmayan herediter anjioödem vakalarında veya C1 inhibitör konsantresine ulaşamayan durumlarda C1 inhibitör kaynağı olarak taze donmuş plazma da kullanılabilir. Akut atakta kg başına 15 ml taze donmuş plazma verilir. Taze donmuş plazma kinin ve kinin metabolitlerini içerdiği için beklenenin aksine anjioödem atağını alevlendirebilir ve enfeksiyon riskini de beraberinde barındırır. Bu nedenle taze donmuş plazma seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır.

Atakların önlenmesi: Cerrahi girişim anjioödem gelişimi için risk faktörüdür. Diş çekimi gibi minör cerrahiler, baş boyun cerrahisi ve diğer cerrahi girişimlerden önce anjioödem gelişimini önlemek için girişimden önce tedavi başlanmalıdır (kısa süreli profilaksi). Kısa süreli profilakside zayıf etkili androjenler (danazol, stanozolol) veya C1 inhibitör konsantreleri tercih edilir. Zayıf etkili androjenler karaciğerde C1 inhibitör sentezini ve bradikininin yıkan amino peptidaz sentezini artırır. Entübasyon gerektirmeyen küçük cerrahi girişimlerde zayıf etkili androjenler işlemiden 5 gün önce başlanır ve işlemiden sonraki 5 gün kullanılmaya devam edilir (danazol 2.5-10 mg /kg/gün en çok 600 mg/gün, stanozolol 4-6 mg/gün oral). Entübasyon gerektiren büyük cerrahi girişimlerde veya özellikle alt çene bölgesini ilgilendiren diş operasyonlarında işlemiden önceki 1-6 saat içerisinde C1 inhibitör konsantresi (50 kilogram üstünde olanlara 1000 ünite, altında olanlara ise 500 ünite intravenöz) verilir ve yedek ilaç hazırda bulundurulur. C1 inhibitör konsantresinin olmadığı koşullarda taze donmuş plazma çocuklarda 10 ml/kg , erişkinlerde ise 2 veya 4 ünite verilir (10). Acil durumlarda ise duruma göre C1 inhibitör konsantresi veya taze donmuş plazma tercih edilir.

Uzun süreli profilaksi için kesin sınırlar yoktur. Atağın sıklığı, şiddeti, lokalizasyonu, bulunduğu yerdeki sağlık hiz-

metlerinin yeterliliği ve sağlık kuruluşuna olan mesafesi uzun süreli profilaksi alacak hastaları belirlemede önemlidir. Sık atak geçirenler, sık olmasa da ağır atak geçirenler, larinks ödemi öyküsü bulunanlar, sağlık kuruluşlarına ulaşımında güçlük yaşayanlar uzun dönem profilaksi için adaydır. Uzun süreli profilakside haftada 2 kez C1 inhibitör konsantreleri veya zayıf etkili androjenler önerilir. Ülkemizde C1 inhibitör konsantrelerinin uzun dönem profilakside kullanımı ruhsatlandırılmamıştır. Danazol 200 mg günde 2 doz, stanazolol 2 mg günde 2 doz başlanır. Atakları kontrol altına alan en düşük doz ile tedaviye devam edilir. Androjenler laktasyonda, gebelikte, çocuklarda, karaciğer hastalıklarında ve prostat kanserinde kontrendikedir (4,10). Androjenlerin en önemli yan etkileri hepatotoksisite, hepatoma, adet düzensizliği, akne, virilizasyon, lipid metabolizmasında bozulma ve hipertansiyon'dur. Bu nedenle 6 ayda bir, düşük doz kullanan vakalarda ise yılda bir kez karaciğer fonksiyon testi , lipid profili, karaciğer ultrasonografisi ve alfa fetoprotein düzeyi takibi önerilir (10). Uzun süreli profilakside antifibrinolitikler de (traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit) kullanılabilir. Fibrinolitik sistem aktivasyonu sonucu gelişen plazmin kontak sistemde oluşan YK'dan bradikinin sentezini arttırır ve FXII'yi aktive ederek daha fazla kallikrein oluşumuna dolayısıyla bradikinin artışına neden olur (1,4). Antifibrinolitiklerin plazminojen ve plazmin üzerine olan inhibitör etkilerinden yararlanılarak tedavide kullanılır fakat zayıf etkili androjenler kadar etkili değildir. Traneksamik asit epsilon aminokaproik asitten daha etkilidir. Traneksamik asit androjenlerin kullanılmadığı çocuklarda , gebelik döneminde ve tip 3 herediter anjioödemde tercih edilebilir. Laktasyonda kullanılamaz. Traneksamik asit başlangıçta 20-50 mg/kg /gün/2 veya 3 dozda ve en çok 4-6 gr/gün verilir. Daha sonra 0.5 -1 gr/gün/ 1 veya 2 dozda veya 0.5 gr/günaşırı veya 0.5 gr/gün haftada 2 kez verilir. Dispepsi traneksamik asitin en sık gözlenen yan etkisidir. Bu etki ilacın gıdalar ile birlikte alınması önerilerek azaltılabilir. Diğer yan etkiler miyalji, kas güçsüzlüğü, kreatinin fosfokinaz ve aldolaz yüksekliği, rabdomyoliz, hipotansiyon, halsizliktir. Çok nadiren tromboz görülür (10).

Kazanılmış Anjioödem

Oldukça nadir görülür. Sıklıkla lenfoproliferatif veya otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Sıklığı 1/1000.000-500000 arasındadır.

C1 inhibitör eksikliği ile seyreden bir anjioödem formudur . Bu eksiklik C1 inhibitöre karşı otoantikor gelişimi veya klasik kompleman yolağının aşırı aktivasyonu nedeniyle C1 inhibitörünün aşırı tüketimi ile ilişkilidir. Sıklıkla lenfomaya eşlik eder . Diğer lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde de görülebilir. Ayrıca lenfomaların sey-

rinde C1 inhibitörüne karşı otoantikor gelişimi de bildirilmiştir. C1 inhibitör eksikliği nedeni ile burada da sorumlu mediyatör bradikininidir (11,12).

Klinik bulgular herediter anjioödemden farklı olarak 40 yaşından sonra görülür. Gastrointestinal sistem seyrek tutulur. Anjioödem genellikle yüz, ekstremiteler, dil ve uvulada ortaya çıkar (11,12).

Labaratuvar bulguları herediter anjioödemle benzerlik gösterir. C4 , C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu düşüktür. Herditer anjioödemden farklı olarak vakaların %70'inde klasik kompleman yolağının ilk komponenti olan C1q düşüktür. C1q normal ise C1 inhibitör otoantikoru bakılmalıdır. C1q düzeyi normal ve C1 inhibitör otoantikoru negatif ise C1 inhibitör geninde mutasyon araştırılmalıdır. Mutasyon yok ise kazanılmış anjioödem lehine değerlendirilebilir. Özellikle anjioödemli olan yaşlı hastalar B hücreli lenfoma ve monoklonal gamopati yönünden araştırılmalıdır (11).

Tedavide akut atakta plazma kaynaklı C1 inhibitör konsantreleri verilebilir fakat artmış C1 inhibitör katabolizması nedeniyle yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Otoantikor mevcudiyeti söz konusu ise tedaviye direnç gelişebilir. C1 inhibitöre yanıt vermeyen olgularda kallikrein inhibitörü ve bradikinin reseptör antagonisti etkili bulunmuştur (13). Atakların önlenmesinde zayıf etkili androjenler herediter anjioödemdeki kadar etkili değildir. Bu androjen aracılı C1 inhibitör sentezinin, artmış C1 inhibitör katabolizmasını kompanze edememesi veya C1 inhibitör otoantikoru varlığı ile izah edilebilir. Antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit) kazanılmış anjioödemde herediter anjioödemle kıyasla daha etkili bulunmuştur.

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörüne Bağlı Anjioödem

Hastaların %0.1-0.5'inde ortaya çıkar (4). ACE inhibitörleri ACE inhibisyonu yoluyla bradikinin yıkımını azaltarak bradikinin düzeylerinin artışına neden olur (14). Aynı şekilde anjiotensin II (AT II) reseptör blokerlerinin de ACE inhibisyonu yaptığı ve bradikinin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (15). ACE inhibe edildiğinde aminopeptidaz P (APP) bradikinin katabolizmasında aktif rol üstlenir. Düşük APP'ye sahip bireylerde anjioödem riski yüksek bulunmuştur (2).

Anjioödem genellikle yüz, göz kapağı , dil ve uvula'da ortaya çıkar ve larinks tutulumu sık değildir. Gastrointestinal tutulum kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Genellikle ilaç alımını takiben ilk haftalarda görülür fakat bu süre 2-3 yıla kadar uzayabilir. Aile öyküsü yoktur (4).

Tanı öykü ile konur C4, C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu, C1q normaldir.

İlacın kesilmesi ile klinik tablo 24-48 saat içerisinde dü-

zelir (4). Akut atakta steroidler ve antihistaminikler kullanılsa da etkili değildir. Adrenalin kullanılabilir fakat etkinliği kesin değildir. Hastaların bir kısmında entübasyon ve trakeostomi gerekebilir. Bradikinin reseptör antagonistleri (icatibant) etkili olabilir (16).

İdiyopatik Anjioödem

Her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Dil tutulumu görülür, larinks ödemine sık rastlanmaz. En sık karşılaşılan izole anjioödem türüdür.

Özel bir tanısal laboratuvar yöntemi yoktur. Diğer anjioödem tiplerinin dışlanmasıyla tanıya gidilir. C4, C1q, C1 inhibitör düzey ve fonksiyonu normaldir.

Tedavide ikinci jenerasyon antihistaminler kullanılır. Hastaların önemli bir kısmında yanıt alınamaz. Antihistamine yanıtız olgularda sorumlu mediyatör diğer anjioödem tiplerinde olduğu gibi bradikinin olabilir. Antihistamine yanıt vermeyen olgularda bradikinin sentezini yavaşlatan kallikrein inhibitörleri veya bradikinin reseptör antagonistleri yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. *Acta Haematol.* 2012;127:208-20.
2. Agostoni A, Aygören-Pürsün 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;114:51-131.
3. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real-time RT-PCR. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:638-44.
4. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:2417-29.
5. Ferraro MF, Moreno AS, Castelli EC, Donadi EA, Palma MS, Arcuri HA, et al. A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. *Allergy.* 2011;66:1384-90.
6. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy.* 2010;65:1331-6.
7. Kang HR, Yim EY, Oh SY, Chang YS, Kim YK, Cho SH, et al. Normal C1 inhibitor mRNA expression level in type I hereditary angioedema patients: newly found C1 inhibitor gene mutations. *Allergy.* 2006;61:260-4.
8. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, López T, Maraver A, Arias J, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:471-4.
9. Sofia S, Casali A, Bolondi L. Sonographic findings in abdominal hereditary angioedema. *J Clin Ultrasound.* 1999;27:537-40.
10. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24.
11. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:14.
12. Markovic SN, Inwards DJ, Phyllyk RP. Acquired C1 Esterase Inhibitor Deficiency. *Ann Intern Med.* 2000;133:839.
13. Zanichelli A, Badini M, Nataloni I, Montano N, Cicardi M. Treatment of acquired angioedema with icatibant: a case report. *Intern Emerg Med.* 2011;6:279-80.
14. Trifilieff A, Da Silva A, Gies JP. Kinins and respiratory tract diseases. *Eur Respir J.* 1993;6:576-87.
15. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation.* 2005;111:315-20.
16. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int.* 2012;61:545-57.