

Profil kliniczny i przyczyny występowania obrzęku naczynioruchowego wśród pacjentów hospitalizowanych w klinice uniwersyteckiej

Clinical characteristics and causes of angioedema prevalence among patients hospitalized in a University Clinic

MATEUSZ ŁUKASZYK¹, EWELINA ŁUKASZYK², DOROTA KOZŁOWSKA³, MACIEJ KLIMEK¹, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI¹, IWONA FLISIAK³, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK¹

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Wprowadzenie. Typowymi objawami obrzęku naczynioruchowego są obrzęk tkanki podskórnej i podśluzówkowej, który jest zazwyczaj dobrze odgraniczony, niesymetryczny i dotyka najczęściej twarzy, górnych dróg oddechowych, a także czasami przewodu pokarmowego.

Cel pracy. Analiza profilu klinicznego i przyczyn występowania obrzęku naczynioruchowego (angioedema, AE) bez pokrzywki i z pokrzywką wśród pacjentów hospitalizowanych w szpitalu uniwersyteckim.

Materiał i metody. Analizie poddano dokumentację medyczną (historie chorób) 705 pacjentów hospitalizowanych w Klinice w latach 2007-2014.

Wyniki. Wykazano, że AE występował częściej u kobiet (66,6% bez pokrzywki vs 67,8% z pokrzywką). Większość pacjentów hospitalizowanych była w trybie nagłym (62,1%), a 5,5% w trybie nagłym wielokrotnie. Pobyt diagnostyczny (pacjenci bez objawów klinicznych) dotyczył 37,9% pacjentów. Objawy kliniczne obrzęku, zarówno bez pokrzywki, jak i z pokrzywką, najczęściej dotyczyły twarzy (87,2% vs 92,7%), języka (22,2% vs 11,1%) oraz górnych dróg oddechowych – duszność, kaszel (21,4% vs 18,1%). Czynniki etiologiczne obrzęku ustalono u 54,1% pacjentów bez pokrzywki i u 44,1% z pokrzywką. Przyczyną obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki najczęściej były niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), pokarmy, antybiotyki i użądlenia owadów błonkoskrzydłych, natomiast w grupie pacjentów z pokrzywką – NLPZ, pokarmy, antybiotyki oraz kosmetyki. Stwierdzono również, w obu grupach pacjentów, liczne choroby współistniejące, tj. nadciśnienie tętnicze (45,6% vs 34,8%), choroby tarczycy (14,4% vs 20,1%), cukrzycę (9,2% vs 4,9%).

Wnioski. Obrzęk naczynioruchowy był częstą przyczyną hospitalizacji w trybie nagłym. Objawy kliniczne najczęściej dotyczyły twarzy, języka oraz górnych dróg oddechowych. Czynniki etiologiczne ustalono u około 50% hospitalizowanych pacjentów. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze, choroby tarczycy oraz cukrzyca.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, przyczyny, choroby współistniejące

Summary

Introduction. Angioedema symptoms include subcutaneous and submucosal edema, usually well demarcated, often asymmetric and most commonly affecting the face, the upper respiratory and the gastrointestinal tract.

Aim. The aim of the study was to determine the prevalence and causes of angioedema (AE), with and without urticarial, among patients hospitalized in an university clinic.

Material and methods. We have analysed 705 medical records of patients hospitalized between 2007-2014.

Results. It was shown that AE occurred more frequently in women without than in those with urticaria (66.6% vs. 67.8%, respectively). The average age of the hospitalized women was 48.7 years and men 50.8 years. Most of the patients were emergency – (62.1%) and 5.5% repeatedly-hospitalized. Diagnostic hospitalizations (patients without clinical symptoms) involved 37.9% of patients. Clinical symptoms of angioedema, with or without urticaria, most often affected the face (87.2% vs. 92.7%), tongue (22.2% vs. 11.1%) and upper respiratory tract - shortness of breath, coughing (21.4% vs. 18.1%). Etiological agent of edema was determined in 54.1% of patients without urticaria and in 44.1% of patients with urticaria. Angioedema without urticaria was due mostly to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), food, antibiotics and insect stinging, while the angioedema with urticaria was usually caused by NSAIDs, foods, antibiotics and cosmetics. Some co-morbidities were also observed in both groups of patients, i.e., hypertension (45.6% vs. 34.8%), thyroid diseases (14.4% vs. 20.1%), diabetes mellitus type 2 (9.2% vs. 4.9%).

Conclusions. Angioedema with and without urticaria was a frequent cause of emergency hospitalization. Clinical symptoms most often affected the face, tongue and upper respiratory tract. Etiology was explained in approximately 50% of hospitalized patients. The most common concomitant conditions included hypertension, thyroid disease, and type 2 diabetes.

Keywords: angioedema, urticaria, causes, comorbidities

WPROWADZENIE

Obrzęk naczynioruchowy należy do stanów zagrożenia życia. Klinicznie manifestuje się ograniczonym obrzmieniem luźnej tkanki łącznej w warstwie podskórnej twarzy i kończyn lub warstwy podśluzówkowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. W patogenezie obrzęku naczynioruchowego istotną rolę odgrywają mediatory naczynioruchowe - histamina i bradykinina, odpowiedzialne za rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych [1]. Uwzględniając te dwa mediatory, obrzęk naczynioruchowy podzielono na związany z uwalnianiem histaminy – *histamine-mediated* (alergiczny) i związany z uwalnianiem bradykininy – *bradykinine-mediated* (niealergiczny). Podział ten jest bardzo przydatny w praktyce klinicznej [2]. W roku 2014 opublikowano wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i leczenia obrzęku naczynioruchowego [3]. Wyodrębniono dwa podtypy obrzęku – z pokrzywką (pokrzywka przewlekła spontaniczna – *chronic spontaneous urticaria*) i obrzęk bez pokrzywki. Obrzęk bez pokrzywki został podzielony na wrodzony i nabyty – oba spowodowane niedoborem C1-inhibitora. Trudno jest ocenić częstość występowania obrzęku naczynioruchowego. Szacuje się, że ok. 20-25% populacji w jakimś momencie swojego życia ma objawy obrzęku [4].

Celem obecnej pracy była retrospektywna analiza występowania obrzęku naczynioruchowego u dorosłych pacjentów hospitalizowanych w klinice uniwersyteckiej w Białymstoku ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji objawów, czynników przyczynowych oraz chorób współistniejących.

PACJENCI I METODY

Analizie poddano dokumentację medyczną (historie chorób) 705 dorosłych pacjentów, hospitalizowanych w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2007-2014. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku – nr R-I-002/35/2011. Zwrócono uwagę na następujące dane zawarte w historiach chorób hospitalizowanych pacjentów: wiek, płeć, tryb hospitalizacji tj. tryb nagły czy planowy (diagnostyczny), kolejne epizody obrzęku, lokalizację zmian, choroby współistniejące oraz potencjalne przyczyny obrzęku. Pacjentów podzielono, zgodnie z wytycznymi z roku 2014, na dwie grupy - pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym bez pokrzywki i pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym z pokrzywką [3].

Analizę statystyczną uzyskanych danych wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel for Mac 2011 firmy Microsoft oraz za pomocą programu Statistica 10 firmy Statsoft. Wyniki wyrażono jako średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe. Różnice pomiędzy grupami określano przy użyciu testów dokładnych Fishera, testem U Manna-Whitneya oraz testem zależności χ^2 . Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności 0,05.

WYNIKI

W latach 2007-2014 w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku hospitalizowano 705 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem obrzęk naczynioruchowy (ICD-10 T78.3). Objawy obrzęku naczynioruchowego najczęściej występowały u hospitalizowanych pacjentów w dwóch grupach wiekowych, tj. w grupie 25-49 lat i 50-74 lat (tab. I). Analizę kliniczną pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku przedstawiono w tabeli II. Istotnie częściej hospitalizowane były kobiety, zarówno z izolowaną postacią obrzęku (bez pokrzywki), jak i z obrzękiem i pokrzywką (66,6% vs 33,3% oraz 67,8% vs 32,2%). Większość pacjentów hospitalizowanych było w trybie nagłym (62,1%). Wielokrotne hospitalizacje w trybie nagłym dotyczyły tylko 5,5% pacjentów. Natomiast pobyt tzw. diagnostyczny – pacjenci bez objawów klinicznych, dotyczył 37,9% pacjentów.

Lokalizację objawów z poszczególnych narządów przedstawiono w tabeli III. W grupach pacjentów z pokrzywką i bez pokrzywki obrzęki najczęściej dotyczyły następujących narządów: twarz (87,2% vs 92,7%), górne drogi oddechowe (21,4% vs 18,1%) i język (22,2% vs 11,1%, $p < 0,05$). Co najmniej 2 lokalizacje objawów stwierdzono u 38,1% pacjentów z obrzękiem bez pokrzywki i u 34,2% pacjentów z obrzękiem o pokrzywką.

Analizując dokumentację medyczną hospitalizowanych pacjentów zwrócono szczególną uwagę na prawdopodobne przyczyny wywołujące napady obrzęków, zarówno w grupie bez, jak i z pokrzywką. Na rycinie 1 i 2 przedstawiono prawdopodobne przyczyny powodujące u hospitalizowanych pacjentów obrzęk bez pokrzywki oraz obrzęk z pokrzywką. Obrzęk naczynioruchowy bez pokrzywki najczęściej spowodowany był przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (27%) oraz antybiotyki (14%), a także pokarmy i użądlenia owadów błonkoskrzydłych (16% i 14%). W grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku z pokrzywką również niesteroidowe leki przeciwzapalne (21% pacjentów),

Tabela I. Grupy wiekowe pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (bez pokrzywki i z pokrzywką) hospitalizowanych w latach 2007-2014.

| Wiek pacjentów (w latach) | Obrzęk bez pokrzywki | Obrzęk z pokrzywką |
|---------------------------|----------------------|--------------------|
| 18-24 | 29 | 31 |
| 25-49 | 135 | 144 |
| 50-74 | 197 | 115 |
| 75-92 | 40 | 14 |
| 704 | 401 | 304 |

antybiotyki (15% pacjentów), pokarmy (16% pacjentów) i kosmetyki (11% pacjentów) indukowały objawy kliniczne. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) powodowały objawy obrzęku bez pokrzywki oraz obrzęku z pokrzywką u 7% hospitalizowanych pacjentów. Stosowane przez pacjentów kosmetyki były częściej przyczyną obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką (11% vs 5% pacjentów). Natomiast użądlenia owadów błonkoskrzydłych częściej wywoływały objawy obrzęku bez pokrzywki (14% vs 6%).

Analiza dokumentacji medycznej hospitalizowanych pacjentów wykazała współwystępowanie, poza objawami choroby zasadniczej, wielu innych schorzeń. Występowanie chorób towarzyszących w grupach pacjentów bez i z pokrzywką przedstawiono w tabeli IV. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi w obu grupach hospitalizowanych pacjentów były nadciśnienie tętnicze (45,6% vs 34,8%; $p < 0,05$), choroby tarczycy (14,4% vs 20,1%; $p < 0,05$) oraz cukrzyca (9,2% vs 4,9%; $p < 0,05$).

DYSKUSJA

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego jest trudna do oceny. Wyniki naszych badań, oparte o analizę retrospektywną dokumentacji medycznej 705 pacjentów hospitalizowanych w latach 2007-2014 w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, wykazały istotny wzrost częstości występowania obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki i z pokrzywką w grupach wiekowych 25-49 i 50-74 lat. Kobiety chorowały częściej niż mężczyźni. Stosunek hospitalizowanych kobiet do mężczyzn wynosił około 2:1. Analiza wyników badań opublikowanych przez Zingale i wsp. oraz Du-Thanh i wsp. wykazała również większą zachorowalność kobiet (1,35 i 1,5) w wieku 36 i 42 lat w porównaniu z mężczyznami [5, 6]. Populacja pacjentów, zarówno kobiet, jak i mężczyzn, hospitalizowanych z powodu obrzęku bez pokrzywki była istotnie starsza w porównaniu do grupy pacjentów z obrzękiem i pokrzywką. W grupie pacjentów

Tabela II. Analiza kliniczna pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku naczynioruchowego.

| Liczba pacjentów | Łącznie | Obrzęk bez pokrzywki | Obrzęk z pokrzywką | Istotność statystyczna |
|---|---------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| | 705 | 401 (56,9%) | 304 (43,1%) | |
| Kobiety | 473 | 267 (66,6%) | 206 (67,8%) | $p > 0,05$ |
| Mężczyźni | 232 | 134 (33,4%) | 98 (32,2%) | $p > 0,05$ |
| Stosunek kobiet do mężczyzn | 2,04:1 | 1,99:1 | 2,1:1 | |
| Wiek kobiet | 48,7 ± 17,09 | 51,2 (± 17,2) | 45,6 (± 16,4) | $p < 0,05$ |
| Wiek mężczyzn | 50,8 ± 17,2 | 53,9 (± 16,8) | 46,7 (± 17,1) | $p < 0,05$ |
| Pacjenci hospitalizowani w trybie nagłym | 438 (62,1%) | 259 (64,5%) | 179 (58,9%) | $p > 0,05$ |
| Pacjenci hospitalizowani w trybie nagłym po raz kolejny | 39 (5,5%) | 24 (5,9%) | 15 (4,9%) | $p > 0,05$ |
| Pobyt diagnostyczny | 267 (37,9%) | 142 (35,5%) | 125 (41,1%) | $p > 0,05$ |
| Ustalona przyczyna | 48,9% (n=705) | 54,1% (n=401) | 44,1% (n=304) | $p > 0,05$ |

Tabela III. Lokalizacja objawów u pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku naczynioruchowego.

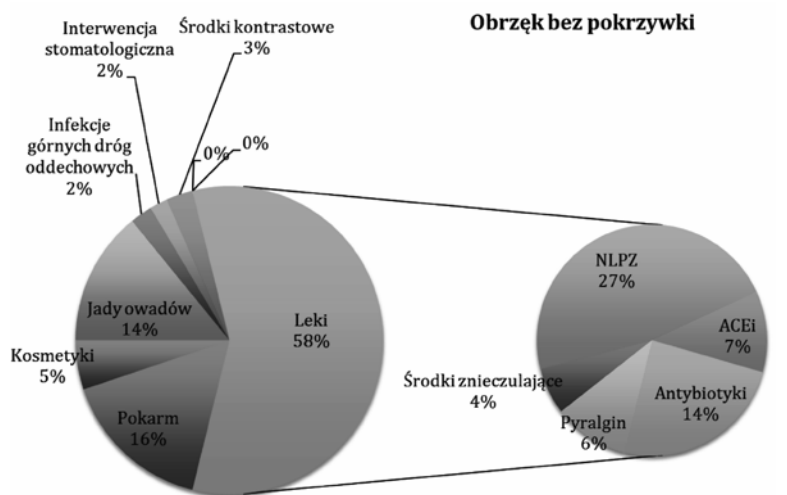
| Lokalizacja objawów | Obrzęk bez pokrzywki (n=401) | Obrzęk z pokrzywką (n=304) | Istotność statystyczna |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Twarz | 350 (87,2%) | 282 (92,7%) | $p > 0,05$ |
| Górne drogi oddechowe | 86 (21,4%) | 55 (18,1%) | $p > 0,05$ |
| Dłonie stopy | 47 (11,7%) | 46 (15,1%) | $p > 0,05$ |
| Język | 89 (22,2%) | 34 (11,1%) | $p < 0,05$ |
| Inne | 17 (4,2%) | 11 (3,6%) | $p > 0,05$ |
| Co najmniej 2 lokalizacje zmian | 153 (38,1%) | 104 (34,2%) | $p > 0,05$ |
| Co najmniej 3 lokalizacje zmian | 34 (8,5%) | 26 (8,5%) | $p > 0,05$ |

z obrzękiem bez pokrzywki stwierdzono także częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy (45,6% i 9,2% pacjentów). Pacjenci w tej grupie przyjmowali leki należące do inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) oraz leki przeciwcukrzycowe, zarówno insulinę, jak i leki doustne. ACEi są grupą leków powszechnie stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności krążenia. Częstość występowania obrzęku jako objawu niepożądanego u pacjentów przyjmujących ACEi wg badań Campo i wsp. wynosiła 0,5% na 1 mln leczonych pacjentów [7]. Analiza retrospektywna dokumentacji naszych pacjentów wykazała, że tylko 7% pacjentów demonstrowało objawy zarówno obrzęku bez pokrzywki, jak i z pokrzywką wywołane terapią ACEi. Opublikowana w roku 2004 przez Cicardi i wsp. analiza dotycząca ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w grupie pacjentów leczonych ACEi wykazała, że odsetek takich chorych wynosił od 0,1% - 1,0% [8].

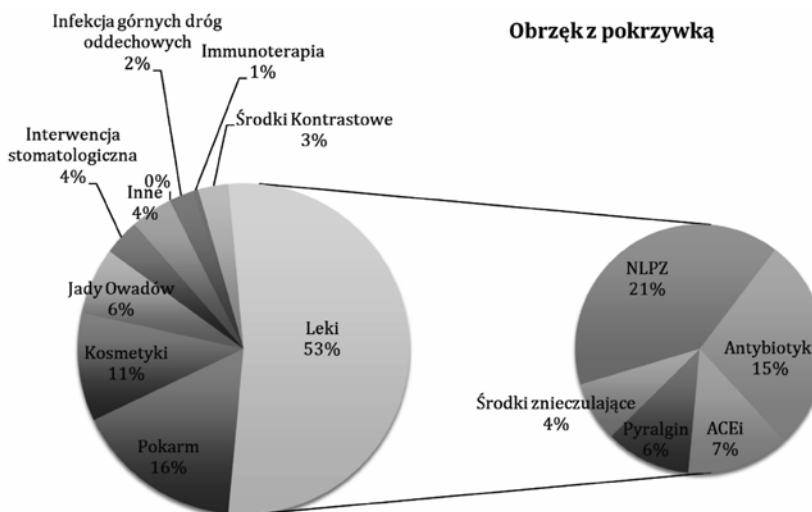
Interesujące wyniki badań dotyczące współistnienia obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki z upośledzoną tolerancją glukozy opublikowali Rogala i wsp. [9]. Autorzy rekomendują oznaczanie glukozy u pacjentów z nawraca-

jącym obrzękiem naczynioruchowym bez pokrzywki. Lokalizacja objawów u pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku w obu ocenianych grupach była zbliżona i dotyczyła głównie twarzy, górnych dróg oddechowych oraz języka. Istotnie częściej jednak w grupie pacjentów z obrzękiem bez pokrzywki (22,2% vs 11,1% pacjentów) obrzęk dotyczył języka. Mansi i wsp., analizując grupę 1058 pacjentów wykazali, że w grupie pacjentów z obrzękiem bez pokrzywki lokalizacja objawów dotyczyła przede wszystkim twarzy oraz jamy ustnej [10]. Ponad 30% analizowanych pacjentów, zarówno w grupie z obrzękiem bez pokrzywki, jak i z pokrzywką, demonstrowała co najmniej dwie lokalizacje zmian, np. obrzęk twarzy i języka.

Najczęstszą przyczyną, wywołującą objawy obrzęku w ocenianych grupach pacjentów, były leki – niesteroidowe leki przeciwzapalne i antybiotyki. Inomata, w interesującej pracy przeglądowej stwierdził, że ACEi, blokery receptora angiotensynowego, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki fibrynolityczne (aktywator plazminogenu i streptokinaza) oraz estrogen najczęściej wywołują objawy obrzęku bez pokrzywki [11]. Opublikowane w roku 2013, stanowisko



Ryc. 1. Przyczyny obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki u hospitalizowanych pacjentów.



Ryc. 2. Przyczyny obrzęku naczynioruchowego z pokrzywką u hospitalizowanych pacjentów.

Tabela IV. Choroby współistniejące u pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęku naczynioruchowego.

| Współistniejące choroby | Obrzęk bez pokrzywki | Obrzęk z pokrzywką | Istotność statystyczna |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| Nadciśnienie | 183 (45,6%) | 106 (34,8%) | p<0,05 |
| Astma | 19 (4,7%) | 11 (3,6%) | p>0,05 |
| POChP | 14 (3,5%) | 4 (1,3%) | p>0,05 |
| Choroby Tarczycy | 58 (14,4%) | 63 (20,1%) | p<0,05 |
| Atopia | 9 (2,2%) | 7 (2,3%) | p>0,05 |
| Niewydolność krążenia | 22 (5,5%) | 11 (3,6%) | p>0,05 |
| GERD | 25 (6,2%) | 23 (7,6%) | p>0,05 |
| Nowotwór | 19 (4,7%) | 17 (5,6%) | p>0,05 |
| Alergiczny nieżyt nosa | 13 (3,2%) | 19 (6,3%) | p>0,05 |
| Cukrzyca | 37 (9,2%) | 15 (4,9%) | p<0,05 |
| Zapalenie Zatok | 6 (1,5%) | 4 (1,3%) | p>0,05 |
| Inne | 23 (5,7%) | 16 (5,3%) | p>0,05 |
| Nadciśnienie i Tarczyca Razem | 33 (8,2%) | 26 (8,5%) | p>0,05 |

ekspertów dotyczące postępowania z pacjentami, którzy w wywiadzie zgłaszali po przyjęciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy, wskazuje, że ta grupa leków najczęściej wywołuje objawy niepożądane [12].

Obrzęk naczynioruchowy należy do stanów zagrożenia życia. Ponad 60% pacjentów, według analizowanej dokumentacji, była hospitalizowana w trybie nagłym i tylko w około 50% przypadków ustalono przyczynę. W obu grupach pacjentów przede wszystkim leki, a także pokarmy i użądlenia owadów wywoływały objawy obrzęku z pokrzywką i bez pokrzywki. Natomiast kosmetyki częściej indukowały objawy obrzęku z pokrzywką. Liczba hospitalizacji z powodu obrzęku naczyniowego istotnie wzrasta i stanowi w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego trzecią, po astmie i pokrzywce,

przyczynę hospitalizacji. Opublikowane w roku 2012 wyniki badań epidemiologicznych grupy badaczy duńskich wykazały, że na 100 hospitalizacji 7 spowodowanych jest obrzękiem naczynioruchowym [4]. Wydaje się zatem celowe przeprowadzenie badań epidemiologicznych w Polsce, co pozwoli ustalić standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

WNIOSKI

Obrzęk naczynioruchowy, bez pokrzywki i z pokrzywką, był częstą przyczyną hospitalizacji w trybie nagłym. Objawy kliniczne najczęściej dotyczyły twarzy, języka oraz górnych dróg oddechowych. Czynniki wywołujące objawy ustalono u około 50% hospitalizowanych pacjentów. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze, choroby tarczycy oraz cukrzyca.

Piśmiennictwo

- Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. *Acta Haematol* 2012; 127: 208-20.
- Schulkes KJG, Van den Elzen MT, Hack EC i wsp. Clinical similarities among bradykinin-mediated and mast-cell-mediated subtypes of non-hereditary angioedema: a retrospective study. *Clin Translat Allergy* 2015; 5: 5.
- 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.
- Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 475-9.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A i wsp. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175: 1065-70.
- Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C i wsp. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy* 2010; 65: 793-5.
- Campo P, Fernandez TD, Canto G i wsp. Angioedema induced by angiotensin-converting inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 337-44.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L i wsp. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; 164: 910-13.
- Rogala B, Bożek A, Gluck J i wsp. Coexistence of angioedema alone with impaired glucose tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165: 265-9.
- Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A i wsp. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2015; 277: 585-93.
- Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012; 61: 545-57.
- Asero R, Bavbek S, Blanca M i wsp. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: An expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 126-33.