

Herediter Anjiyoödem: Üç Olgu Sunumu ve Tanı ve Tedavide Yaklaşım

Hereditary Angioedema: Report of Three Cases and Approach to Diagnosis and Management

Sadiye Kuş¹, Deniz Yücelten²

¹Anadolu Sağlık Merkezi, Deri Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Herediter anjiyoödem (HA) hayatı tehdit eden nadir bir anjiyoödem şeklidir. Üç tipi tanımlanmıştır. Tip I'de C1 esteraz inhibitör (C1 INH) düzeyinde azalma, tip II'de C1 INH fonksiyonunda azalma gözlenirken tip III'de C1 INH düzeyi ve fonksiyonu normaldir. Burada üç olgu sunulmakta ve yeni bilgiler ışığında hereditör anjiyoödemde tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır. (*Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3: 43-6)

Anahtar kelimeler: Hereditör anjiyoödem, C1 esteraz inhibitör (C1 INH), retiküler eritem, kompleman, danazol, antifibrinolitik ajan

Geliş Tarihi: 08. 07. 2008

Kabul Tarihi: 24. 09. 2009

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a distinctive form of recurrent angioedema with life threatening consequences. Type I is defined with quantitative C1 esterase inhibitor (C1 INH) deficiency, type II with functional C1 INH deficiency and type III with normal quantity and function of C1 INH respectively. Here in, We present three cases with HAE and discuss diagnostic and therapeutic issues. (*Turkish Journal of Dermatology* 2009; 3: 43-6)

Key words: Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor (C1 INH), reticular erythema, complement, danazole, antifibrinolytic agent

Received: 08. 07. 2008

Accepted: 24. 09. 2009

Giriş

Hereditör anjiyoödem (HA) tekrarlayan bir anjiyoödem şeklidir. Otozomal dominant olarak kalıtılan bu hastalığın insidansının 1/10000 ile 1/150000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın tipik semptomları, tekrarlayan mukokütanöz anjiyoödem, karın ağrısı ve larenks ödemeğine bağlı asfiksidir (1,2). Prodromal dönemde maküler eritem görülebilir (1-4). "Klasik" HA C1 esteraz inhibitörün (C1-INH) kantitatif (tip I) ya da fonksiyonel (tip II) eksikliği ile ilişkilidir (1). C1-INH eksikliği ile ilişkili olmayan başlıca kadınlarda görülen yeni bir tipi de tanımlanmıştır (5,6). Hayatı tehdit edebilen ataklarla seyreden bu hastalığın nadir görülmesi nedeniyle tanısının zaman zaman geciktiği görülmektedir. Tetikleyici faktörlerden kaçınılması, atak profilaksisi ve tedavisi konusunda klinisyenin aydınlatılabilmesi amacıyla kliniklerimizde izlediğimiz üç olguyu sunuyoruz.

Olgular

Olgu 1: Yirmi üç yaşında erkek hasta 12 yıldır devam eden, genellikle minör fiziksel travma (uzun yürüyüşler, ayakta durmak) ya da enfeksiyon ile tetiklen ve günlük yaşamını ve çalışmasını etkileyen karın ağrısı ve el ve ayaklarda ödem atakları ile başvurdu. Zaman zaman ataklar başlamadan hemen önce ortaya çıkan ve yaklaşık 24 saat süren gövdede asemptomatik kızarıklıklar tanımlamaktaydı. Ayrıca prodromal dönemde bulantı ve baş ağrısı da olmaktadır. El ve ayaklarda yaklaşık 48-72 saat süren ödem antihistaminiklere ve sistemik steroide yanıt vermemekteydi. Ekstremitelerde dışında sadece bir kez yüzde ödem tanımlayan hastanın ataklarına ateş, titreme, dispne, dizüri, hematüri, diyare, konstipasyon ya da artralji eşlik etmemekteydi. Özgeçmişinde 14 yaşında geçirdiği apendektomi ameliyatı dışında bir özellik bulunmayan hastanın başvurusu sırasında benzer öyküsü olan aile bireyi saptanmadı. Fizik muayenede gövde

ön ve arka yüzü kaplayan retiküler eritemli yama tarzı alanlar görüldü (Şekil 1). El ve ayaklarda eritemsiz, gode bırakmayan ödem mevcuttu. Alanin aminotransferaz, total bilirubin, alkalen fosfataz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, üre, kreatinin, anti nükleer antikor, tam kan sayımı, protein elektroforezi, immünglobülin düzeyi, dışkıda gizli kan negatif olarak ya da normal düzeylerde saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve tüm abdominal ultrasonografisi normaldi. Kompleman düzeylerine bakıldığında ise C4: 5.7 mg/dl (10-40 mg/dl), C2:44 mg/dl (80-120 mg/dl), CH50:10 mg/dl (80-120 mg/dl), C1 INH:6.37 mg/dl (16-33 mg/dl) olarak saptandı. Doğrulama amacıyla istenen C1 INH düzeyi ise 6 mg/dl idi. Danazol 400 mg/gün dozunda başlanan hasta 4.5 yıl süresince izlendi. İlk 2 yıl hiç atak geçirmeyen hastanın danazol dozu giderek azaltıldı. Danazol 100 mg/güne düşüldüğünde hastanın atakları tekrarlamaya başladı. Hasta son 4 yıldır 200 mg/gün danazol almakta ve nadiren prodromal retiküler eritemin eşlik etmediği hafif ataklar geçirmektedir.

Olgu 2: Yukarıdaki olgunun asemptomatik aile bireyleri serumda C1 INH eksikliği açısından tarandığında iki yaşındaki oğlunda da C1 INH enzim düzeyinin düşük olduğu saptandı C1 INH:3.51 mg/dl idi ve hasta izleme alındı. Hasta dört yaşına geldiğinde mukokütanöz semptomlar olmadan izole karın ağrısı ataklarının başlaması üzerine traneksamik asid başlandı. Dört yıldır hiç atak yaşamadı.

Olgu 3: Yirmi yedi yaşında kadın hasta 4-5 aydır tekrarlayan ve yaklaşık 48-72 saat süren yüzde ve elde şişlikler nedeniyle başvurdu. Karın ağrısı olmayan hastanın fizik muayenesinde yüzde ve el parmaklarında eritemsiz, gode bırakmayan ödem görüldü. Antihistaminiklere yanıt alınmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde bir yıldır oral kontraseptif kullanıyor olması dışında bir özellik olmayan hastanın ailesinde benzer yakınmaları olan birey bulunmamaktaydı. Alanin aminotransferaz, total bilirubin, alkalen fosfataz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, üre, kreatinin, anti nükleer antikor, tam kan sayımı, protein elektroforezi ve kriyoglobülin negatif olarak ya da normal düzeylerde saptandı. Atak dışında bakılan kompleman düzeyleri normal olan hastada C1 INH:18 mg/dl (28-40 mg/dl) olarak saptandı. Atakları



Şekil 1. Retiküler eritem

hafif şiddette olduğu için hastaya tedavi başlanmadı ancak oral kontraseptif kesildi, ayrıca minör ve majör girişimler öncesi profilaksi ve atak tedavileri konusunda bilgilendirildi. Oral kontraseptif kesildikten sonraki haftalarda atak sıklığı ve şiddeti giderek azaldı. Ataksız 3 ayın ardından gebelikle alevlenen şiddetli bir atak yaşayan hasta daha sonra takipten çıktı.

Tartışma

Tekrarlayan anjiyoödem atakları hereditör anjiyoödem tip I, tip II, tip III, edinsel anjiyoödem tip I, tip II, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin II-reseptör antagonistleri ile ilişkili anjiyoödem, ürtikerle ilişkili anjiyoödem ve idyopatik anjiyoödem olarak sınıflanmaktadır (1-3,7). Karın ağrısı atakları, periyodik ateş epizodları ve poliserozit ile seyreden ailesel Akdeniz anemisinde de nadiren dermatolojik bulgu olarak anjiyoödem görülmektedir (8).

Hereditör anjiyoödem C1 INH enzim düzeyinde düşüklük ya da fonksiyonel bozukluk nedeniyle ortaya çıkar. Üç farklı genetik varyantı bulunmaktadır (1,2). Hereditör anjiyoödem olgularının %85'ini C1 INH enzim düzeyi düşüklüğünün görüldüğü tip I oluşturmaktadır. Tip II'de enzim düzeyi normal ya da yüksek olup proteinin işlevsel bozukluğu söz konusudur. Yeni tanımlanan tip III'de ise C1 INH enzim düzeyi ve işlevi normal olup başlıca kadın hastalarda östrojene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5-7,9). Erkek hastalarda da nadiren bildirilmiştir (6).

Otozomal dominant olarak kalıtılan hereditör C1 INH eksikliğinde C1 INH proteini kodlayan genin kromozom 11q12-q13.1 bölgesinde olduğu gösterilmiştir (1). Östrojenle ilişkili olan tip III'ün ise X'e bağlı dominant kalıtım gösterdiği düşünülmektedir (5).

C1 INH çeşitli proteolitik enzim kaskadlarında önemli düzenleyici rol oynamaktadır. Bunlar arasında fibrinolitik ve kontakt sistemler yer almaktadır (2, 10). C1 INH bu sistemlerde C2 kinin ve bradikinin gibi vazoaktif peptidlerin oluşumunu kontrol altında tutmaktadır. C1 INH'nin eksikliği ve fonksiyon bozukluğu bradikinin ve C2 kinin aşırı miktarda salınımına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak derin kütanöz ve müköz tabakalara plazma ekstrasvazyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Atakları klinik olarak tetikleyen faktörler minör travma, stres, menstrüasyon, gebelik, oral kontraseptifler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve enfeksiyonlardır. Antihistaminiklere yanıt olmaması histaminin bu hastalığın patogenezinde rol oynamadığını göstermektedir (1,2).

Anjiyoödem atakları hastaların % 50'sinde birinci dekada ortaya çıkar. Başlıca üç bölgeyi tutar: Subkutan doku (yüz, eller, kollar, bacaklar, genital bölge, kalçalar), abdominal organlar (mide, barsaklar, mesane) ve üst solunum yolları (larenks). Karakteristik deri bulgusu başlıca yüz, ekstremiteler ve genital bölgeyi tutan, gode bırakmayan eritemsiz ve sınırları belirgin olmayan ödemdir. Gastrointestinal sistem mukozası tutulumuna bağlı olarak karın ağrısı hastaların %70-80'inde görülmektedir. Larenks ödemi ise HA'nın hayatı tehdit eden ve en çok korkulan bulgusudur (1,2).

HAE tip III ilk iki tipten bazı klinik farklılıklar göstermektedir: Diğer iki tipten aksine tip III'te klinik semptomlar daha geç olarak, erişkin yaşta ortaya çıkar; ataksız dönemler

daha fazladır; abdominal tutulum çok daha nadirken, yüz ve dudaklarda tutulum daha sıktır; eritema marginatum eşlik etmez; ödem bölgelerinde hemoraji görülebilir (9).

Hereditör anjiyoödemde tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiştir (2). Hereditör anjiyoödem tanısı bir majör klinik ve bir laboratuvar kriter varlığında konulabilir.

Yakınmaları 12 yıldır süren ilk olgumuzda ürtiker olmaksızın anjiyoödem varlığı ve karın ağrısının hereditör ya da edinsel C1 esteraz inhibitör eksikliği dışındaki anjiyoödem durumlarında nadir görülmesi nedeniyle C1 INH eksikliğinden şüphelenilmiştir. Hem hereditör hem de edinsel anjiyoödemde C2, C4 ve C1 esteraz inhibitör enzim düzeyleri düşüktür. Edinsel form genellikle lenfoproliferatif, nadiren otoimmün ve enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak dördüncü dekatta ortaya çıkmaktadır (11,12). Semptomlarının çocuklukta başlaması, eşlik eden bir hastalığın bulunmaması ve öğlunda da C1 esteraz inhibitör eksikliği saptanması nedeniyle hastaya hereditör anjiyoödem tanısı konuldu. Ailesinde kendisinden önce yakınması olan birey bulunmaması hastalığın inkomplet penetrans göstermesine ya da spontan mutasyonların yüksek oranda (%20) oluşuna bağlı olabilir (1,13). Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle bu olguda da olduğu gibi tekrarlayan anjiyoödem atakları ve karın ağrısının gerçek nedeni uzun süre anlaşılabilir ya da gereksiz cerrahi girişimler uygulanabilir. Hastamızın apendektomi öyküsü gerçek bir apendisiteye bağlı olmayıp bir atak sırasında gereksiz olarak operasyon uygulanmış olma olasılığı yüksektir.

İki numaralı olguda olduğu gibi olguların %50’sinde karın ağrısı hereditör anjiyoödemde ilk ve tek bulgusu olabilir (14). C1 INH eksikliğini diğer akut abdominal sendromlardan ayıran en önemli özellik ateşin, peritoneal bulguların ve lökositözün eşlik etmemesidir. Nadiren asit tabloya eşlik edebilir (14). HA’da görülebilecek bir diğer abdominal bulgu akut pankreatittir. Kısmi duktal tıkanmaya yol açan intrapankreatik ödem buna yol açtığı düşünülmektedir (15).

Hereditör anjiyoödemde ürtiker gözlenmez (1,2). Ancak ilk olgumuzda olduğu gibi hastaların %26-42’sinde prodromal dönemde atak habercisi olarak geçici, ürtikeryal olmayan bir figüre eritem ortaya çıkabilir (Şekil 1). En sık gövdede yerleşim gösterir (4, 16, 17). Figüre eritem genellikle çocuk-

lukta başlar ve hastanın aile bireylerinde de gözlenebilir, ancak ilk olgumuzun ailesinde bu tür bir yakınmaya rastlanmadı. Halka şeklinde eritemli alanlar genişleyip polisiklik serpiginoz görünümüne ya da retiküler “kümes teli manzarası” oluşumuna yol açabilir (3,16,17). Eritemin sınırları hafif kabarıklık olduğunda “eritema marginatum” olarak adlandırılmaktadır. Atak başladığında eritem kendiliğinden geriler (17). Oluşumunda bradikininin rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Atakları tetikleyen faktörler arasında minör travma, stres, menstrüasyon, gebelik, oral kontraseptifler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve enfeksiyonlar sayılmaktadır. Ancak tetikleyici faktör olmaksızın da atak görülebilir. İlk olgumuzda uzun yürüyüşler, uzun süreli ayakta kalma ve enfeksiyonlar atakları başlatırken, üçüncü olgumuzda birkaç aylık oral kontraseptif kullanımı sonrası başlayan atakların sıklığı ve şiddeti ilacın kesilmesini takiben azaldı. Gebeliği ise 3 aylık ataksız bir dönemin ardından tekrar atak geçirmesini tetiklemiş olabilir. Çocuk hastamızda ise atakların öncesinde belirli bir tetikleyici faktör saptanamadı.

Tedavide ilk olgu ve üçüncü olguda olduğu gibi antihistaminiklere ve steroidlere yanıt iyi değildir. Tedavi atak sıklığı ve şiddetine göre düzenlenir. Atak şiddetleri Tablo 2’de verilmiştir. Ayda birden fazla orta dereceli ve şiddetli atak geçiren hastalarda uzun süreli profilaksi önerilmektedir (1,2). Tedavide uzun süreli profilaksi için zayıf androjenler (danazol ya da stanazolol), antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asid, epsilon-aminokaproik asid) ve C1 INH konsantresi önerilmektedir (1,3,18). Androjenlerin HA üzerindeki etkilerinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığı bilinmemektedir. Antifibrinolitik ajanların plasmin inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (2). Her birinin kullanımı ile ilişkili potansiyel yan etkiler söz konusudur ve hastanın durumuna göre seçim yapılmalıdır. Örneğin erişkin erkek hastamızda zayıf androjen, antifibrinolitik ajanlara göre daha etkili olduğu için tercih edilmiş; ancak çocukluk çağı danazol kullanımı için majör kontrendikasyon olduğundan çocuk hastamızda ise traneksamik asid tercih edilmiştir. Gebelik, laktasyon ve prostat kanseri ise diğer majör kontrendikasyonlardır. Danazolün uzun süreli kullanımı ile ilgili olarak sebore, akne, kıllanma artışı, kilo alımı, meme kütesinde azalma, vazomotor semptomlar, irregüler vajinal kanama, libido azalması,

Tablo 1. C1 INH eksikliğine bağlı anjiyoödem tanısı için kriterler

Klinik	Majör	Kendiliğinden gerileyen, ürtikersiz, noninflamatuar subkutan anjiyoödem atakları (>12 saat)
		Kendiliğinden gerileyen, organik sebebe bağlı olmayan karın ağrısı atakları (>6 saat)
		Tekrarlayan larenks ödemi
	Minör	Ailede tekrarlayan anjiyoödem ve/veya karın ağrısı ve/veya larenks ödemi
Laboratuvar		C1 INH düzeyi bir yaşından büyük hastada iki farklı ölçümde normalin %30 altında
		C1 INH fonksiyonu bir yaşından büyük hastada iki farklı ölçümde normalin %30 altında
		Protein sentez ya da fonksiyonunu etkileyen C1 INH gen mutasyonu

Tablo 2. Atak şiddetleri

Hafif atak	Rahatsızlık hissi bulunur, ancak günlük aktiviteler etkilenmez
Orta dereceli atak	Günlük aktiviteleri kısmen bozacak düzeyde rahatsızlık
Şiddetli atak	Çalışmaya ya da günlük aktivitelere tamamen engel olacak düzeyde rahatsızlık

hepatotoksisite, hepatoselüler ve vasküler neoplazilerin indüklenmesi gibi yan etkiler görülebilir (19). Antifibrinolitik ajanlar ise tromboemboli riskini artırmaktadır (2).

Danazolün başlangıçta 4 hafta süre ile 400-600 mg/gün dozunda verilmesi, sonra yavaş yavaş düşürülerek atakları kontrol edebilen en düşük doza (genellikle 50-200 mg/gün) inilmesi önerilmektedir (19). Stanozololün ülkemizde preparatı bulunmamaktadır.

ϵ -aminokaproik asid atakları geçirmede etkili olmasına rağmen tromboz, postür al hipotansiyon, kas ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Bunun yerine traneksamik asid 1-3 gr/gün dozunda önerilmektedir. Nadiren hafif diyare, bulantı ve baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir (2).

C1 INH konsantresi haftada bir ya da iki kez olmak üzere 500 ünite infüzyon şeklinde bir yıl ya da daha uzun süre kullanılabilir.

Cerrahi girişimler öncesi kısa süreli profilaksi taze donmuş plazma, danazol (10 mg/kg/gün işlem den 5 gün önce başlanıp 3 gün sonrasında kadar devam ederek) ya da C1 INH konsantresi (500-1000 ünite) ile sağlanabilir. Antifibrinolitikler etkilerinin azlığı nedeniyle tercih edilmektedir (1,2).

Larengeal, farengal ve dil tutulumunun olduğu akut episodların tedavisinde taze donmuş plazma ve C1 INH konsantresi tercih edilmez. Taze donmuş plazma ile viral enfeksiyonların taşınması riski söz konusudur. Ayrıca ürtiker, anafilaktik şok ve hemoliz gibi yan etkileri olabilir (2). Viral inaktivasyonun sağlanması ile beraber insan plazmasından elde edilen C1 INH konsantresi ile ise virüs transmisyonu bildirilmemiştir (20). Nadiren ateş ve baş ağrısı görülebilir. Atenüe androjenler ve antifibrinolitiklerin akut ataklarda pek etkisi olmamakla beraber hafif ataklar için 12-18 saat boyunca, 3-4 saatte bir uygulanacak 1 gr oral traneksamik asidin etkili olabileceği bildirilmiştir (2, 21). Karın ağrısı atakları için semptomatik olarak spazmolitik ajanlardan faydalanılabilir. Sadece ekstremitte ödeminin görüldüğü durumlar akut tedaviyi gerektirmez (2).

Sonuç

Sonuç olarak ürtiker olmaksızın anjiyoödem ataklarının geliştiği olgularda hereditör anjiyoödem mutlaka akla getirilip kompleman düzeyleri ve C1 INH düzeyi ve fonksiyonu ile araştırılmalıdır. Fatal seyredebilecek larengeal ödem atakları açısından majör ve minör cerrahi girişimler öncesi kısa süreli profilaksi, şiddetli ve sık ataklar yaşayan olgularda ise uzun süreli profilaksi göz önünde bulundurulmalıdır. Tetikleyici faktörler açısından hastanın bilgilendirilmesi ise yaşamsal önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-37
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, 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(3 suppl):s51-131
- Black AK, Champion RH. *Urticaria*. Textbook of Dermatology'de Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6. baskı. Oxford, Blackwell Science Ltd 1998;2113-39.
- Starr JC, Brasher GW, Rao A, Posey D. Erythema marginatum and hereditary angioedema. *SMJ* 2004;97:948-950
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7
- Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 2006; 154: 542-5
- 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
- Muhn CY, Rosenthal D, Browne C, Jakubovic H, Fisher BJ. Familial Mediterranean Fever. *Arch Dermatol* 1998;134: 929-31
- Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987-92
- Winkelstein J, Gewurtz AT, Lint TF, Gewurtz ZH. The complement system. Middleton's Allergy: Principles and Practice'de Ed: Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simons ER. 6. Baskı. Philadelphia, Mosby 2003;66-86
- Heymann WR. Acquired Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-4.
- Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:585-93
- Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema *NEJM* 1996;334:1666-7
- Talavera Aurora, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *AJG* 1995;3:471-4
- Cutler AF, Yousif EA, Blumenkehl ML. Hereditary angioedema associated with pancreatitis. *South Med J* 1992;85:1149-50
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-93
- Farkas H, Harmat G, Fay A, et al. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Derm Venereol* 2001;81:376-7
- Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:564-8
- Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:194-7
- Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A: Reduction in transmission of hepatitis C after introduction of heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995;35:209-12
- Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-173