

Olgu Sunumu

Üç Farklı Anjiyoödem Olgusu; Üç Farklı Yaklaşım

**A. GELİNCİK*, S. BÜYÜKÖZTÜRK*, F. ÖZŞEKER*, B. ÇOLAKOĞLU*,
S. ERDEN**, M. DAL***

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı,

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Anjiyoödem, başlıca baş-boyun bölgesi ve ekstremitelerde olmak üzere deri, üst hava yolları, gastrointestinal traktus ve genital bölgede mukoza ve submukozal tabakaların ödemi ile karakterize, nadir görülen bir klinik tablodur^[1]. Baş ve boyun bölgesinde larenks tutulumunun söz konusu olduğu durumlarda hava yolu açıklığı bozulduğu için hayati tehlike gelişebilmekte ve yapılacak acil müdahale hayat kurtarıcı olmaktadır.

Anjiyoödem, klinik tabloya göre başlıca ürtikerin eşlik ettiği “allerjik anjiyoödem” ve etmediği “allerjik olmayan anjiyoödem” olarak sınıflanabilir. Allerjik anjiyoödem, IgE aracılığıyla gelişen bir Tip 1 immünoallerjik reaksiyondur^[2]. Bu durumda anjiyoödem, ürtikerin bir diğer bulgusu olarak kabul edilmekte olup, tanı ve tedavide hastaya yaklaşım ürtikerde olduğu gibidir. Allerjik olmayan anjiyoödem ise başta bradikinin ve diğer vazoaaktif peptidlerin rol aldığı çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu klinik tabloları belirlemek için kullanılmaktadır. Bunlar herediter anjiyoödem, akkiz anjiyoödem, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerlerine bağlı anjiyoödem,

psödoallerjik anjiyoödem ve idiyopatik anjiyoödem olarak beş grupta toplanır^[2] (Şekil 1).

Bu makalede üç farklı anjiyoödem olgusu sunulmaktadır, nadir görülen, ancak tutulum bölgesine bağlı olarak hayatı tehdit edebilen allerjik olmayan anjiyoödem tanısı ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

OLGU SUNUMLARI

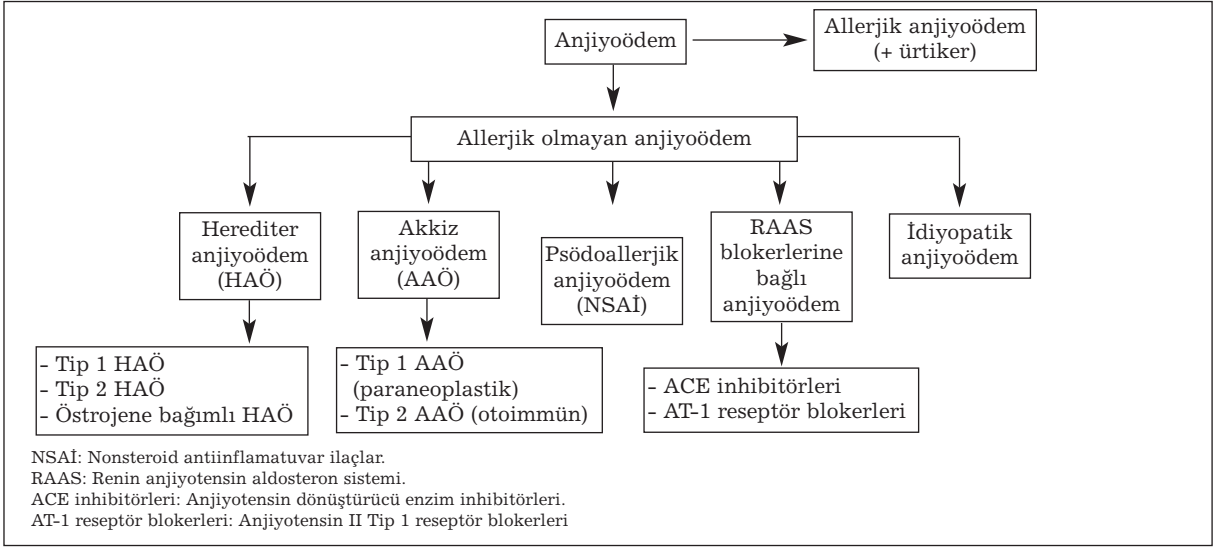
Olgu 1

Altmış beş yaşındaki çiftçilik yapan erkek hasta, çocukluğundan beri yüzünde, dil ve boğazında, el ve ayaklarında sık tekrarlayan ödem atakları nedeniyle ile Allerji Bilim Dalı Polikliniğimize başvurdu. Hastanın ataklarında başka bir deri bulgusunun olmadığı, verilen çeşitli antihistaminik ve kortikosteroid ilaçlardan fayda görmediği ve atakların genellikle kendiliğinden iki-üç günde kaybolduğu öğrenildi. Ataklarına bazen karın ağrısının eşlik ettiği ve bu nedenle bir süre Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla hastaya kolşisin tedavisi uygulandığı, ancak yine başarısız olduğu belirtildi. Ayrıca, 10 yıl önceki bir atak sırasında larenks ödemi gelişmesi nedeni ile başvurduğu acil birimde

Yazışma Adresi: Dr. A. GELİNCİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İSTANBUL

e-posta: gelincik@istanbul.edu.tr



Şekil 1. Anjiyoödemlerin sınıflaması.

hastaya trakeostomi yapılmak zorunda kaldığı öğrenildi. Hasta 30 yıldır bilinen hipertansiyonu nedeni ile kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. Soygeçmişinde babasında benzer şikayetlerin bulunduğu, ancak tanı konamadan öldüğü, iki kız kardeşinde, iki kızında ve torununda aynı şikayetlerin olduğu öğrenildi (Şekil 2).

Hastanın başvurusunda atak mevcut değildi. Yapılan fizik muayenesinde boyunda trakeostomiye ait skar mevcuttu. Tansiyon arteryel: 120/75 mmHg, nabız dakika sayısı: 80/R ölçülen hastanın solunum sesleri doğaldı. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Hereditör anjiyoödem ön tanısı nedeni ile başvuruda istenen laboratuvar tetkiklerinde C1 esteraz inhibitörü (C1 INH): 10.4 mg/dL (N: 29-36 mg/dL), C4: 3.09 mg/dL (N: 16-47 mg/dL) saptandı. Hereditör anjiyoödem Tip 1 tanısı konularak, hastaya danazol 600 mg/gün PO başlandı. On beş günlük aralarla doz önce 400 mg/gün'e, daha sonra 200 mg/gün ve 100 mg/gün'e inildi. Hastanın ataklarının tekrarlamadığı görüldü, doz 100 mg/gün olarak düzenlendi. Üç ay sonra bakılan laboratuvar tetkiklerinde C1 INH: 18.3 mg/dL, C4: 11.7 mg/dL bulundu.

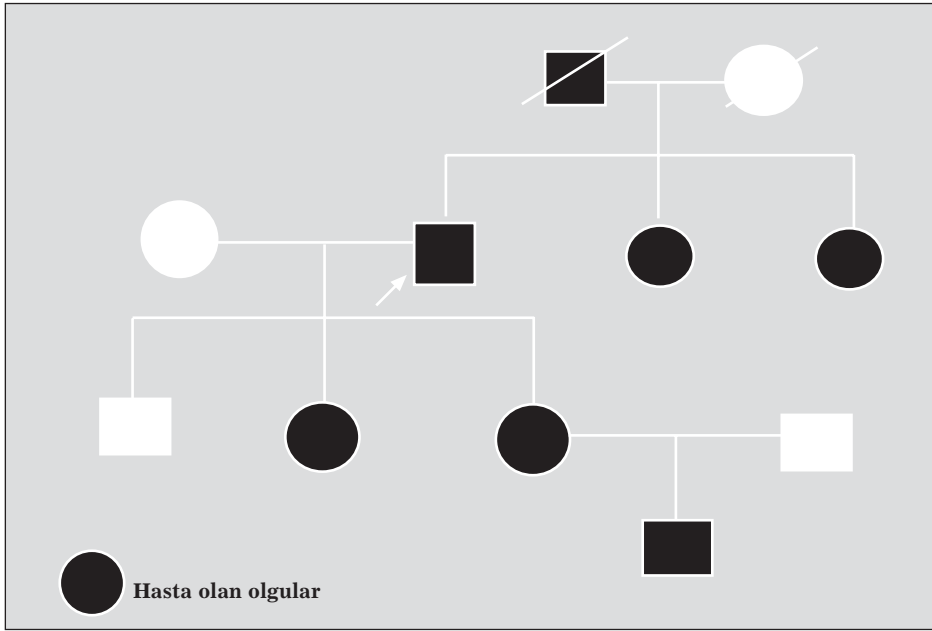
Bu olgunun tetkiki kabul eden iki kızı ve torununa benzer laboratuvar bulguları ile aynı tanı konularak, tedavi başlandı.

Olgu 2

Altmış beş yaşında, ev hanımı olan kadın hasta yüz, kol ve bacaklarında şişme nedeni ile Allerji Bilim Dalı Polikliniğimize başvurdu.

Dokuz sene önce ataklar halinde yüz, kol ve bacaklarında şişmeleri başlayan hastanın başlangıçta hafif olan şişmelerinin şiddetinin giderek arttığı öğrenildi. Hastaya atak nedeni ile başvurduğu hastanelerde antihistaminik ve kortikosteroid ilaçlar uygulandığı, ancak bu semptomların nedenini araştırmak için ileri tetkik önerilmediği belirtildi. Bir ay önce larenks ödemi nedeni ile acilen başvurduğu özel bir hastanede hastaya trakeostomi açılmış ve yoğun bakım ünitesine yatırılarak üç gün izlenmişti.

Hastanın 10 yıldır hipertansiyon nedeni ile anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanma öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde alt çenesinin sağ tarafında ve alt dudağının sağ yarısında eritemin eşlik etmediği, ağrısız şişlik, sağ elde bilekten tüm parmakların distaline kadar ve sol ayak bileğinde şişlik mevcuttu. TA: 110/60 mmHg, NDS: 70/R saptanan hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde C1-INH, C4 düzeyleri normal bulundu. Hastaya ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem ön tanısı konularak, feniramin 22.7 mg tablet 3 x 1, feksofenadin 180 mg tablet 1 x 1 ve üç gün metilprednizolon 16 mg tablet 1 x 1 ile tedavi başlandı. Hastanın kullanmakta olduğu ACE inhibitörü kesilerek, hipertansiyon tedavisi için kalsiyum kanal blokeri verildi. Bu tedavi ile ödemleri gerileyen hastanın bir yıl boyunca yapılan poliklinik takiplerinde hiçbir ilaç kullanmamasına rağmen hiç atak geçirmediği görüldü.



Şekil 2. Hereditör anjiyoödemli olgunun soygeçmişi.

Olgu 3

Yirmi dokuz yaşında ev hanımı olan kadın hasta, yüzünde özellikle göz çevresinde, dudaklarda şişmeler nedeni ile Allerji Bilim Dalı Polikliniğimize başvurdu. Bir yıldan beri ataklar şeklinde şikayetleri tekrarlayan hastanın son zamanlarda bu şikayetlerine boğulma hissinin de eşlik etmeye başladığı, ancak başvurduğu merkezlerde tanı konamadığı öğrenildi. Hastanın şikayetlerinin herhangi bir ilaç kullanımı veya besin ile ilişkili olmadığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik bulunmadı. Ancak hastanın uzun yıllar östrojen ve progesteron içeren preparatlar kullanma öyküsü vardı. Nadiren kullandığı parasetamol grubu dışında başka bir analjezik ilaç kullanmadığı öğrenildi. Başvuruda atak dışında olan hastanın fizik muayenesinde TA: 100/60 mmHg, NDS: 60/R ölçüldü. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde biyokimya tetkikleri, protein elektroforezi ve kan sayımında özellik saptanmadı. Total IgE: 80 mg/dL (N), C1 INH: 31 mg/dL, C4: 17 mg/dL, C1 INH fonksiyonu: normal, anti-dsDNA: Negatif, antinükleer antikor (ANA): negatif saptandı. Malignite açısından yapılan batın bilgisayarlı tomografisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde özellik saptanmadı. Hastaya idiyopatik anjiyoödem tanısıyla antihistaminik tedavi başlandı. Önce ayda bir kez, takiben iki ve üç ayda bir yapılan

takiplerinde ataklarına ürtikerin eşlik etmediği ve laboratuvar tetkiklerinde eozinofilinin gelişmediği görüldü. Haftada bir kez acile başvuran hastanın tedavisine atak dönemlerinde kısa süreli metilprednizolon eklendi. Beş yıldır takipte olan hastanın atak sıklığı azalmakla birlikte, şikayetleri zaman zaman tekrarlamaktadır.

TARTIŞMA

Sunulan üç olgu, birbirinden farklı seyir gösteren, farklı etyolojili allerjik olmayan anjiyoödem olgularıdır. Görüldüğü gibi, özellikle ilk iki olguda tanı konulmasındaki gecikme, hastaları hayati tehlike ile karşı karşıya bırakmış, hava yolunu açabilmek ancak trakeostomi ile mümkün olabilmıştır. Bu nedenle anjiyoödem tanısı ile gelen tüm olgularda detaylı alınan bir anamnez büyük önem taşımaktadır. Daha sonra gerekli laboratuvar incelemeleri yapılarak tanı desteklenmelidir.

Farklı etyolojili anjiyoödem olgularının tanısı ve tedavi yaklaşımları farklı olduğundan hereditör anjiyoödem, akkiz anjiyoödem, RAAS blokerlerine bağlı anjiyoödem ve idiyopatik anjiyoödem sırayla ele alınacaktır.

Hereditör Anjiyoödem

Hastalık ilk olarak 1876 yılında tanımlanmasına rağmen, genel olarak 1/50.000-1/150.000 gibi seyrek sıklıkta görülmesi nedeni ile çoğu kez birçok hekim tarafından kolay ta-

nınamamaktadır. Genellikle belirtileri çocukluk çağında başlayan, kadınlarda daha ağır seyrebilen hastalığın en tipik özelliği, tekrarlayan ödem şikayetlerine ürtiker ve kaşıntının eşlik etmemesi, buna karşılık nadiren eritematöz döküntünün saptanabilmesi ve ailede benzer atakları olan kişilerin bulunmasıdır^[2,3].

Vücudun herhangi bir bölgesinde tekrarlayan, bazen ağrılı olabilen subkütan veya submukozal ödem atakları, en çok deri, üst solunum yolları, orofarenks, gastrointestinal traktus gibi visseral bölgelerde ortaya çıkar. Genellikle herediter anjiyoödemli hastaların %50'si hayatlarında bir kez larenks ödemi geçirmiştir ve tanı konamamış herediter anjiyoödemli olguların 1/3'ünde ise abdominal cerrahi öyküsü mevcuttur^[3]. Kolik tarzında karın ağrısı atakları genelde bir-iki gün sürer. Bulantı kusma eşlik edebilirse de, ateş genellikle olmaz. Atakları çoğu kez cerrahi travma, anestezi, emosyonel stres, menstrüasyon, oral kontraseptif kullanımı veya bir infeksiyon tetikler. Hastaların fizik muayenesinde defans, rebound, asit bulunabilir. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz bulunmaz^[2]. Hastalığın ayırıcı tanısında başta ataklar halinde karın ağrısının bulunması, ailede benzer atakları olan kişilerin olması nedeni ile ülkemizde de oldukça sık görülen Ailevi Akdeniz ateşi akla gelmelidir.

C1 INH enzimi, kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonunu, kallikrein aracılığıyla yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşumunu ve Faktör XII'nin aktivasyonunu inhibe eden, geni 11. kromozomda yer alan serin proteaz grubu bir enzimdir. C1 INH genindeki mutasyonlar, C1 INH enziminin eksik sentezlenmesine veya fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Sonuç olarak, bradikininin başta olmak üzere vazoaktif peptidler salgılanarak, mukozal ve submukozal dokularda ödeme yol açarlar. Genel olarak heterozigot, otozomal dominant seyreden herediter anjiyoödemli olguların %85'i, Tip 1 herediter anjiyoödem denilen, genin tekrarlayan dizilerindeki duplikasyon veya delesyon şeklindeki mutasyonlar sonucu enzimin sentez bozukluğu ile karakterize formunu oluşturur. Bu olgularda C1 INH düzeyi ve C4 düzeyi düşük bulunur. Olguların %15'i ise gendeki nokta mutasyonlar nedeni ile enzimin fonksiyon bozukluğuyla karşımıza çıkar; bu olgularda ise C4 düşük, C1

INH düzeyi normal, ancak C1 INH fonksiyonu bozulmuştur. Her iki tip herediter anjiyoödemde de C2 düzeyi sadece atak sırasında düşük saptanırken, C4 düzeyi hem atakta hem de semptomsuz dönemlerde düşük bulunur^[2,3].

Son yıllarda tanımlanan östrojene bağımlı herediter anjiyoödem (Tip 3 HAÖ) ise daha seyrek olmakla birlikte nesiller boyunca bir ailenin yalnız kadın fertlerinde ortaya çıkan, C1 INH enziminden bağımsız, ancak kesin olarak bilinmeyen başka mekanizmaların sorumlu olduğu bir başka anjiyoödem nedenidir. Daha çok gebelik dönemlerinde veya uzun süre oral kontraseptif kullananlarda görülür^[2].

Herediter anjiyoödem'li hastalarda atakların tedavisi tablonun şiddetine göre yapılmalıdır. Sadece hafif-orta derecede ekstremitelerde veya gövde şişliği olan hastalarda gözlem dışında bir tedavi gerekmez. Larenks ödemi olan hastalarda atak tedavisinde hava yolu açıklığının sağlanması, C1 INH ekstresinin verilmesi (500 U, gerekirse doz tekrarı) gerekmektedir^[4]. Ekstrenin bulunmadığı hallerde taze donmuş plazma uygulanmalıdır. Atak tedavisinde adrenalın, antihistaminik ve kortikosteroidlerin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bazı yayınlarda atak sırasında taze donmuş plazma verilen hastalarda plazma içinde C1 INH yanı sıra bradikininin substratlarının da bulunması nedeni ile atağın kötüleşmesinin mümkün olduğu belirtilse de, bu durum son derece nadirdir^[5].

Atak sırasında verilecek plazma ürünleri ile infeksiyonların bulaşmasının mümkün olduğu ve anafilaktoid reaksiyonlar bildirildiği için günümüzde saflaştırılmış plazma ürünleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yurt dışında saflaştırılmış olarak insandan veya rekombinant teknoloji ile tavşandan elde edilen C1 INH konsantreleri özellikle akut atakların tedavisinde denemekte ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir^[5,6].

Faz III çalışmaları tamamlanmış olan kallikrein inhibitörü Ecallantide ile bradikininin Tip 2 reseptör antagonisti Icatibant herediter anjiyoödem akut tedavisinde kullanılabilir yeni tedavi ajanlarıdır^[5,6].

Profilaktik tedavide ise danazol (10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/g), stanozolol (0.5-2 mg/gün, maksimum 6 mg/gün) gibi anabolizan steroidler kullanılmaktadır. Bu preparat ile karaciğerde fonksiyon gösteren C1 INH

sentezi indüklenerek, C4 düzeyi düzelir. Ancak ilacın kolestaz, hepatik nekroz, lipid metabolizmasında bozulma, kilo artışı, amenore, hirsutizm gibi yan etkileri mevcuttur. Bu ajanların etkileri 48 saatte ortaya çıktığı ve parenteral formları bulunmadığı için akut atakta etkili olmamaktadır. Ayrıca gebelerde ve çocuklarda kullanımı yan etkileri nedeni ile önerilmemektedir. Bu ilaçları uzun dönem kullanan hastalarda hepatik adenom ve karinom bildirilmiştir^[5]. Ayrıca profilaktik tedavide ϵ -aminokaproik asit (8-12 g/gün), traneksamik asit (1-3 g/gün) gibi plazmini inhibe eden antifibrinolitik ajanlar önerilmektedir. Bu ajanların da etkileri 48 saatte ortaya çıktığı için akut tedavide yararlı olmamaktadır.

Profilaksiste saflaştırılmış insan C1 INH ekstraherinin uzun yarı ömürleri nedeniyle ile ev ortamında haftada bir-iki kez 500 U dozunda kullanılması denenmektedir^[3-7]. Bu ürünler ayrıca, çocuklar ve gebeler için de daha güvenli alternatif tedaviler olarak değerlendirilmektedir^[4,5].

Akkiz Anjiyoödem

Başlıca lenfoproliferatif hastalıklar gibi çeşitli maligniteler ve bazı otoimmün hastalıkların seyriinde ortaya çıkan sekonder C1 INH eksikliği durumudur. Herediter anjiyoödemden farklı olarak aile öyküsü yoktur ve hastalar genellikle ileri yaşadadır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak çeşitli otoantikolar başta C1q olmak üzere klasik kompleman kaskadında görevli kompleman moleküllerini tüketmekte, sonuç olarak C1 INH seviyesi ve fonksiyonu azalmaktadır^[2]. Tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmakla birlikte, akut atak tedavisinde taze donmuş plazma veya temin edilebildiği takdirde C1 inhibitör konsantresi uygulanmalıdır.

RAAS Blokerlerine Bağlı Anjiyoödem

ACE (diğer adları karboksipeptidaz, kininaz 2) anjiyotensin II oluşumu ve bradikinin yıkımı olmak üzere iki tepkimede proteolitik enzim rolü oynamaktadır. Beklendiği üzere hastalara ACE inhibitörleri uygulandığında plazma bradikinin düzeyleri artmakta ve bradikininin biyolojik etkileri görülmektedir. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem %0.1-%0.7 sıklıkta bildirilmektedir. Anjiyotensin II Tip 1 reseptör blokerleri (AT-1 blokerleri) ise daha seyrek olmakla birlikte, hastalarda bradikinin artışına bağlı anjiyoödem neden olabilmektedir^[8]. Bu du-

rum AT-1 blokerlerinin ACE dışında olası başka bir mekanizmayla bradikinin düzeylerini arttırması ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

ACE inhibitörleri ve AT-1 blokerleri, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, diyabetik nefropati gibi durumlarda etkinliği gösterilmiş önemli ilaçlardır^[9]. ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem geçirmiş hastalarda, eski inanın aksine AT-1 blokerleri kar-zarar oranı göz önünde tutularak, dikkatle verilmelidir. Bu ilaçlar özellikle belirtilen durumlarda hayati önem taşıdığı için hastanın acil durumlarda uygulayabileceği ek tedaviler hazır bulundurularak dikkatle kullanılabilir^[10].

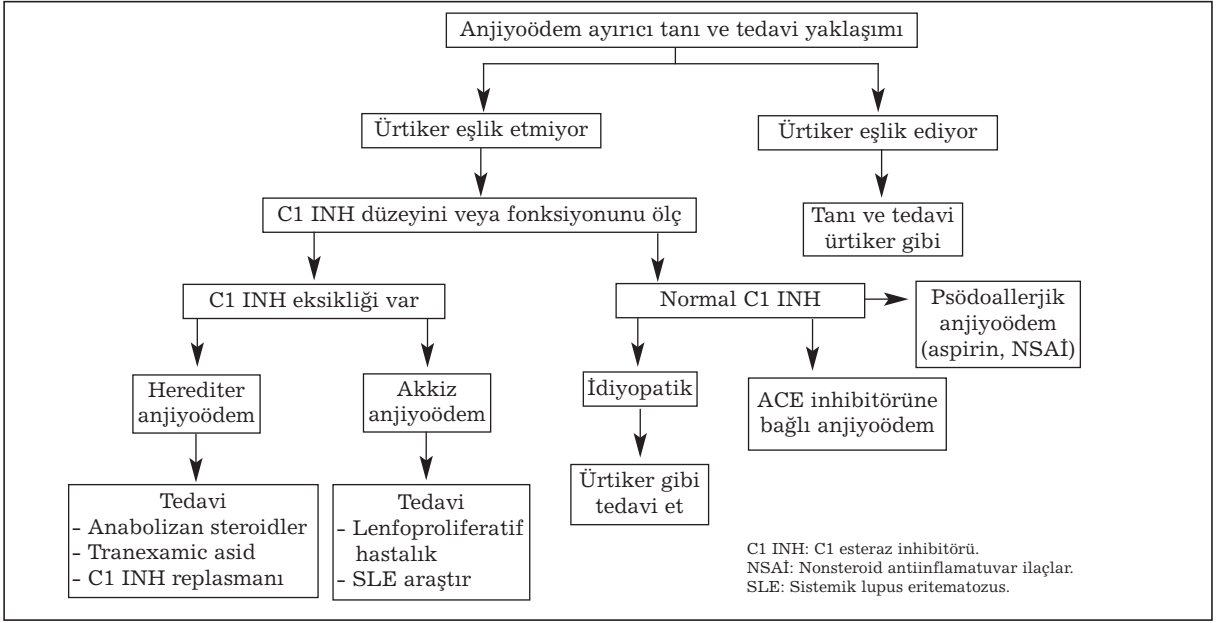
Tedavide özellikle sorumlu ilacın kesilmesi, altta yatan hastalık göz önünde tutularak alternatif tedavinin sağlanması ve atak durumunda ise başlıca hava yolunun açık tutulması önemlidir. Antihistaminik tedavi etkisizdir. Ancak birçok acil olguda hekim durumun allerjik bir anjiyoödem olup olmadığını ayıramadığı için adrenalın, antihistaminik ve kortikosteroid tedavi uygulamaktadır. Bu tedavilerin kesin yararı gösterilmemiştir. Ancak yeni geliştirilen Icatibant ve Ecallantide'in etkinliği üzerinde durulmaktadır^[2].

Psödoallerjik Anjiyoödem

Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sırasında görülebilen, allerjik olmayan bir diğer anjiyoödem sebebidir. Kesin mekanizma bilinmemekle beraber, bu ilaçların siklooksijenaz yolunu inhibe etmeleri ve böylece artmış sisteinil-lökotrienlerin yapımı reaksiyondan sorumlu tutulmaktadır^[2]. Tanıda şüpheli ilaçla provokasyon testi en güvenilir yöntem olup, hastanın söz konusu ilaçtan kaçınması tek ve mutlak tedavi yöntemidir.

İdiyopatik Anjiyoödem

Tüm anjiyoödem nedenleri gözden geçirildikten sonra, aile öyküsü olmayan, C1 INH düzey ve fonksiyonları normal saptanan, etyolojide etkili olabilecek herhangi bir ilaç kullanmayan hastalarda düşünülmelidir. Daha çok kadınlarda ve özellikle oral kontraseptif kullananlarda görülen idiyopatik anjiyoödem hastalarında tedavi, kronik ürtikerli hastalarda olduğu gibi atak sıklığına ve şiddetine göre dozları düzenlenen antihistaminikler ve kortikosteroidler ile yapılmaktadır^[2,3].



Şekil 3. Anjiyoödem ayırıcı tanısı ve tedavi yaklaşımı.

SONUÇ

Anjiyoödemle gelen hastalarda detaylı alınan anamnez ile hastalığın seyri, ACE inhibitörleri, AT-1 blokerleri, nonsteroid anti-inflatuvar ilaçlar gibi çeşitli ilaçlarla ilişkileri araştırılmalı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ürtiker eşlik ediyorsa, hastaya sadece ürtiker görülen hastalarda olduğu gibi yaklaşılmalıdır. Laboratuvar tetkiklerinde C1 INH seviyesi düşük saptanırsa ya da fonksiyonu düşük ölçülürse, aile öyküsü mevcut olduğunda hereditör anjiyoödem tanısıyla tedavi düzenlenmelidir. Aile öyküsü olmadığı durumlarda ise C1 INH seviyesini düşürecek ya da fonksiyonunu bozacak otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere çeşitli maligniteler araştırılmalı ve altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Tüm tanılar gözden geçirildikten sonra belli bir sebep bulunamayan hastalar idiyopatik anjiyoödem olarak kabul edilmeli, yine tedavi yaklaşımları ürtikerde olduğu gibi düzenlenmelidir (Şekil 3).

KAYNAKLAR

1. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:170-5.
2. Bas M, Adams V, Suvorova T ve ark. Nonallergic angioedema: Role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-56.
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE ve ark. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:51-122.
4. Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G ve ark. Hereditary angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941-7.
5. Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema: Disease Outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:272-80.
6. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Delilieri DL. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Molecular Immunology* 2007;44:3858-61.
7. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904-8.
8. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
9. Nickenig G, Östergren J, Struijker-Boudier H. Clinical evidence for cardiovascular benefits of angiotensin receptor blockers. *JRAAS* 2006;7(Suppl 1):1-7.
10. Hellebrand MC, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M. Angioedema due to ACE inhibitors and AT (1) receptor antagonists. *Hautarzt* 2005;57:808-10.