

ANJIOÖDEM

Angioedema

Ayşe ERTEKİN (0000-0002-9947-9917)

ÖZET

Anjioödem (AÖ) genellikle subkutan dokuda belirginleşen, ayrıca solunum ve gastrointestinal sistem submukozal tabakasında geçici, lokalize ödem ile karakterize bir hastalıktır. AÖ, vücudun herhangi bir yerinde görülse de en çok ekstremiteler, yüz, genital organlar, hava yolları ve gastrointestinal sistemde görülür. AÖ tanısı hızlı bir ön değerlendirme, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Alerjik AÖ ürtiker ile ilişkilidir. Akut atakta morbidite ve olası mortaliteyi azaltmak için hastaya en erken zamanda müdahale edilmelidir. Non-alerjik AÖ akut tedavisinde C1inhibitör preparatları tercih edilir.

Anahtar Sözcükler: *Anjioödem; C1 inhibitör; Ürtiker*

ABSTRACT

Angioedema (AO) is a disorder which is usually seen in the subcutaneous tissue characterized by edema, which is temporarily localized in the submucosal layer in the respiratory and gastrointestinal system. Angioedema occurs most often in the extremities, the face, the genital organs, the airways and the gastrointestinal tract, although it is seen anywhere in the body. The diagnosis of angioedema is made by a quick preliminary evaluation, detailed history and physical examination. Allergic AO is associated with urticaria. The patient should be intervened at the earliest time to reduce morbidity and possible mortality in an acute attack. C1-inhibitor preparations are preferred in the acute treatment of non-allergy AO.

Keywords: *Angioedema; C1 inhibitor; Urticaria*

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Acil
Tıp A.D., Afyonkarahisar

Ayşe ERTEKİN, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Ayşe ERTEKİN
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Acil
Tıp A.D., Afyonkarahisar
Tel: 02724444234
e-mail:
doktorayse6@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 01.10.2018

Kabul tarihi/Accepted: 14.02.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.466129

Bozok Tıp Derg 2019;9(1):160-65
Bozok Med J 2019;9(1):160-65

GİRİŞ

Anjioödem (AÖ) çoğunlukla derinin dermis tabakasında belirginleşen, ayrıca solunum ve gastrointestinal sistemin submukozal tabakasında geçici, lokalize ödem ile karakterize bir durumdur. AÖ sıklıkla dil, dudak, yüz ve larinkste görülmeyle birlikte, alt ve üst ekstremiteler, genital ve visseral organlarda da gelişebilir (1,2). AÖ ilk kez 1876 yılında Dr. John Laws Milton tarafından 'Dev Ürtiker' başlığı altında isimlendirilmiştir (3).

ANJİOÖDEM'İN EPİDEMİYOLOJİSİ

Literatürde AÖ epidemiyolojisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hastalar acil servise ilk AÖ atağı veya tekrarlayan AÖ klinik tablosu ile başvururlar. Kadınlarda AÖ görülme sıklığı erkeklerden daha fazla olup en sık etkilenen yaş grubu 40-50 yaş arası bireylerdir (4). Herediter AÖ (HAÖ) her iki cinsten görülme sıklığı eşit olup hastalığın prevalansı 1/10.000-150.000 arasında değişmektedir (2,5).

ANJİOÖDEMİN FORMLARI

AÖ'ün çeşitli formları ve farklı doku lokalizasyonları, altta yatan genetik mutasyon, alerjik reaksiyon ve non-alerjik reaksiyon varlığını göstermektedir (6). AÖ alerjik (mast hücre veya IgE aracılı) veya non-alerjik (bradikinin aracılı) olarak sınıflandırılır (2).

A. Alerjik Anjioödem

Gıdalar, böcek sokması, ilaçlar IgE aracılı alerji nedenleridir (7). Semptomlar hızlı gelişir ve genellikle kaşıntılı ürtiker AÖ'e eşlik eder (8). AÖ ve ürtikerin primer efektör hücresi mast hücresinden histamin salgınır (9). Histamin 1 (H1) ve histamin 2 (H2) reseptörleri AÖ'e neden olur (1).

B. Non-alerjik Anjioödem

Non-alerjik AÖ; 1. HAÖ, 2. Edinsel AÖ (EAÖ), 3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ilişkili AÖ (ACEİ ilişkili AÖ), 4. Psödoalerjik AÖ, 5. İdiopatik AÖ olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Herediter Anjioödem

C1 inhibitör (C1-INH) fonksiyon kaybı veya eksikliği ile ortaya çıkan, potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen, %75 oranında aile öyküsü bulunan otozomal dominant

geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlemlenmiştir (3).

Ödem, C1-INH adı verilen bir proteinin eksikliği veya yetmezliği nedeniyle plazmanın postkapiller venüllerden derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu oluşur (3). C1-INH, C1r ve C1s'i inhibe ederek C4 ve C2 oluşumunu engeller (10). Böylece klasik kompleman yolu aktivasyonu engellenir (11). C1-INH ile prekallikreinin kallikreine dönüşümünün bloke edilmesinin, HAÖ patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (10).

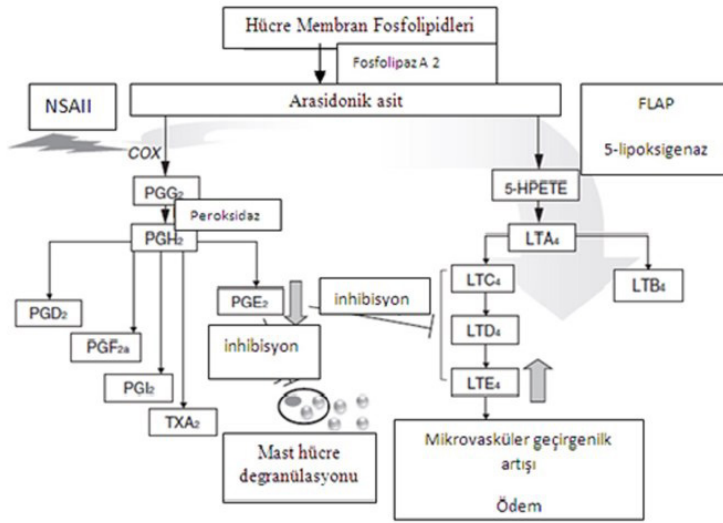
HAÖ üç alt tipi mevcuttur. HAÖ Tip I, HAÖ hastalarının %80-85'ini oluşturur. C1-INH'nin sentez edilememesine veya sentez edilen proteinin sekrete edilememesine neden olan bir tek gen defekti bulunur. HAÖ Tip II'de C1-INH sekrete edilebilir ama işlev görmez (3). HAÖ Tip III'de C1-INH düzeyi, fonksiyonu ve C4 düzeyi normaldir. Östrojen bağımlı olduğu düşünülmekte olup kadınlarda görülür (2).

2. Edinsel Anjioödem

EAÖ nadir olarak görülür. Genetik defekte bağlı olmadan, C1q'a karşı otoantikör gelişmesi sonucu C1-INH eksikliği ile karakterize AÖ formudur (2). HAÖ'den farklı olarak C1q düzeyleri düşüktür (4). İki alt tipi mevcuttur. Her iki alt tipde de C1-INH üretimi normaldir (1). EAÖ Tip I ve Tip II'de C1q seviyesinde azalma görülür ve 95 kd C1-INH varlığına bağlı olarak EAÖ'ün tiplendirmesi yapılır (4), (Tablo 1).

Tablo 1. Anjioödem formlarının tanımlanmasında kullanılan laboratuvar testi (4).

	C1-INH	C1 fonksiyonu	C4	C1q	95kd C1-INH
HAÖ Tip 1	↓	↓	↓	Normal	Hayır
HAÖ Tip 2	Normal / ↑	↓	↓	Normal	Hayır
EAÖ Tip 1	↓	↓	↓	↓	Hayır
EAÖ Tip 2	↓	↓	↓	↓	Evet



Şekil 1. NSAII'ların arasidonik asit metabolizmasına etkileri. COX: siklooksijenaz; PG: prostaglandin; TX: tromboksan; LT: lökotrien; 5HPETE: 5 hidroperoksionikosatetraenoik asit; FLAP: beş lipoksinaz aktive edici faktör (9).

3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü İlişkili Anjioödem

ACEİ ilişkili AÖ, doza bağlı olmadan ilk kullanımında başlayabileceği gibi, ACEİ kullanımı sırasında aylar veya yıllar sonrada gelişebilir (4,6).

4. Psödoalerjik Anjioödem

IgE aracılı olmayan akut alerjik reaksiyon ile kendini belli eder. Psödoalerjik AÖ en sık olarak Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAII), kontrast ajanlar ve opioidlere bağlı olarak gelişir (2). NSAII'lar, arasidonik asit substratı olan prostaglandin (PG) sentezini sağlayan siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile PGE 2 azalır (6) (Şekil 1).

5. İdiopatik Anjioödem

Olguların büyük bir kısmında etyolojik bir faktör bulunamamaktadır. Diğer AÖ nedenleri dışlandıktan sonra 6-12 aylık periyotta üç veya daha fazla AÖ atak gelişimi ile idiyopatik AÖ tanısı konulabilir (1).

ANJIOÖDEM'İN ETİYOLOJİSİ

İlaçlar sıklıkla AÖ nedenidir. Penisilin ve diğer antibiyotikler en sık suçlanan ilaçlar arasındadır. NSAII özellikle aspirin kullanımına bağlı vaka sayısı giderek azalmaktadır. Enfeksiyonlar da AÖ'e sebep olabilirler (12).

KLİNİK

AÖ etyolojisinde birçok faktör rol oynamasına rağmen AÖ değişik formlarının klinik başlangıçları birbirine benzerlik sergiler (6). AÖ şişlikleri dermiste, subkutan veya submukozal dokuda ürtikeryal lezyonlara göre daha derinde görülür (13). AÖ sıklıkla dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde kendini gösterdiği gibi ekstremitelerde, genital, visseral organlarda da görülebilir (1).

Ödem sınırları belirsiz olup genellikle deri renksizdir, nadir olarak eritamatoz olabilir. AÖ, gode bırakmaz ve genellikle asimetriktir. Ürtiker kaşıntılı, kabarmış eritemli papüller lezyon ile karakterize olup AÖ'deki şişlik kaşıntılı değildir (13). Sıklıkla klinik tablo gece başlar ve sabah fark edilir (12). AÖ çok hızlı ilerleyebilir ve ağız, dil, larenkste olan şişlik solunum yolu obstrüksiyonuna neden olarak hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilir (14). Gastrointestinal sistem etkilenirse şiddetli bulantı, kusma ve karın ağrısı eşlik edebilir (15,16). Alerjik AÖ, alerjene maruziyet sonrası genellikle ürtikerin eşlik ettiği nadir olarak ise asfiksinin geliştiği klinikle kendini belli eder. Ataklar 24-48 saatte geriler (17).

Aile hikayesi olması, larenks ödemi veya kolik tarzında karın ağrısı olması HAÖ düşündürür. Emosyonel veya

fiziksel travma HAÖ ataklarını tetikleyebilir. Ataklar 48-72 saat sürer ve epizotları inatçı periyot takip edebilmektedir. HAÖ'de tekrarlayan ürtikeryal lezyonlar görülmez (9). Ataklar genellikle çocukluk döneminde başlayıp ergenlikte daha da sıklaşır, yetişkin döneminde atak sıklığı artarak ömür boyu devam eder. Ödem 12-36 saatte belirginleşir, daha sonraki 2-3 gün içinde geriler (10). Dudak, dil, orafarens ve periorbital alanlardaki yüz şişliği yaklaşık %80 oranında görülür (3,18).

Edinsel AÖ'e ürtiker eşlik etmez. Lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda C1-INH'e karşı otoantikorlar gelişebilir. Bunun sonucunda AÖ gelişebilir (4). EAÖ hastalarında ilk atak dördüncü dekattan sonra görülür. EAÖ'li hastalarda ödem genellikle yüzde, özellikle de dil ve uvulada kendini gösterir (19).

ACEİ ilişkili AÖ sıklıkla yüz, ağız mukozası, dil, dudak, farinks ve larinks gibi baş ve boyun bölgesinde görülür (4,6).

NSAİİ ilişkili AÖ'de akut alerjik AÖ'e benzer olarak genellikle dakikalar ve saatler içinde kutanöz ve mukozal ödem gelişir (6).

İdiopatik AÖ, Ataklara bazen ürtiker eşlik edebilir. Şişlik 48 saate kadar uzayabilir (17).

TANI

Hastanın tıbbi öyküsünde mutlaka ailesel ve daha önce benzer atak olup olmadığı, mevcut ilaçları, alerjene ve fiziksel uyarana maruz kalma öyküsü, atak zamanı sorgulanmalıdır (2). AÖ tanısı hızlı bir ön değerlendirme, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile konulur (12). Nadir vakalarda, hipovolemik şoka bağlı hipotansiyon, taşikardi ve solunum yollarındaki ödeme bağlı stidor ve ses değişikliğinin eşlik ettiği solunum yetmezliği gelişebilir. Dudak, dil, yumuşak damak ve posterior farinks ödemi saptanabilir. Histamin bağımlı AÖ'de kaşıntılı eritamatoz ürtikeryal lezyonlar görülür (8).

Laboratuvar tetkiki, olarak tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimyasal tetkiklerin yanında, bazı otoantikorlar ve enfeksiyonlara yönelik serolojik testler ayırıcı tanı açısından yapılabilir (20).

Rutin laboratuvar testleri HAÖ'de normaldir ve alerji testleri negatiftir. C4 düzeyi HAÖ'lü vakalarda hem ataklar sırasında hem de ataklar arasında düşük olur. C1 ve C3 düzeyleri ise normaldir. Bu nedenle C4 HAÖ tanısında iyi bir tarama testidir. Tip I HAÖ'de C1-INH düzeyi düşük ve C1-INH fonksiyonu azalmıştır. Tip II HAÖ'de C1-INH düzeyi normal, C1-INH fonksiyonu azalmıştır. Tip III HAÖ'de C1-INH düzey ve fonksiyonu normaldir ve bir kısmında FXII mutasyonu bulunur (3). Abdominal HAÖ tanısında bilgisayarlı tomografi, barsak duvarında kalınlaşma ve asiti gösterir (21). EAÖ'in her iki alt tipinde C1-INH üretimi normaldir (1) ve C1q düzeyleri düşüktür (4).

TEDAVİ

Hastalara tetikleyici faktörler, bu faktörlerden uzak durma, tedavi ve prognoz açısından bilgi verilmelidir. Genellikle antipruritik losyonlar ve tetikleyen ajanlardan uzak durmaları yeterli olabilir, ancak pek çok hastada sistemik ilaçların kullanımı dahil ek müdahaleler gerekebilir. Akut AÖ atağında klinik tablo tamamen düzeline kadar hava yolu güvenliği sağlanmalıdır (9). Akut atakta morbiditeyi ve olabilecek mortaliteyi azaltmak için hastaya en erken zamanda müdahale edilmelidir (22). AÖ olan hastaların ilk değerlendirme ve tedavi sürecinde; antihistaminiklerin, kortikosteroidlerin ve epinefrinin alerjik AÖ'de kullanımı önerilmektedir, ancak ACEİ ilişkili AÖ dâhil olmak üzere non-allerjik AÖ tedavisinde bu müdahalenin etkili olmadığı bildirilmektedir (2).

HAÖ tedavisinde korunma, akut atakların tedavisi, uzun süreli ve kısa süreli profilaksi esastır. HAÖ akut tedavisinde eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak için hastalara taze donmuş plazma uygulanır. Birçok HAÖ'li vakada, ataklarda, 45 dakika içinde sıklıkla düzelmeye sağlanır (3). Klinik düzeline kadar bu uygulama 2-4 saatte bir tekrarlanabilir (22). Ülkemizde akut atak tedavisinde taze donmuş plazma ve rekombinant C1 INH preparatı olan Cetor® 1000 IU olarak kullanılmaktadır (23). C1 INH preparatının oda ısısında, yavaş infüzyon (1ml/dakika) olacak şekilde verilmesi gerekir. 500-2000 IU C1 INH preparatının intravenöz verilmesinden sonra ataklar 30-60 dakika içinde düzelmeye başlar. Yarılanma süresi 36-48 saattir (3).

Bir diğer C1-INH preparatı Berinert® akut atak tedavisinde kullanılmaktadır (20). 20 IU/kg Berinert® koruyucu ve yararlı doz olarak kabul edilmektedir (22). Rekombinant C1-INH preparatı olan Rhucin® akut ataklarda 100 IU/kg kullanılması önerilmektedir. Etkisi 30-60 dakikada başlar ve çoğu atak 4 saat içinde sonlanır (24).

Kallikreini inhibe eden yeni bir peptid Ecalantide (DX-88)'dir. DX-88 subkutan uygulanma avantajına sahip olup 30 mg dozunda uygulanır. Etkisi 149 dakikada başlar (3). Kinin yolağı inhibitörlerinden olan icatibant (Firazy®) bradikinin iki reseptörünün güçlü ve spesifik inhibitörüdür. HAÖ ve ACEİ AÖ tedavisinde kullanımı mevcuttur (2). Uygulama sonrası semptomlarda klinik olarak anlamlı düzelme 76 dakikada meydana gelir (25). Uzun süreli profilakside üç grup ilaç kullanımdadır. Bunlar anaboliksteroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörleridir. HAÖ'de androjenler ile uzun süreli profilaksi atak sayısını azaltılabilir (26,27). Danazol C1-INH mRNA seviyesini artırır. 500 mg gibi yüksek dozlarda 5-10 gün süreyle kullanıldığında cerrahi ve dental işlem öncesi profilaksi sağlayabilir (28). Yakın zaman içinde, C1 inhibitörü olan Cinryze®'in, HAÖ profilaksisinde kullanılmasına onay verilmiştir. Bu durumda 1000 IU C1 inhibitörün her üç veya dört günde bir uygulanması önerilmektedir (3). HAÖ ataklarını tetiklediği bilinen cerrahi girişimden 1-6 saat öncesinde 10-20 U/kg veya 1000 U C1-INH uygulanması önerilmektedir (29,30). Epsilon aminokaproik asit ve traneksamikasit gibi antifibrinolitik ajanların HAÖ akut atak sayısını düşürdüğü gösterilmiştir (2). İdiyopatik AÖ olan hastalarda uzun süreli antihistaminik verilebilir. Düzelme olmayan vakalarda ek olarak düşük dozda steroid tedavisinin bir süre kullanımı yararlı olabilir (4). EAÖ Tıp I tedavisinde taze donmuş plazma veya C1-INH'nin replasmanı gerekir. Bu durumda aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitiklerin faydası olur. Androjenlerin EAÖ Tıp I'de faydası mevcuttur. İmmunosupresif tedavinin, EAÖ tip II' de antikor yapımını engelleyerek etkili olduğu gösterilmiştir (12).

ACEİ ilişkili AÖ tedavisinde acil tedavi uygulamalarında ilk sırada, antihistaminikler (H1 ve H2 blokörler), kortikosteroidler ve daha az olarak epinefrin

kullanılmaktadır (2). Bradikininin B2 reseptör antagonisti olan icatibant, ACEİ'nin antihipertansif etkilerinin azaltır ve ACEİ ilişkili AÖ de kullanılabilir (3).

Sonuç olarak AÖ hastaları acil serviste çok sık karşılaşılsa da hastaların klinikleri hızla kötüleşip ölümcül seyredebilir. Hastaların eş zamanlı değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Özellikle acil servis hekimlerinin, AÖ hastalarının anamnez, öz ve soy geçmişiyle ilgili bilgileri derinleştirmesi hastalığın sınıflandırılmasını ve böylece en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract.*2012;14(11):1-21.
2. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.*2013;45(5):789-796.
3. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Gökmen NM. Hereditör anjiyödem. *Asthma Allergy Immunol.* 2010;8:125-138.
4. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):373-388.
5. Wade J, Barkley TW. Hereditary Angioedema: An emergency nursing perspective. *J Emerg Nurs.* 2015; 41(5):391-395.
6. Inomata N.Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int.* 2012;61(4):545-557.
7. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, Şavk E, Taşkapın O, Utaş S. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50:82-98
8. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr.A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014;21(4):469-484.
9. Vatanserver S, Başkan EB. Ürtiker ve Anjiyödem. In Sarıcaoğlu H, Başkan EB, eds. *Dermatoloji. 1st ed.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012. p.261-276.
10. Moellman JJ, Bernstein JA. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an emergency medicine perspective. *J Emerg Med.* 2012;43(2):391-400.
11. Gakhal MS, Marcotte GV. Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol.* 2015;22(1):83-90.
12. Aydemir HE, Gürkan A. Eritem ve Ürtiker. In Aydemir HE, eds. *Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. 10th ed.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2008. p.149-156.
13. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, Bethune C. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(1):10-17.
14. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremenese P. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema

in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014; 9(1):85-92.

15. Satkiene D, Kavoliuniene A, Petrauskiene I, Sirvyte R. Tongue angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor (diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Medicina (Kaunas).* 2003;39(6):570-573.

16. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE: Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope.* 2001;111(10):1729-1731.

17. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med.* 2012;5(1):39.

18. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274.

19. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):14.

20. Kılıç G, Güler N. Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem. *Çocuk Dergisi.* 2009;9(2):68-75.

21. Riguzzi C, Losonczy L, Teismann N, Herring AA, Nagdev A. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2014;15(7):816-818.

22. Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review (CME). *Transfusion.* 2014;54(11):2989-2996.

23. Özçeker D, Tamay Z, Çitak A, Bulut M, Güler N. Çocuklarda Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Hereditör Anjioödem. *Haseki Tıp Bülteni.* 2015;53:98-100.

24. Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: a current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1):41-46.

25. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1497-1503.

26. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):626-628.

27. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629-637.

28. Maves KK, Weiler JM. Tonsillectomy in a patient with hereditary angioedema after prophylaxis with C1 inhibitor concentrate. *Ann Allergy.* 1994;73(5):435-438.

29. Crook D, Sidhu M, Seed M, O'Donnell M, Stevenson JC. Lipoprotein Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis.* 1992;92(1):41-47.

30. Szeplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4):864-869.