

Napady obrzęku naczynioruchowego

Attacks of angioedema

KRYSTYNA OBTUŁOWICZ¹, ANNA BOGDAL¹, ALEKSANDER OBTUŁOWICZ¹, JAROSŁAW WOROŃ²

¹ Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJCM Kraków

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM Kraków

Streszczenie

Napadowy obrzęk naczynioruchowy jest zjawiskiem częstym, zwłaszcza u osób dorosłych. Pojawiać się może razem z wykwitami pokrzywkowymi i świądem lub bez nich. Może występować samoistnie lub jako objaw towarzyszący innym chorobom.

Napadowe obrzęki naczynioruchowe mogą być alergiczne w tym IgE zależne, w których histamina jest głównym mediatorem i IgE niezależne mediowane histaminą i innymi mediatorami m.in. PAF. Ich przyczyną zwykle jest alergia na pokarm, jad owadów, lek, alergizujące ognisko zapalne. Obrzęki te narastają szybko, towarzyszy im często pokrzywka i świąd. GKS, leki p-histaminowe i adrenalina skutecznie usuwają ich objawy.

Niealergiczne napadowe obrzęki naczynioruchowe, w przeciwieństwie do alergicznych, indukowane są zwykle bradykininą. Ten rodzaj obrzęku napadowego narasta powoli – do 24h, nie ma w nim świądu ani zmian pokrzywkowych, samoograniczający się obrzęk osiąga duże rozmiary. Ustępują samoistnie po 2-3 dniach. Obrzęki te są następstwem wrodzonego lub nabytego niedoboru C1 inhibitora lub wzrostu aktywności cz. XII krzepnięcia. Mogą pojawiać się także u chorych po lekach np. osłabiających inaktywację bradykininy, zwłaszcza po inhibitorach ACE.

Bradykininowe obrzęki są odporne na leki stosowane w obrzękach histaminowych. Wymagają podania preparatów C1 inhibitora (Berinert, Rucanest), leku blokującego receptory B2 bradykininy lub przy ich braku świeżego mrożonego osocza.

Pojawiają się one w postaci samoograniczających się obrzęków zewnętrznych lub obrzęków podśluzowych (zwłaszcza dróg oddechowych i przewodu pokarmowego). Obrzęk w rejonie dróg oddechowych stanowi napad zagrażający życiu i wymaga natychmiastowego leczenia. Napad brzuszny może być groźne wskutek wstrząsu hipowolemicznego lub bólowego czy też niedrożności jelit.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy, bradykinina, histamina

Summary

Attack of angioedema is a frequently occurring disorder, especially in adults. It may appear with or without hives and itch. It may be idiopathic or it may accompany other disorders.

They may be allergic, including IgE-related, in which histamine is the major mediator, or non-IgE-related, mediated by other mediators, e.g., PAF. Allergic angioedema is provoked by food, insect venom, drug, or allergic focal infection. They very often go with an itching and hives. Corticosteroids, antihistaminics and adrenalin are drugs effectively removing their symptoms.

The nonallergic angioedema, in contrast to allergic one, is usually induced by bradykinin. This type of angioedema grows slowly. It is not accompanied by itch and hives and it can reach large size. It disappears spontaneously after 2-3 days. Bradykinin mediated angioedema is a consequence of hereditary or acquired deficiency of C1 inhibitor or hyperactivity of agglutination factor XII. It can appear also after intake of some drugs that decrease inactivation of bradykinin. It is resistant for corticosteroids, antihistaminic drugs or adrenaline and requires treatment with C1 inhibitor drugs or inhibitor of B2 receptor of bradykinin, or fresh frozen plasma.

Bradykinin angioedema presents as subcutaneous external angioedema or in submucosal membrane of internal organs (usually of the airways or the digestive system). Bradykinin angioedema of the airways may be fatal and requires immediate efficient medical treatment. However, bradykinin angioedema of the digestive system also may be dangerous due to shock provoked by hypovolemia and ache, or due to intestine occlusion.

Keywords: angioedema, bradykinin, histamin

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (2): 73-78

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 01.04.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Krakow

Tel./fax: 48 12 423 11 22

e-mail: mmobtulo@cyf-kr.edu.pl, po80@wp.pl

Napadowy obrzęk naczynioruchowy, którego objawowe rozpoznanie jest zwykle proste często sprawia trudności w ustaleniu jego przyczyny, patomechanizmu, a czasami także w doborze skutecznych leków objawowych [1-3]. Może występować samoistnie lub być objawem towarzyszącym innym schorzeniom [4-6].

Napadowy obrzęk naczynioruchowy z reguły jest samoograniczający, pojawia się w różnych rejonach ciała lub

tkanki podśluzowej co różnicuje go z obrzękiem naczynioruchowym uogólnionym/ rozlanym postępującym lub uogólnionym występującym w stanach niedoboru albumin w ustroju, w zespole przeciekania kapilar (*leakage syndrom*) lub z obrzękiem nawracającym w tym samym rejonie ciała, jak to ma miejsce w zespole Melkersson-Rosenthal [4].

W codziennej praktyce przy ustalaniu przyczyny i patomechanizmu napadów obrzęku naczynioruchowego, mających

istotny wpływ na leczenie objawowe i przyczynowe, przydatny być może podział (tab. I) proponowany przez Bas'a i wsp. [7].

Do najczęstszych napadowych obrzęków naczynioruchowych należy naczynioruchowy obrzęk alergiczny/pseudoalergiczny w którym głównym mediatorem jest histamina. Coraz częściej rozpoznawany jest drugi, niealergiczny rodzaj obrzęku naczynioruchowego (tab. I) mediowany przez bradykininę [7-10].

Napady alergicznego obrzęku naczynioruchowego (IgE zależne) jak i pseudoalergiczne (IgE niezależne) charakteryzuje szybkie narastanie (tab. II), świąd i często pojawianie się wykwitów pokrzywkowych. Obrzęk ten poddaje się leczeniu lekami p-histaminowymi, adrenaliną, glikokortykosteroidami (GKS) [7, 11]. Objawy obrzęku pojawiać się mogą natychmiast po wnikięciu do ustroju substancji prowokującej obrzęk, np. alergizującego pokarmu, czy też leku. Mogą także pojawiać się dopiero w kilka godzin po zadziałaniu czynnika uczulającego, zwłaszcza w reakcji z udziałem PAF, mediatorem późnej fazy reakcji natychmiastowej [11]. Staranny wywiad alergologiczny pozwala czasami ustalić inne zależności. Np. pojawianie się obrzęku w godzinach rannych lub w nocy, zwłaszcza w rejonie warg i twarzy co może wskazywać na indukcję tej reakcji przez pokarm trawiony nocą lub skutek zaburzeń pracy przewodu pokarmowego u chorego, np. z ogniskiem zapalnym w przewodzie pokarmowym lub z dysbakteriozą.

Głównym mediatorem alergicznego lub pseudoalergicznego napadu obrzęku naczynioruchowego jest zazwyczaj histamina. Wśród innych mediatorów znajdować się mogą zwykle dodatkowo, takie jak: PAF, PGD₂, LT-C i D, C3a, C4a, C5a, s, substancja P, HRF (*histamine releasing factor*), auto p-ciała (antyIgE, anty FcεRIα) [2].

Przyczyną alergicznego napadu obrzęku naczynioruchowego jest zwykle pokarm, jad owadów, alergeny pyłku roślin, alergeny naskórka zwierząt. Przyczyną pseudoalergicznego obrzęku naczynioruchowego są zwykle leki (histaminoliberatory, neoantygeny) i różne substancje chemiczne.

Napady niealergicznego obrzęku naczynioruchowego występują rzadziej. Są mniej znane i rzadziej rozpoznawane niż obrzęki alergiczne. Zwykle choć nie zawsze mediowane są bradykininą [2, 7, 9, 10]. Bradykininowy obrzęk naczynioruchowy (tab. III) jest trudniejszy do rozpoznania i do leczenia. Obrzęk ten rozwija się powoli (do 24h), nie towarzyszy mu świąd. Nie ma w nim zmian pokrzywkowych. Osiąga duże rozmiary. Może pojawiać się w tkance podskórnej jako samoograniczający się obrzęk zewnętrzny, często dłoni lub stopy. Może pojawić się w błonie śluzowej narządów wewnętrznych np. górnych dróg oddechowych w tym krtani [12] czy przewodu pokarmowego [1, 4, 5, 13-15]. Charakterystyczną cechą tego obrzęku jest oporność na leki skuteczne w obrzęku histaminowym. Powoduje to, że np. w przypadku obrzęku twarzy, gardła, krtani czy przewodu pokarmowego może dochodzić do groźnych powikłań związanych z niedrożnością dróg oddechowych czy przewodu pokarmowego [4, 5, 15].

Przyczyną obrzęku bradykininowego (tab. IV) może być wrodzona lub nabyta słaba aktywność i niskie stężenie C1 inhibitora, wzrost aktywności czynników istotnych dla produkcji bradykininy (czynnik XII, HMWK, kallikreina), a także osłabienie enzymów (ryc. 1) inaktywujących bradykininę (kinaza II, aminopeptydazy, obojętna endopepty-

daza) [16] lub wzrost aktywacji zwłaszcza receptorów B2 bradykininy (angiotenzyna I).

Badania lat ostatnich [17] sugerują dodatkowo możliwość wzrostu produkcji bradykininy w ustroju pod wpływem wielkocząsteczkowej mastocytowej heparyny (heparyna endogenna) uwalnianej z mastocytów i zdolnej do bezpośredniej aktywacji czynnika XII z następowym wzrostem stężenia bradykininy – niezależnie od stężenia i aktywności C1 inhibitora u chorego. To stwarza możliwość indukcji napadów mediowanych bradykininą pod wpływem pobudzenia komórek mastocytowych, np. uczulającym pokarmem czy też lekiem co sugerują ostatnio spostrzeżenia niektórych autorów [18].

Napady obrzęku naczynioruchowego (tab. IV) mediowanego bradykininą występują u osób:

1. z wrodzonym (rodzinnym) obniżeniem aktywności i stężenia C1 inhibitora (*hereditary angioedema*, HAE, typ I i II) w następstwie zmian genetycznych w genie C1 inhibitora [4, 19] oraz u osób z genetycznymi zmianami czynnika XII (fXII) prowadzącymi do zwiększonej jego aktywności (*hereditary angioedema*, HAE, typ III/fXII), u których zwykle stężenie C1 inhibitora i jego aktywność są prawidłowe [1, 6, 9, 19-21];
2. z nabytym niedoborem C1 inhibitora w przebiegu schorzeń z autoimmunizacji lub w chorobach z proliferacją limfocytów [6];
3. po lekach blokujących rozkład bradykininy (np. po inhibitorach ACE) [22].

Nabyty napadowy obrzęk bradykininowy (*acquired angioedema*, AAE) pojawiający się u chorych w przebiegu innych schorzeń [6, 19] jest objawem dodatkowym (tab. V) związanym z wtórnym obniżeniem aktywności i stężenia C1 inhibitora. Typ I tego obrzęku (AAE-typ I) występuje u osób z chorobami proliferacyjnymi zwłaszcza limfocytów B. Typ II AAE może pojawić się u osób z autoagresją, u których dochodzi do produkcji p-ciał dla C1 inhibitora.

Wciąż mało znanym, chociaż coraz częściej rozpoznawanym jest bradykininowy napadowy obrzęk naczynioruchowy indukowany lekami blokującymi rozkład bradykininy (np. po inhibitorach ACE) lub po lekach nasilających ekspresję receptorów B2 bradykininy (angiotenzyna I) czy też obniżających poziom angiotenzyny II, co powoduje wzrost aktywności receptorów AT I i nasila produkcję bradykininy. Bradykininowy obrzęk polekowy zwykle pojawia się w godzinach nocno-rannych jako powoli narastający, lekooporny napad obrzęku często języka, twarzy lub gardła. Najczęściej obserwuje się go u chorych z nadciśnieniem leczonych inhibitorami ACE [4, 7, 19, 23].

Wśród charakterystycznych cech obrzęku bradykininowego po inhibitorach ACE [4, 7, 19] zwraca się uwagę na fakt, że pojawiać się on może u chorego po latach stosowania i tolerowania tych leków. Dotyczy on 0,1-0,2% leczonych. Może jednak zagrażać życiu wskutek lekoopornej niedrożności dróg oddechowych.

Ze względu na powiązanie patomechanizmu obrzęku mediowanego przez bradykininę z układem renina-angiotenzyna-aldosteron (RAAS) polekowy obrzęk naczynioruchowy [3, 24], po lekach blokujących ten systemu znany jest jako nabyty obrzęk naczynioruchowy indukowany blokerami układu reniny (*renin blocker's induced bradykinin angioedema*, RAE) (ryc. 2).

Tabela I. Napady obrzęku naczynioruchowego

Alergiczne	IgE zależne	IgE niezależne
Mediatory	histamina, PAF	cyst. LTs, PAF
Skuteczne leki	a-H, GKS, adrenalina	
Niealergiczne	bradykininowe bez pokrzywki i świądu	nie bradykininowe często z pokrzywką
Mediatory	bradykinina	cyst. LTs
Skuteczne leki	C1 INH, Firazyr/icatibant Ecallantide-Dyax88	GKS, leki p-H,aLT

Tabela II. Cechy alergicznego i pseudoalergicznego obrzęku naczynioruchowego

Alergiczny obrzęk naczynioruchowy **IgE zależny - IgE niezależny** cechuje się:

- szybkim narastaniem
- obecnością świądu, często pokrzywki
- skutecznością leków przeciwhistaminowych, GKS, adrenaliny

Tabela III. Cechy bradykininowego obrzęku naczynioruchowego

Bradykininowy obrzęk naczynioruchowy:

- narasta powoli (do 24h) i osiąga duże rozmiary
- ustępuje samoistnie po 2-3 dniach
- jego pojawienie się może prowokować uraz, ucisk, stres, infekcja
- nie poddaje się leczeniu GKS, lekom przeciwhistaminowym i adrenalinie

Tabela IV. Przyczyny obrzęku bradykininowego

Słaba aktywność /masa C1 inh

Wzrost aktywności cz. XII i kallikreiny i kolejno wzrost BK (z HMWK)

Spadek poziomu kinazy II (ACE), aminopeptydazy i obojętnej endopeptydazy powodujący osłabienie inaktywacji bradykininy

Obniżenie poziomu AT II (wzrost aktywności rec. AT 2i wzrost syntezy BK)

Wzrost poziomu AT I (wzrost ekspresji receptorów B2 bradykininy)

Tabela V. Przyczyny napadów obrzęku naczynioruchowego mediowanego bradykininą

I. niedobór C1 INH wrodzony	I. niedobór C1 INH nabyty
C1INH-HAE	C1INH-AAE
typ* I & II	typ** I & II
II. prawidłowy C1INH	II. ACEI-AAE (RAE)***
wzrost aktywności fXII	(polekowy obrzęk bradykininowy)
typ III HAE/ fXII-HAE	indukowany m.in. inh ACE

* typ I HAE: niskie stężenie i aktywność C1INH; typ II HAE: prawidłowe lub wysokie stężenie - niska aktywność C1INH

** typ I AAE: p-ciała dla C1 inh; typ II AAE: wzrost zużycia c1inh w toku proliferacyjnych schorzeń

*** RAE-RAAS blockers (renin-angiotensin-aldosterone system blockers) induced angioedema

Wiele leków takich jak inhibitory ACE i innych mających wpływ na osłabienie rozkładu bradykininy w ustroju lub stymulujących receptory B2 bradykininy może zwłaszcza u osób z niedoborem wrodzonym czy nabytym C1 inhibitora, jak i u osób z nadmiernie aktywnym fXII indukować napady obrzęku naczynioruchowego mediowanego bradykininą. Należą do nich poza inhibitorami ACE, a także sartany, estrogeny, antyandrogeny, fibrynolityki, opiaty, czasami także NSAID, które są lekami przeciwwskazanymi u chorych z napadowym obrzękiem naczynioruchowym indukowanym bradykininą [5, 7, 16, 19, 22].

Ostatnie lata przyniosły wiele nowych spostrzeżeń dotyczących patomechanizmu napadu obrzęku naczynioruchowego mediowanego bradykininą. Wśród nich zwraca się szczególną uwagę na aktywny udział śródbłonna naczyń [17], aktywację lektynowej drogi dopełniacza [25], istotną rolę czynników układu kontaktu [16, 17, 20, 21, 26, 27], a zwłaszcza fXII [17, 19, 20] a także aktywność receptorów bradykininowych B2 i B1 [7] oraz sprawność enzymów rozkładających bradykininę [7, 16, 17, 19, 26, 28].

Szczególne zainteresowanie w patomechanizmie obrzęku bradykininowego budzą w ostatnim czasie wyniki badań

dotyczące roli aktywacji ficolino-lektynowej drogi dopełniacza [23] łatwo pobudzanej przez wiele czynników wewnątrzustrojowych może mieć istotne znaczenie kliniczne i wpływ na częstość jak i nasilenie napadów obrzęku.

Leczenie napadowego obrzęku bradykininowego obejmuje:

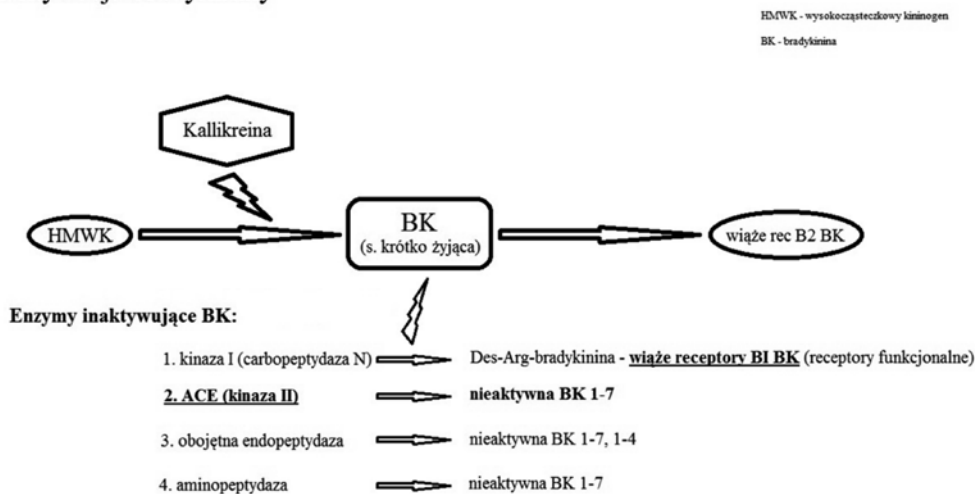
1. leczenie napadu obrzęku
2. leczenie prewencyjne krótkoterminowe
3. leczenie prewencyjne przewlekłe

Postępowanie w napadzie obrzęku mediowanego bradykininą jest zależne od jego lokalizacji i nasilenia. Napad obrzęku bradykininowego dotyczący tkanki podskórnej, o niewielkim nasileniu np. w rejonie obwodowych części ciała (dłonie, stopy, pośladki czy tułów) zwykle nie wymaga leczenia i ustępuje sam do 2-3 dni.

Dla osłabienia narastania obrzęku lub przyspieszenia jego cofania się u osoby dorosłej można podać doraźnie Danazol 1-3 x tabl. a 200 mg lub Exacyl 2-3 x tabl. a o.5. U dzieci postępowanie jest podobne z uwzględnieniem odpowiedniej dawki / kg wagi ciała [19, 29].

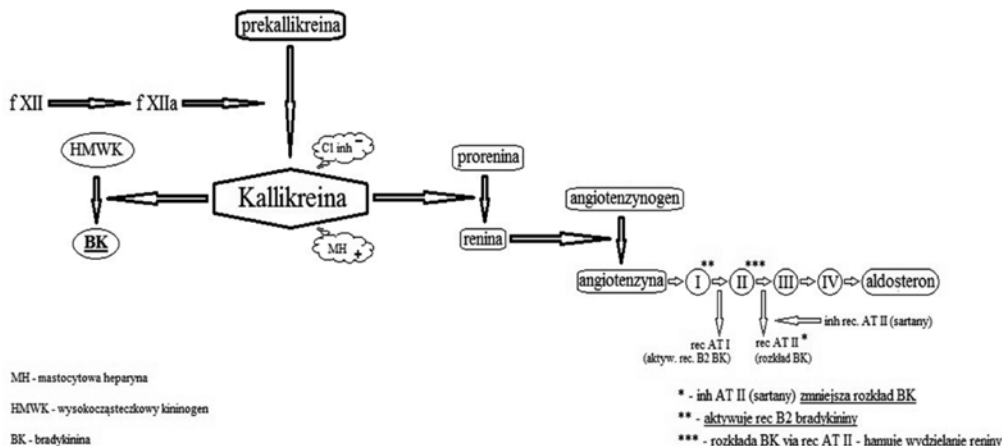
W napadzie groźnym obrzęku (obrzęk w rejonie twarzy, szyi, gardła, krtani, obrzęk narządów wewnętrznych) istnieje

inaktywacja bradykininy



Ryc. 1. Inaktywacja bradykininy w ustroju

Układ krzepnięcia, kontaktu, a układ renina-angiotenzyna-aldosteron



Ryc. 2. Układ krzepnięcia, kontaktu a układ renina-angiotenzyna-aldosteron (RAAS)

potrzeba pilnego podania iv preparatu C1 inhibitora (Berinert 20 U/kg, Ruconest 50 U/kg – po wykluczeniu obecności p-ciał IgE dla a. królika) lub podskórnego podania 30 mg Firazyru (icatibant) – inhibitora receptorów B2 bradykininy i hospitalizacji chorego. W przypadku braku wskazanych leków podajemy świeże mrożone osocze.

W napadzie brzuszny konieczne badanie chirurgiczne celem wykluczenia innych przyczyn dolegliwości chorego, diagnostyczne usg jamy brzusznej (często można wykazać obecność płynu w wolnej jamie brzusznej lub uwidocznić rejon obrzękiem objętej tkanki np. jelit). W przypadku konieczności interwencji chirurgicznej wobec trudności ustalenia przyczyny dolegliwości choremu z potwierdzonym niedoborem C1 inhibitora należy podać dożylnie Berinert/Ruconest w dawce stosownej do wagi chorego [4, 19, 29].

Ze względu na możliwość wzrostu aktywności czynników kontaktu u chorego w napadzie obrzęku bradykininowego [12, 19, 29] w leczeniu unikamy wszelkiego mechanicznego drażnienia tkanki objętej obrzękiem w tym intubacji ze względu na możliwość spowodowania znacznego jego nasilenia. W przypadkach ciężkich może być konieczna delikatna konikotomia.

Leczenie HAE i AAE oparte jest o zalecenia systematycznie aktualizowanych wytycznych międzynarodowych [1, 4, 7, 12-14, 19, 23, 29].

Prewencyjne leczenie krótkoterminowe preparatami C1 inhibitora lub Danazolem stosujemy u tych chorych przed zabiegami chirurgicznymi i zabiegami endoskopowymi.

Przewlekłe leczenie prewencyjne preparatami C1 inhibitora, Danazolem, stanazololem/ Winstrolem lub kwasem tranaksemowym/Exacyl stosujemy w HAE i AAE o ciężkim przebiegu przez co rozumiemy częste (>1 /mc) i groźne napady. Wówczas podajemy choremu iv. Berinert w dawce 20 U/kg lub Ruconest 50 U/kg. 1-2 razy w tygodniu [13, 29] zwykle przez okres 3 m-cy celem zmniejszenia częstości i nasilenia napadów. Leki doustne (anaboliki - Danazol, kwas tranaksemowy - Exacyl) w prewencji przewlekłej stosujemy w ustalonej indywidualnie minimalnej dawce skutecznej.

Leczenie napadów bradykininowego obrzęku polekowe nadal nie jest w pełni wystandaryzowane. Brak w nich badań kontrolowanych, oceniających skuteczność preparatów C1 inhibitora czy icatibantu/Firazyru, jak i świeżego mrożonego osocza stosowanego jedynie ze wskazań życiowych przy braku preparatów C1 inhibitora lub icatibantu.

Istotną rzeczą jest identyfikacja i odstawienie leku/leków prowokujących obrzęk u chorego i wszelkich innych leków przeciwwskazanych w tego typu obrzękach. Doraźne postępowanie jest objawowe. Konieczna jest hospitalizacja. Można stosować leki anabolizujące (Danazol) lub kwas tranaksemowy (Exacyl). Stosowanie iv. glikokortykosteroidów (Dexaven), adrenaliny czy leków p-histaminowych może być jedynie leczeniem pomocniczym.

Piśmiennictwo

- Cicardi M, Aberer W, Banerji A i wsp. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16.
- Lazarovich M. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. (w) *Immunologia Kliniczna*. Kowalski ML (red.). Mediton, Łódź 2000: 257-72.
- Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. *Middleton's Allergy 7th Ed.*, Mosby-Elsevier 2009: 1065-75.
- Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE i wsp. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51-S131.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294-8.
- Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E i wsp. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1 inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 274-81.
- Bas M, Adams V, Suvorava T i wsp. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842-56.
- Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002; 347: 621-2.
- Obtułowicz K. Diagnosis of allergic and nonallergic angioedema. *Allergy Asthma Immunology* 2008; 13: 45-9.
- Obtułowicz K, Antoszczyk G, Obtułowicz A. Acute urticaria and angioedema. *Allergology Immunology* 2009; 6: 112-14.
- Kruszewski J. Anafilaksja. *Wyd. Med. Praktyczna*, Krakow 2009: 13-27.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T i wsp. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of the International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
- Gompels MM, Lock RJ, Sabinun M i wsp. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94.
- Obtułowicz P, Urbanik A, Obtułowicz K. Recurrent abdominal pain and ascites in patients suffering from congenital angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Retrospective analysis*. *Med Rev* 2013; 70: 299-302.
- Bossi F, Bulla R. New Emerging Roles for Complement and Kinin Systems in Angioedema Episodes associated with C1 inhibitor Deficiency. *J Angioedema* 2011; 1: 13-18.
- Renne' T. The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopatol* 2012; 34: 31-41.
- Oschatz Ch, Maas C, Lecher B i wsp. Mast cells increase Vascular Permeability by heparin Initiated Bradykinin Formation in Vivo. *Immunity* 2011; 34: 258-68.
- Obtułowicz K. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy. *Patomechanizm, rozpoznawanie i zasady leczenia*. *Alergologia Immunologia* 2013; 10: 9-14.
- Cichon S, Martin L, Hennies HC i wsp. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-104.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman Factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
- Kaplan AP. Drug Induced Angioedema. *J Angioedema* 2011; 1: 14-22.
- Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005; 111: 315-20.

24. Caballero T, Farkas H, Bouillet L i wsp. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *JACI* 2012; 129: 308-20.
25. Csuka D, Munthe-Fog L, Hein E i wsp. Activation of ficolin-lectin pathway during attacks of hereditary angioedema. *JACI* 2014; 134: 1388-93.
26. Ghannam A, Defendi F, Charignon D i wsp. Contact System Activation in Patients with HAE and Normal C1 Inhibitor Function. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013; 33: 513-33.
27. Bjorkqvist J, Renne Th, Muller F. Emerging Functions of the Plasma Contact System in Hereditary Angioedema. *J Angioedema* 2011; 1: 7-13.
28. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M i wsp. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999; 44: 21-5.
29. Farkas H, Varga L, Szeplaki G i wsp. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120: 713-22.