

Angioedema por déficit de C1-inhibidor

Teresa Caballero Molina, Margarita López-Trascasa*,
Gemma García Sánchez, M.^a Concepción López Serrano

*Servicio de Alergia y *Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz.
Madrid*

Introducción

La deficiencia de C1-inhibidor funcionalmente activo puede ser hereditaria o adquirida. La forma hereditaria es el defecto genético más frecuente del sistema del complemento. La ausencia o mal funcionamiento del C1-inhibidor se traduce en la presencia de ataques de angioedema.

El C1-inhibidor fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1843 en sus conferencias clínicas. En 1882 Quincke documentó su presencia en dos generaciones de la misma familia¹. Posteriormente, Osler definió su carácter hereditario en 1888². En 1917 se identificó la forma de herencia³ y la enfermedad fue definida bioquímicamente en 1963⁴, como una ausencia del inhibidor sérico del primer componente del complemento.

Definición

Episodios de angioedema (hinchazón subcutáneo o mucoso) debidos a la activación incontrolada de la vía clásica del complemento, con la generación de péptidos vasoactivos liberados de los componentes del complemento y/o del sistema cinina⁵.

Clasificación

Angioedema hereditario (AEH): se transmite de forma autosómica dominante. Existen dos variantes fenotípicas reconocidas por Rosen⁶. El tipo I consiste

en una disminución o ausencia de C1-inhibidor y son un 85% de los casos. El tipo II consiste en una síntesis cuantitativamente normal o aumentada de una proteína disfuncionante, que no puede inhibir a la C1 esterasa y afecta al 15% de pacientes con AEH. En ambos se produce un descenso de C4 y C2.

Angioedema adquirido (AEA): fue descrito en 1969⁷ y se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones de C1 inhibidor y de los componentes C1, C1q, C2 y C4 con niveles normales de los componentes terminales C3-C9, ausencia de evidencia de herencia, e instauración de síntomas en la edad media. Hay dos tipos: en el tipo I la mayoría de los pacientes tiene asociada una enfermedad maligna de la línea celular B; en el tipo II, existen autoanticuerpos frente a C1-inhibidor que interfieren con su actividad funcional⁸. La producción de C1 inhibidor es normal o levemente aumentada. En muchos pacientes con el tipo I, la paraproteinemía o componente M se comporta realmente como un auto-anticuerpo anti-C1-inhibidor, por lo que algunos autores como Cicardi sugieren que la distinción entre tipo I y II podría ser artificial⁹.

Epidemiología

Aunque se desconoce la prevalencia exacta, según estimaciones recientes la forma hereditaria afecta a 1/10000-50000 habitantes¹⁰. No se producen diferencias en cuanto a sexo, raza y distribución geográfica⁵. La forma adquirida es mucho menos frecuente, habiendo menos de 200 casos publicados en la literatura internacional.

Se trata de una enfermedad rara, esto es, que afecta a menos de 5/10000 habitantes dentro de la Unión Europea¹¹. Esto va a implicar muchas peculiaridades en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Patogenia

El C1-inhibidor es una glicoproteína de 478 aminoácidos^{12, 13}. Estructuralmente consta de una única cadena polipeptídica. Está altamente glicosilada (al menos un 26% de glicosilación) y posee características ácidas (pI~2.7-2.8)^{14, 15}. El peso molecular de los péptidos es 52,869 kDa, aumentando con los carbohidratos a 71,1 kDa^{12, 16}. Su peso molecular aparente en SDS-PAGE es de 104-105 kDa y puede ser debido a la glicosilación¹⁵. Forma parte de una familia de inhibidores de proteasas séricas, las serpinas (Serpín: **Ser**in **P**rotease **I**nhibitor), que incluye también la anti-trombina III y el inhibidor de alfa-1-proteasa. La mayoría de las serpinas, como el C1-inhibidor, son inhibidores de proteasas, pero poseen además otras funciones. La función principal del C1-inhibidor es actuar como inhibidor de la C1-esterasa y es también la principal proteína reguladora del sistema de contacto, inhibiendo el factor XII activado (FXIIa), la calicreína y el factor XI activado (FXIa)¹⁷⁻²⁰.

Es sintetizada fundamentalmente en los hepatocitos *in vivo*²¹, pero en cultivos celulares se produce también en monocitos, fibroblastos, células endoteliales de

vena umbilical humana y condrocitos, entre otros¹⁴. Es el único inhibidor de C1r y C1s²². El C1-inhibidor ejerce su función inhibidora formando complejos estables equimolares con las proteasas diana²²⁻²⁴. Es capaz de disociar el complejo C1q-C1r2-C1s2 asociándose a C1s e impidiendo que continúe la activación.

El C1-inhibidor es una de las proteínas clásicas de reacción aguda. El IFN- α , el IFN- β y el IFN- γ producen un efecto positivo sobre la síntesis de C1-inhibidor en monocitos y fibroblastos humanos²⁵⁻²⁷. Sin embargo, la administración subcutánea de IFN- γ recombinante no produjo ningún cambio en los niveles plasmáticos de C1-inhibidor en voluntarios sanos y en pacientes con angioedema hereditario²⁸.

El angioedema se cree es debido a una disregulación de los sistemas del complemento y de contacto²⁹. Los mecanismos precisos fisiopatológicos desencadenantes de los ataques son ampliamente desconocidos. Se cree que la bradiquinina es un importante mediador en la formación del edema y C2-cinina, un péptido derivado de C2 por C1s y plasmina, podría contribuir²⁹. Últimamente, se ha demostrado que la bradiquina intravascular es la causa del aumento de permeabilidad vascular³⁰.

Los pacientes con la forma adquirida sintetizan C1-inhibidor normal. En la forma I catabolizan el C1-inhibidor de forma acelerada³¹. Este aumento de catabolismo parece ser debido a una activación exagerada de C1 por proteínas anormales (globulinas o inmunocomplejos), que producen un aumento de la unión C1-C1 inhibidor y depleción de ambos. Se han demostrado también anticuerpos antiidiotipo que reaccionarían con el componente M. Estos inmunocomplejos idiotipo-antiidiotipo fijarían C1q⁸. En la forma II los autoanticuerpos anti-C1 inhibidor están dirigidos frente al centro de unión a C1s, bloqueando su actividad. Se han demostrado autoanticuerpos tipo IgG, IgA e IgM³². En estos pacientes el C1-inhibidor purificado tiene un peso molecular más bajo, 96 KD (normal 104 KD), porque el C1 inhibidor cuya zona de unión está ocupada por el autoanticuerpo es más vulnerable al C1s activado³³. Los niveles antigénicos de C1-inhibidor pueden ser mayores que la actividad funcional³³.

Bases moleculares del defecto del gen del inhibidor de C1

El gen está localizado en el cromosoma 11, en la región 11q11-q13.1¹², está formado por ocho exones y siete zonas intrónicas y el cDNA completo tiene un tamaño de 17159 pares de bases^{12, 34, 35}. Se distingue por la presencia en los intrones de frecuentes repeticiones Alu (una familia de secuencias repetitivas cortas interpuestas a lo largo del genoma y que frecuentemente están implicadas en recombinaciones desiguales)³⁵. El DNA que codifica la secuencia del centro reactivo se encuentra en el exón 8¹⁵.

La deficiencia de C1-inhibidor se transmite de forma autosómica dominante y los individuos que la padecen son heterocigotos¹⁴. El hecho de que los heterocigotos tengan unos niveles de C1-inhibidor <50% parece deberse no sólo a un defecto en la síntesis, sino también a un exceso de catabolismo de esta molécula en pacientes con AEH tipo I³⁶. Se ha descrito un paciente homocigoto para esta deficiencia en una familia italiana con un alto grado de consanguinidad^{37, 38}.

Las mutaciones son diferentes en los dos tipos de AEH y en ambos son heterogéneas³⁹.

Las mutaciones se encuentran distribuidas en todos los exones. Sólo algunas mutaciones se han encontrado más de una vez. Dependiendo del defecto en el DNA el C1-inhibidor es no transcrito, no traducido o no secretado⁴⁰.

Los pacientes con AEH tipo II suelen tener mutaciones puntuales que producen sustituciones de aminoácidos⁴¹, mientras que los pacientes con AEH tipo I a menudo presentan grandes deleciones o reordenamientos⁴². Una mutación en el residuo P1 del centro reactivo (el aminoácido 444 es Arg en la molécula de C1-inhibidor) produce AEH tipo II. Se producen proteínas disfuncionales en las que la Arg es sustituida por otro aminoácido (His, Cys, Leu o Ser)¹⁴. La importancia de la Arg-444 para la integridad funcional del C1-inhibidor se ha confirmado por mutagénesis dirigida en modelos de C1-inhibidor recombinante⁴³.

Hasta ahora se han descrito cerca de 100 mutaciones diferentes en pacientes no relacionados^{44, 45}. La mayoría de las mutaciones son diferentes y están distribuidas por los 8 exones y las *splice junctions*⁴⁶. Grandes reordenamientos, incluyendo deleciones parciales y menos frecuentemente duplicaciones parciales, son responsables del 20% de alteraciones del C1-inhibidor y se cree que son debidas a recombinaciones desiguales entre repeticiones Alu dentro de los intrones⁴⁷⁻⁴⁹.

Se ha descrito una alta incidencia de mutaciones de novo que produce al menos el 25% de los casos de angioedema hereditario^{44, 50}. No se sabe la razón de este alto número de mutaciones de novo; inicialmente fueron relacionados con la alta frecuencia de secuencias repetidas Alu que inducen cierta inestabilidad y favorecen la existencia de deleciones e inserciones^{35, 48}. El estudio posterior de un número mayor de familias indica que las deleciones/duplicaciones parciales mediadas por secuencias Alu representan sólo el 20% si se comparan con el total de micro-deleciones/duplicaciones o mutaciones puntuales⁴⁷⁻⁴⁹. Se ha propuesto la existencia en el gen del C1-inhibidor de varios puntos calientes mutacionales que darían lugar a mutaciones más frecuentes: sustituciones sencillas de nucleótidos en el CpG dinucleótido al final del exón 3 y en el exón 6; duplicación del codón ATG; cambios en el dinucleótido CpG de la zona reactiva (mutación tipo II) con cambio de Arg por Cys en la posición 444 y el cambio de Arg por Leucina en la posición 444 por diferentes mecanismos mutacionales⁵⁰.

Los estudios genéticos sirven para un estudio molecular y un mejor conocimiento de la enfermedad, para la tipificación de nuevas mutaciones que pudieran aparecer y para tratar de establecer si existe o no una correlación genotipo/fenotipo. Esto se va a ver dificultado por el alto número de mutaciones encontradas. Por otro lado la disponibilidad de material genético de estos pacientes puede ser de gran utilidad en la tipificación de otros genes que pudieran estar implicados en la severidad de la enfermedad.

En la Unidad de Inmunología del Hospital "La Paz" y en colaboración con el Servicio de Alergia se está realizando un estudio de las alteraciones genéticas del angioedema hereditario en España. Se han recogido datos clínicos y material genético de unas 90 familias, de las que 8 son del tipo II. Para poder llevar a cabo este estudio están colaborando la mayoría de los servicios de Alergia del país.

Clínica

Los pacientes con angioedema hereditario a menudo refieren un pródromos consistente en prurito leve, engrosamiento cutáneo o rash tipo eritema marginado que puede resolverse o constituir un ataque completo⁵.

El hinchazón es generalmente episódico, recurrente y no doloroso, y no se asocia a urticaria o prurito. Son autolimitados y duran 12-72 horas. Se diferencian de procesos infecciosos o inflamatorios por la ausencia de calor y eritema. Alcanzan su máxima intensidad en 12-36 horas y se resuelven en un tiempo similar.

Se pueden iniciar en cualquier momento de la vida. En la forma hereditaria habitualmente comienzan en la infancia (50% antes de los 10 años), aunque el diagnóstico suele ser posterior (en la mitad con más de 30 años). La pubertad suele marcar el inicio de síntomas más severos. Existen pacientes en que el primer episodio se produce en la 7ª década de la vida. El curso de la enfermedad no se relaciona con la edad de presentación. En la forma adquirida la edad de presentación suele ser después de la 4ª década de la vida^{51,52}.

La expresión clínica o fenotipo de esta enfermedad es muy variable, incluso en miembros de la misma familia que comparten la misma alteración genética³². La gravedad y frecuencia de la clínica no se correlaciona con los niveles de C1-inhibidor.

Pueden afectar al tejido subcutáneo (cara, extremidades, genitales, nalgas), a los órganos abdominales (estómago, intestino, vejiga) o las vías respiratorias superiores (laringe)⁵³. Las crisis que afectan a las extremidades son las más frecuentes.

Los ataques abdominales de angioedema hereditario comienzan generalmente con dolor cólico que progresa a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (con obstrucción parcial del tracto gastrointestinal). A veces, tras resolución del ataque, bastante líquido del edema pasa de la pared intestinal a la luz intestinal, produciendo diarrea leve⁵⁴. Se puede acompañar de hipotensión ortostática y deshidratación, probablemente de forma secundaria al descenso de ingesta de líquidos así como al secuestro de líquido en la pared intestinal. En las radiografías con contraste pueden observarse signos de edema de mucosa en la fase aguda⁵⁵. En la ecografía abdominal puede detectarse ascitis y edema de la pared intestinal⁵⁶. Frecuentemente se plantea en urgencias la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con un abdomen agudo, que se caracteriza por fiebre, leucocitosis, elevación VSG, signos de irritación peritoneal y ausencia de ruidos intestinales. Si embargo, una leucocitosis llamativa no excluye el diagnóstico de angioedema, ya que puede deberse a hemoconcentración⁵⁷. Muchos pacientes sufren laparotomías exploradoras innecesarias o incluso apendicectomías. A veces la forma abdominal es la única manifestación de la enfermedad, lo que puede dificultar el diagnóstico⁵⁸.

La obstrucción de las vías aéreas grandes fue la mayor complicación fatal antes de que se introdujera el tratamiento específico, con mortalidad de hasta un 30% debido a asfixia⁵⁹. Se ha descrito algún caso en que el primer ataque fue mortal⁶⁰.

Factores precipitantes o desencadenantes: el estrés emocional o la ansiedad pueden desencadenar los ataques hasta en un 43% y los traumatismos hasta en un 54%⁵³. Los factores hormonales como los estrógenos, el embarazo y la pubertad pueden afectar a la actividad de la enfermedad. Generalmente empeoran con la

menstruación y con la toma de anticonceptivos que contengan estrógenos. El segundo y tercer trimestre del embarazo atenúan generalmente la intensidad de la enfermedad, aunque a veces puede empeorar, y el parto no suele desencadenar angioedema⁸.

La forma adquirida tiene los mismos síntomas que la forma hereditaria, únicamente se diferencia porque el inicio de la clínica se produce en la edad media.

La expresión clínica de esta enfermedad puede cambiar con la edad. En pacientes mayores se puede producir coagulación intravascular diseminada o fracaso multiorgánico⁶¹. Esto podría ser debido a cambios en la biosíntesis de antitrombina III o del inhibidor de la vía del factor tisular.

Perricone et al. observaron que los ovarios poliquísticos (*PCO syndrome*) o los ovarios multifoliculares ocurren con frecuencia demasiado elevada en mujeres con angioedema hereditario⁶². Posteriormente comprobaron que el perfil del complemento dentro del líquido folicular estaba alterado, con disminución de la actividad de la vía clásica y niveles indetectables de C1-inhibidor funcional⁶³. Los ovarios se normalizaron en aquellas pacientes que realizaron tratamiento con andrógenos atenuados, por lo que sugieren un posible papel del complemento en la función ovárica⁶³.

Se ha observado una alta frecuencia de enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inmunorreguladoras en pacientes con AEH, posiblemente en relación con la activación del complemento o una deficiencia del mismo²⁹. Brickman et al encontraron enfermedades inmunorreguladoras en 19 de 157 pacientes con AEH, siendo la más frecuente la glomerulonefritis (5/19). En 8 casos eran enfermedades autoinmunes⁶⁴. Estos mismos autores estudiaron la inmunidad en pacientes con AEH que no habían desarrollado enfermedades inmunorreguladoras y encontraron un aumento significativo de los linfocitos circulantes con aumento de células T helper y de las células T totales y aumento del ratio entre células T helper y supresoras⁶⁵. En algunos pacientes hubo un descenso de la IgG total y en un 62% se detectaron inmunocomplejos circulantes en alguna ocasión⁶⁵. A pesar de estas alteraciones de los linfocitos B y T, no se evidenció alteraciones de la función inmune *in vivo*, determinado por los niveles de anticuerpos y el test cutáneo de hipersensibilidad retardada⁶⁵. Muhlemann et al. encontraron una prevalencia elevada de anticuerpos anti tiroglobulina y anti microsomaes tiroideos en pacientes con angioedema hereditario⁶⁶. Los niveles bajos de C4 son responsables de la alta frecuencia de lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis y vasculitis en pacientes con angioedema hereditario. Todas estas enfermedades son frecuentes en personas homocigotas para la deficiencia primaria de C4.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en una historia clínica característica y se establece sobre todo por la existencia de episodios repetidos de angioedema. En ciertos casos la presentación de la enfermedad con afectación exclusiva abdominal, junto al escaso conocimiento de la enfermedad hacen que esta deficiencia esté infradiagnosticada.

El despistaje de la enfermedad se realiza mediante la determinación de C4. Los

niveles de complemento (C4 bajo: por debajo del 50% de los valores normales y C3 normal) pueden ser un primer indicador de la existencia de esta deficiencia. La confirmación viene dada por unos niveles antigénicos bajos de C1-inhibidor o por disminución de la actividad funcional de C1-inhibidor⁵⁷. Los niveles bajos de C4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades (crioglobulinemia).

Ante unos niveles bajos de C4 los pasos a seguir son:

1) Descartar deficiencia de inhibidor de C1: determinación de niveles y función de C1-inhibidor.

2) Descartar la presencia de crioglobulinas (a partir de la cuarta década de vida fundamentalmente).

3) Analizar si existe una deficiencia congénita de C4.

Niveles bajos de C4, conjuntamente con niveles bajos de inhibidor de C1 nos indicarían la existencia de un *angioedema hereditario tipo I*.

Niveles de C4 bajos pero niveles de C1 inhibidor normal o incluso altos con descenso de la funcionalidad del inhibidor indican la existencia de *angioedema hereditario tipo II*.

El C2 se encuentra también disminuido durante los ataques de angioedema, pero puede ser normal en las intercrisis.

La existencia de un angioedema hereditario se confirma por la existencia de historia familiar o, si fuera un caso esporádico (mutación espontánea), por el análisis genómico.

Por la clínica lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1q. El C1q es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, aunque existe algún caso de AEA con C1q normal⁵².

En los pacientes con la forma adquirida debe determinarse también la presencia o no de paraproteína en suero o la existencia de otro proceso linfoproliferativo y se debe analizar si existen autoanticuerpos anti-C1 inhibidor.

El angioedema adquirido es causado por el consumo del inhibidor de C1 ya sea por la presencia de anticuerpos anti-C1-inhibidor o por la formación de complejos de inmunoglobulina/anti-idiotipo asociados a procesos linfoproliferativos. En ambos casos hay activación de la vía clásica y disminución de C1q. El diagnóstico diferencial del angioedema adquirido y hereditario se establece mediante los niveles de C1q (tabla I).

La deficiencia genética no induce cambios en los niveles de C1q pero no hay que descartar que pueda existir un consumo de este componente por otras causas ajenas al angioedema y que produzcan una activación de la vía clásica (presencia de complejos inmunes, infecciones, autoanticuerpos, etc.). También puede ocurrir en estos pacientes que haya niveles disminuidos de C3 por activación de alguna de las vías del complemento.

Asimismo, se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de angioedema (tabla II). Recientemente, se ha descrito una forma hereditaria de angioedema en pacientes mujeres, con niveles normales de C1-inhibidor antigénico y funcional, que presenta la misma clínica que el AEH por déficit de C1-inhibidor, que empeora con el aumento de estrógenos endógenos (embarazo,...) o la administración de estrógenos exógenos (anticonceptivos,...) y que no responde al tratamiento con C1-inhibidor⁶⁷⁻⁶⁹.

TABLA I
Resumen de las alteraciones observadas en las deficiencias de inhibidor de C1

| | Hereditario Tipo I | Hereditario Tipo II | Adquirido Tipo I | Adquirido Tipo II |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| CH-50 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| C1q | normal | normal | ↓ | ↓ |
| C2 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| C4 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| C1 inh niveles | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ |
| C1 inh función | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| C1 inh biosíntesis | ↓ | anormal | normal | normal |
| Anticuerpos anti-inhibidor de C1 | - | - | - | + |

TABLA II
Diagnóstico diferencial del angioedema

- a) **Asociado a urticaria:**
- Urticaria crónica idiopática.
 - Mediado por IgE (alimentos, fármacos, insectos, ...)
 - Por inmunocomplejos circulantes (enfermedad del suero, LES, urticaria-vasculitis,...)
 - AINES, aditivos
 - Liberación inespecífica de histamina por mastocitos (contrastes iodados, opiáceos,...)
- b) **No asociado a urticaria:**
- AE local inducido por factores físicos (compresión, vibratorio,...)
 - Inducido por IECAS, antagonistas receptores angiotensina II, activador plasminógeno tisular recombinante.
 - AE inducido por estrógenos, antiestrógenos
 - AE facial y eosinofilia
 - Idiopático
 - Otros

Las mutaciones son específicas de cada familia y el estudio genético serviría para establecer un diagnóstico en aquellos casos en los que los datos de laboratorio (niveles de C4 y función de C1-INH) sean dudosos o al límite de la normalidad y en esos casos el establecer si presentan o no la mutación familiar conocida confirmarían o descartarían el diagnóstico.

Tratamiento

La discusión de los tratamientos disponibles se puede dividir en 3 grandes áreas: 1) tratamiento de los ataques agudos, 2) prevención a largo plazo de los ata-

ques agudos y 3) profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques.

Tratamiento de los ataques agudos

Los ataques de estos tipos de angioedema responden poco o nada al tratamiento habitual de los edemas de tipo alérgico con adrenalina, antihistamínicos o esteroides^{59, 70}.

La decisión de tratar o no un episodio agudo debe basarse en la localización y severidad de los mismos.

Los edemas de extremidades son generalmente no dolorosos y autolimitados y por lo tanto no requieren tratamiento. Únicamente si son muy frecuentes y severos y afectan a la actividad diaria del paciente se debería considerar el tratamiento profiláctico a largo plazo.

Sin embargo, el edema laríngeo puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado. El período de instauración puede ser variable, pero suele durar varias horas o días. Generalmente comienza como una sensación de irritación faríngea, seguida de disfonía y disfagia, antes de que el compromiso de la vía aérea sea aparente. A veces es necesaria la intubación, que debe ser realizada por un profesional experimentado. En ocasiones es necesario realizar una traqueotomía de urgencias. El estrés psicológico de un posible ataque fatal de angioedema ha hecho que algunos pacientes lleven traqueotomía permanente⁷⁰.

En los ataques agudos abdominales se debe aliviar el dolor en primer lugar. Muchas veces se requiere el uso de narcóticos, con la posibilidad de adicción a los mismos y de enmascarar aún más un abdomen agudo. Se pueden producir fenómenos de tercer espacio por la extravasación de líquidos durante el ataque abdominal, lo que puede traducirse en malestar importante e hipotensión. Por ello es importante la administración de líquidos intravenosos. Cada episodio de dolor abdominal debe evaluarse individualmente, con especial atención a aquellos en que el dolor tenga características diferentes o aquellos que asocian fiebre, leucocitosis y aumento de VSG.

El tratamiento de elección en las crisis es la administración de concentrado de C1-inhibidor parcialmente purificado de pool de plasma humano. En 1973 se describió por primera vez el uso en dos pacientes⁷¹. Los episodios ceden en 30-60 minutos, los niveles de C1-inhibidor alcanzan cifras máximas en 15 minutos y los niveles de C4 aumentan a las 12 horas^{72, 73}. Los episodios de mucosas responden antes que los de localización en extremidades. En EEUU se han realizado dos ensayos clínicos doble ciego placebo controlados, en los que se ha comprobado su eficacia y seguridad⁷⁴; sin embargo, su uso no ha sido autorizado por la FDA. Actualmente en España disponemos de Berinert® (Behring, Marburg, Germany), importado a través de Medicamentos Extranjeros. Son viales de 10 ml con 500 U de C1-inhibidor (1 Unidad corresponde a la actividad de C1-inhibidor que está presente en 1 ml de plasma humano normal). Se administran 1000-2000 U intravenosas. Su duración de acción es 4-5 días.

La respuesta de los pacientes con AEA y autoanticuerpos anti-C1-inhibidor a la

infusión intravenosa de C1-inhibidor es muy variable. Esto es probablemente debido a diferente afinidad de los autoanticuerpos por el C1-inhibidor y consecuentemente una diferente tasa de consumo de C1-inhibidor³². El riesgo de transmisión de enfermedades sigue preocupando, aunque la selección de donantes junto a los procedimientos de inactivación vírica han disminuido la tasa de transmisión de hepatitis C del 51% al 4%³². No se ha descrito ningún caso de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana³². Recientemente, se ha encontrado que el virus de la hepatitis G, raramente asociado con enfermedad hepática, puede transmitirse con concentrados de C1-inhibidor sometidos a procesos de inactivación vírica⁷⁵. Por esta razón estos autores proponen que la infusión de concentrados se limite a ataques severos.

Ante situaciones de emergencia, en lugares donde no se disponga de C1-inhibidor, puede utilizarse plasma fresco congelado que contiene C1 inhibidor. Sin embargo, su uso está discutido porque aporta también C2 y C4, el sustrato, pudiendo empeorar el angioedema. Además es una posible fuente de infecciones virales⁵.

Profilaxis a largo plazo

En los últimos años se ha producido un descenso en el número de muertes por esta enfermedad debido a un mayor reconocimiento por parte del médico y a la disponibilidad de tratamientos preventivos a largo plazo. Se usan fundamentalmente dos tipos de fármacos: antifibrinolíticos y andrógenos atenuados. Se debe perseguir la mejoría clínica y no la normalización de las cifras de complemento. Está indicado cuando el paciente presenta más de un ataque mensual o un único episodio de edema de glotis.

Antifibrinolíticos

En 1972 Frank et al demostraron en un ensayo doble ciego controlado con placebo que el ácido ϵ -amino caproico (EACA) era eficaz en la prevención de ataques de angioedema⁷⁶. La dosis mínima eficaz fue 8-10 mg/día.

También se ha demostrado en un estudio doble ciego que un segundo antifibrinolítico, ácido tranexámico, un derivado cíclico del EACA, es eficaz en la profilaxis a largo plazo de los ataques de angioedema⁷⁷. No se producen cambios en los niveles de C2, C4 o C1-inhibidor.

Agostoni y cols. describieron que el ácido tranexámico fue eficaz solamente en 7 de 27 pacientes estudiados, al definir como eficaz una reducción mayor del 80% en la frecuencia de ataques⁷⁸.

El mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se cree que depende de su actividad antiplasmina, que produce una liberación disminuida de mediadores vasoactivos⁷⁹. Así, los ataques no progresarían. Algunos pacientes tratados satisfactoriamente con ácido tranexámico notarían los síntomas prodrómicos, pero los ataques no progresarían.

Se pueden producir efectos secundarios menores y otros potencialmente severos. Se han descrito algunos casos de necrosis muscular extensa y más frecuente-

TABLA III
Efectos secundarios de los antifibrinolíticos

Mialgias
 Mareo, hipotensión postural
 Náuseas, diarrea, dolor abdominal
 Dismenorrea
 Prurito
 Trombosis

mente elevaciones transitorias de creatín fosfoquinasa y aldolasa asociadas a dolor muscular, debilidad y astenia en pacientes que reciben EACA. Este problema es mucho menos frecuente con ácido tranexámico. Otros efectos secundarios pueden verse en la tabla III.

Produce un aumento del riesgo de trombosis por lo que debe suspenderse previo a intervenciones quirúrgicas.

En pacientes con la forma adquirida y que presenten algún otro factor de riesgo de trombosis podría asociarse un anticoagulante oral a dosis bajas como profílaxis de trombosis³².

Andrógenos atenuados

Actúan aumentando la síntesis hepática de C1-inhibidor. Esto es posible porque los pacientes disponen de un gen normal para C1-inhibidor y por lo tanto es factible aumentar los niveles de proteína mediante métodos que aumenten la transcripción y traslación génicas. Se utilizan estanozolol (1-4 mg/día) y danazol (50-300 mg/día). Tardan unos cinco días en actuar. Se debe buscar la dosis más baja que elimine los ataques. Se pueden utilizar pautas en días o ciclos alternos para reducir los efectos secundarios⁸⁰. Son el tratamiento de elección en pacientes con la forma hereditaria I o II, salvo que exista contraindicación (niños, embarazada). Aumentan los niveles de C4 y C1-inhibidor.

En 1960 Spaulding demostró la eficacia de la metil-testosterona en el tratamiento del angioedema hereditario en una familia⁸¹. El danazol y el estanozolol son dos andrógenos atenuados, 17- α -alquilados, habiéndose demostrado su eficacia en el tratamiento del angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor^{78, 82}.

Se han descrito diferentes efectos secundarios que pueden ser debidos a actividad hormonal residual (seborrea, acné, hirsutismo, ganancia de peso, profundización voz, disminución del tamaño del pecho, síntomas vasomotores, sangrado vaginal irregular, disminución de la libido), a la alquilación en posición 17 α (hepatotoxicidad, que varía desde signos de necrosis y colestasis a inducción de neoplasias hepatocelulares y vasculares) y a cambios en los niveles de lipoproteínas (con posible aumento de la aterogénesis)^{83, 84}. Sin embargo, los efectos secundarios descritos en pacientes con angioedema hereditario tratados a largo plazo son leves y menos frecuentes de lo esperado^{85, 86}. Se ha encontrado también una mayor frecuencia de hipertensión arterial⁸⁵. Recientemente se han descrito los 3

TABLA IV
Diferencias con respecto a efectos secundarios entre danazol y estanozolol⁹⁸

| | Estanozolol (n=31) | Danazol (n=36) |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Irregularidades menstruales | 18% | 50% |
| Aumento de peso | 17% | 28% |

primeros casos de adenomas hepáticos en pacientes con AEH tratados durante más de diez años con danazol⁸⁷ y un caso de hepatocarcinoma⁸⁸.

En el AEH los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% vs 28%)⁷⁸. Por ello los antifibrinolíticos se reservan para los niños en que están contraindicados los andrógenos atenuados⁷⁸. También se ha objetivado una eficacia algo mayor de estanozolol sobre danazol y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol frente a danazol (tabla IV)⁹⁸.

C1-inhibidor

En algunos pacientes con forma severa de enfermedad y que no responden a los tratamientos con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos puede realizarse tratamiento con C1-inhibidor intravenoso cada 4-5 días de forma continua⁸⁹.

Existe evidencia obtenida en estudios animales y en observaciones clínicas de que el C1-inhibidor puede ser también eficaz en otras enfermedades tales como sepsis, síndrome de labilidad capilar inducido por citoquinas, infarto agudo de miocardio entre otras. En estas enfermedades se produce una activación del sistema del complemento, del sistema de contacto y del sistema de la coagulación⁹⁰.

Profilaxis a corto plazo

Se debe realizar profilaxis en cualquier procedimiento médico o quirúrgico que conlleve anestesia local o general, siendo especialmente importantes las manipulaciones odontológicas. También en aquellos procedimientos diagnósticos, tales como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea, y en cualquier intervención quirúrgica mayor, especialmente aquellas que requieren intubación. En las intervenciones quirúrgicas es aconsejable siempre que sea posible utilizar técnicas anestésicas regionales para evitar el traumatismo que supone la intubación orofaríngea⁹¹.

Antes de cualquier procedimiento de riesgo, el paciente debería ser evaluado por su médico para asegurarse de que la actividad del angioedema está bajo control. Si el paciente está recibiendo tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, debe continuar con este tratamiento.

Se utilizan dos tipos de fármacos: andrógenos atenuados y C1-inhibidor. Si la profilaxis se puede iniciar 3-7 días antes del procedimiento, los andrógenos atenuados en dosis elevadas son generalmente utilizados²⁹. Agostoni y cols. utilizan danazol 600 mg/día o estanozolol 6 mg/día 6 días antes y 3 días después de procedimientos odontológicos con buenos resultados⁷⁸. Si no se dispone de tiempo suficiente para usar andrógenos se utiliza C1-inhibidor intravenoso 30-60 minutos antes. Si no se dispone de C1-inhibidor puede utilizarse plasma fresco congelado 24 horas antes e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.

Otras medidas terapéuticas

Se debe evitar los fármacos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs), que reducen el catabolismo de las cininas y pueden potenciar la severidad de los ataques⁹². Los antagonistas de receptores de angiotensina II y el alteplase (activador del plasminógeno tisular recombinante) podrían también estar contraindicados al haberse producido casos de angioedema^{93, 94}.

También se deben evitar los anticonceptivos que contengan estrógenos y la terapia sustitutiva con estrógenos. Como anticonceptivo pueden usarse progestágenos⁷⁸.

Los antiandrógenos podrían estar contraindicados, ya que se han descrito algunos casos desencadenados por la toma de acetato de ciproterona^{95, 96}.

Peculiaridades en el tratamiento de la forma adquirida

El tratamiento va dirigido al control de la enfermedad asociada si la hay y de los síntomas de angioedema. El control de la enfermedad subyacente se traduce generalmente en reducción de los síntomas de edema⁵².

El tratamiento del angioedema es igual que la forma hereditaria, aunque las dosis farmacológicas necesarias pueden ser mayores y la respuesta clínica menos previsible. En cuanto a la profilaxis a largo plazo existen variaciones importantes individuales, pero el ácido tranexámico es más eficaz que los andrógenos atenuados por lo que sería el tratamiento de elección⁵².

La administración de concentrado de C1-inhibidor en el tratamiento de los ataques agudos da también peores resultados que en la forma hereditaria³².

Donaldson y cols. tuvieron que realizar plasmaféresis seguida de tratamiento con ciclofosfamida en un paciente con autoanticuerpos y afectación muy severa, con buena evolución. No se detectó enfermedad subyacente⁹⁷.

Para prevenir complicaciones tromboticas en pacientes de riesgo, algunos autores asocian anticoagulantes orales a dosis bajas³².

Peculiaridades del tratamiento en el embarazo

Durante el embarazo se puede producir un descenso o un agravamiento de

la actividad del angioedema^{70,78}. El uso de andrógenos está contraindicado por la potencial virilización de un feto femenino⁹⁸. Sería aconsejable planificar los embarazos y suspender los andrógenos al menos un mes antes. En el tratamiento de los ataques agudos puede utilizarse C1-inhibidor intravenoso⁹⁹. Si la severidad de la clínica lo requiere puede utilizarse antifibrinolíticos como profilaxis a largo plazo. Generalmente no se requiere el tratamiento profiláctico en partos no complicados, pero el C1-inhibidor se ha utilizado de forma preventiva en cesáreas.

Nuevos tratamientos

Se están desarrollando nuevos fármacos: C1-inhibidor recombinante, bloqueantes de bradiquinina y bloqueantes de calicreína.

Al tratarse de una enfermedad rara, es muy complicado el desarrollo de nuevos fármacos, ya que los ensayos clínicos están dificultados por el bajo número de pacientes y la dispersión de su seguimiento y tratamiento. Ultimamente la Unión Europea ha desarrollado una normativa sobre Medicamentos Huérfanos y ha creado un Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) para facilitar el desarrollo de nuevos tratamientos¹¹. En mayo de 2001 el C1-inhibidor recombinante fue el primer fármaco que obtuvo la denominación de Medicamento Huérfano en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con déficit hereditario o adquirido de C1-inhibidor. Este fármaco es un producto transgénico, producido en conejos y se encuentra en fases iniciales de investigación.

La aptrotinina, un inhibidor de la calicreína, ha sido utilizada de forma exitosa en el tratamiento agudo de ataques de angioedema¹⁰⁰, pero al ser de origen animal tiene el riesgo de que se desarrollen anticuerpos y se produzcan reacciones alérgicas, a veces con resultado mortal^{78, 101}, por lo que no se utiliza actualmente en esta enfermedad.

Seguimiento

Se deben realizar controles analíticos anuales que incluyan enzimas hepáticas, niveles de CPK y aldolasa, niveles de C3, C4, C1-inhibidor y serología VHB, VHC y VIH. Algunos autores proponen que se monitorice la actividad funcional de C1-inhibidor como seguimiento de la eficacia del tratamiento (no en todas las formas).

Por el riesgo de adenomas y adenocarcinoma hepático en pacientes en tratamiento con andrógenos atenuados es aconsejable realizar una ecografía hepática basal y posteriormente un control semestral o anual.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda del proyecto FIS 00/216.

Bibliografía

1. QUINCKE H. Über akutes umschriebenes H-autodem. Monatshefte für Praktische Dermatologie. 1882; 1: 129-31.
2. OSLER W. Hereditary angioneurotic angioedema. Am J Med Sci 1888; 95: 362-7.
3. Crowder JR, Crowder TR. Five generations of angioneurotic edema. Arch Intern Med 1917; 20: 840-52.
4. DONALDSON VH, EVANS RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. Am J Med 1963; 31: 37-44.
5. CARREER FMJ. The C1 inhibitor Deficiency. A review. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 793-807.
6. ROSEN FS, CHARCHE P, PENSKY J, DONALDSON V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. Science 1965; 148: 957-8.
7. COSTANZI JJ, COLTMAN CA JR, DONALDSON VH. Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria. J Lab Clin Med 1969; 74: 902-10.
8. ORFAN NA, KOLSKI GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. Ann Allergy 1992; 69: 167-174.
9. CICARDI M, BERETTA A, COLOMBO M, GIOFFRÉ D, CUGNO M, AGOSTONI A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angioedema. Clin Exp Immunol 1996; 106: 475-80.
10. CICARDI M, AGOSTONI A. Hereditary angioedema (editorial). N Engl J Med. 1996; 334: 1666-7.
11. Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de Diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas (ES). L18. 22-01-2000.
12. BOCK SC, SKRIVER K, NIELSEN E, THOGERSEN HC, WIMAN B, DONALDSON VH, EDDY RL, MARRINAN J, RADZIEJEWSKA E, HUBER R, SHOWS TB, MAGNUSSEN S. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. Biochemistry 1986; 25: 4292-301.
13. DAVIS AE III. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Ann Rev. Immunol 1988; 6: 595-628.
14. SPÄTH PJ, WÜTHRICH B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (eds). The Complement System. Second revised edition. Berlin-Heilderberg, Springer-Verlag. 1998: 353-410.
15. DAVIS AE 3rd. C1- Inhibitor Gene and Hereditary Angioedema. In: Volanakis JE, Frank MM (eds.). The Human Complement System in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998; 455-80.
16. PERKINS SJ, SMITH KF, AMATAYAKUL S, et al. Two-domain structure of the native and reactive centre cleaved forms of C1-inhibitor of human complement by neutron scattering. J Mol Biol 1990; 214: 751-63.
17. RATNOFF O, LEPOW I. Some properties of an esterase derived from preparations of the first component of complement. J Exp Med 1957; 106: 327-43.
18. SCHAPIRA M, SCOTT CF COLMAN RW. Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. J Clin Invest 1982; 69: 462-468.
19. HARPEL PC, LEWIN MF, KAPLAN AP. Distribution of plasma kallikrein between C1 inactivator and α 2-macroglobulin in plasma utilizing a new assay for α 2-macroglobulin-kallikrein complexes. J Biol Chem 1985; 260: 4257-63.
20. AGOSTONI AD, LJJEN HR, PIXLEY RA, COLMAN RW SCHAPIRA M. Inactivation of factor XII active fragment in normal plasma. Predominant role of C1-inhibitor. J Clin Invest. 1984; 73: 1542-9.

21. JOHNSON AM, ALPER CA, ROSEN FS, CRAIG JM. C1-inhibitor: evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioneurotic edema. *Science* 1971; 173: 553-4.
22. SIM RB, REBOUL A, ARLOUD G, VILLIER CL, COLOMB MG. Interaction of 125I-labeled complement components C1r and C1s with protease inhibitor in plasma. *FEBS Lett* 1979; 97: 111-5.
23. HARPEL PC, COOPER NR. Studies on human plasma C1-inactivator-enzyme interaction. I. Mechanism of interaction with C1s, plasmin and trypsin. *J Clin Invest* 1975; 55: 593-604.
24. SIM R, ARLAUD GJ, COLOMB M. Kinetics of reaction of human C1-inhibitor with the human complement system proteases C1r and C1s . *Biochim Biophys Acta* 1980; 612: 433-49.
25. FALUS A, FEHRER KG, WALCZZ E, BROZIK M, FÜST G, HIDVEGI T, FEHER T, MERETÉY K. Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines. 1. Androgenes and γ -interferon stimulate the biosynthesis and gene expression of C1-inhibitor in human cell lines U937 and HepG2. *Mol Immunol* 1990a; 27: 191-5.
26. KATZ Y, STRUNK RC. Synthesis and regulation of C1-inhibitor in human skin fibroblasts. *J Immunol* 1989; 142: 2041-5.
27. KRAMER J, KATZ Y, ROSEN FS, DAVIS AE III, STRUNK RC. Synthesis of C1-inhibitor in fibroblasts from patients with type-I and type-II hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1991; 87: 1614-20.
28. GLUZZKO P, UNDAS A, AMENTA S, SZCZEKLIK A, SCHMAIER AH. Administration of gamma interferon in human subjects decreases plasminogen activation and fibrinolysis without influencing C1 inhibitor. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 232-40.
29. ZURAW BL. C1 inhibitor deficiency and autoimmunity. *Immunology Allergy Clinics North America* 1993; 13: 441-57.
30. SHOEMAKER LR, SCHURMAN SJ, DONALSON VH, DAVIS AE. Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 22-8.
31. MELAMED J, ALPER CA, CICARDI M, ROSEN FS. The metabolism of C1-inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 322-6.
32. CICARDI M, BERGAMASCHINI L, CUGNO M, BERETTA A, ZINGALE LC, COLOMBO M, AGOSTONI A. Pathogenetic and Clinical Aspects of C1-inhibitor Deficiency. *Immunobiol* 1998; 199: 366-376.
33. JACKSON J, SIM RB, WHALEY K, FEIGHERY C. Autoantibody facilitated cleavage of C1 inhibitor in autoimmune angioedema. *J Clin Invest* 1989; 83: 1794-9.
34. DAVIS AE III, WHITEHEAD AS, HARRISON RA, DAUPHINAIS A, BRUNS GA, CICARDI M, ROSEN FS. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 3161-5.
35. CARTER P, DUPONCHEL C, TOSI M, FOTHERGILL J. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with and unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem* 1991; 197: 301-8.
36. QUASTEL M, HARRISON R, CICARDI M, ALPER CA, ROSEN FS. Behaviour in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983; 71: 1041-6.
37. VERPY E, BIASOTTO M, MEO T, TOSI M. Efficient detection of point mutations on color-coded strands of target DNA. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1873-7.
38. LARocca E, AMOROSO S, BRAI M, DI LEONARDO S, ARICO M. Angioedema ereditario. Indagini genealogiche e considerazioni cliniche ze le due forme genetiche in una cesistica de 10 pazienti. *Giorn. It Dermatol. Venereol.* 1986; 121: 203-8.
39. ZURAW BL, HERSCHBACH J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 541-6.

40. CARUGATI A, PAPPALARDO E, ZINGALE LC, CICARDI M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001; 38:161-73.
41. DONALDSON VH, BISSLER JJ. C1-inhibitors and their genes: An update. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 330-3.
42. STOPPA-LYONNET D, TOSI M, LAURENT J, SOBEL A, LAGRUE G, MEO T. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *New Engl J Med* 1987; 317: 1-6.
43. ELDERING E, HULJBREGTS CCM, LUBBERS YTP, LONGSTAFF C, HACK CE. Characterization of recombinant C1-inhibitor P1-variants. *J Biol Chem* 1992; 207: 7013-20.
44. TOSI M. Structural and functional aspects of C1-inhibitor at the gene and protein level. *Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiol* 1998; 199: 358-65.
45. BOWEN B, HAWK JJ, SIBUNKA S, HOVICK S, WEILER JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin. Immunology* 2001;98:157-63.
46. VERPY E, BIASOTTO M, BRAI M, MISIANO G, MEO T, TOSI M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 308-19.
47. STOPPA-LYONNET D, DUPONCHEL C, MEO T, LAURENT J, CARTER PE, ARALA-CHAVES M, et al. Recombinational biases in the rearranged C1-inhibitor genes of hereditary angioedema patients. *Am J Hum Genet* 1991; 9: 1055-62.
48. STOPPA-LYONNET D, CARTER PE, MEO T, TOSI M. Cluster of intragenic Alu repeats predispose the human C1-INH locus to deleterious rearrangements. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1551-5.
49. ARIGA T, CARTER PE, DAVIS AE III. Recombinations between Alu repeat sequences that result in partial deletions within the C1-inhibitor gene. *Genomics* 1990; 8: 607-13.
50. PAPPALARDO E, CICARDI M, DUPONCHEL C, CARUGATI A, CHOQUET S, AGOSTONI A, TOSI M. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1-inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54.
51. SHEFFER AL, AUSTEN KF, ROSEN FS, FEARON DT. Acquired deficiency of the inhibitor of the first component of complement: report of five additional cases with commentary on the syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 640-6.
52. CICARDI M, BISIANI G, CUGNO M, SPÁTH P, AGOSTONI A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med* 1993; 95: 169-75.
53. FRANK MM, GEKFAND JA, ATKINSON JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Int Med* 1976; 84: 580-93.
54. FRANK MM. C1-esterase inhibitor: clinical clues to the pathophysiology of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 848-50.
55. PEARSON KD BUCHIGNANI JS, SKIMKIN PM, FRANK MM. Hereditary angioneurotic edema of the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 116: 256-61.
56. BURGHARDT W, WERNZE H. Ultrasonography for early diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 1987; 2: 165.
57. PORCEL-PÉREZ JM, LÓPEZ-TRASCASA M. Deficiencias del inhibidor de C1: angioedema hereditario y adquirido. *Rev Clin Esp* 1996, 196: 26-30.
58. TALAVERA A, LARRAONA JL, RAMOS JL, LÓPEZ T, MARAVER A, ARIAS J, BARRIOS A. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 471-4.
59. DONALDSON VH, ROSEN FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; 37: 1017-27.
60. BORK K, SIEDLECKI K, BOSCH S, SCHOPF RE, KREUZ W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 349-54.
61. KODAMA J, UCHIDA K, KUSHIRO H, MURAKAMI N, YUTANI C. Hereditary angioneurotic ede-

- ma and thromboembolic diseases: I: How symptoms of acute attacks change with aging. *Intern Med* 1998; 37: 440-3.
62. PERRICONE R, PASETTO N, DE CAROLIS C, VAQUERO E, NOCCIOLI G, PANERAI AE, FONTANA, L. Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 401-4.
 63. PERRICONE R, DE CAROLIS C, GIACOMELLO F, GIACOMELLI R, DE SANCTIS G, FONTANA L. Impaired human ovarian follicular fluid complement function in hereditary angioedema. *Scand J Immunol* 2000; 51: 105-8.
 64. BRICKMAN CM, TSOKOS GC, BALOW JE, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 749-757.
 65. BRICKMAN CM, TSOKOS GC, CHUSED TM, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. II. Serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 758-767.
 66. MUHLEMANN MF, MACRAE KD, SMITH AM, BECK P, HINE I, HEGDE U, MILFORD-WARD A, CARTER GD, WISE PH, CREAM JJ. Hereditary angioedema and thyroid autoimmunity. *J Clin Path* 1987; 40: 518-23.
 67. BORK K, BARNSTEDT S-E, KOCH P, TRAUPE H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.
 68. BINKLEY KE, DAVIS A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
 69. MARTIN L, DEGENNE D, TOUTAIN A, PONARD D, WAITIER H. Hereditary angioedema type III: An additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 747.
 70. FRANK MM, GELFAND JA, ATKINSON JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1966; 84: 580-93.
 71. BRACKERTZ D, KUEPPERS F. Possible therapy in hereditary angioneurotic edema (HAE). *Klin Wschr* 1973; 51: 620-2.
 72. AGOSTONI A, BERGAMASCHINI L, MARTIGNONI G, CICARDI M, MARASII B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; 44: 299-301.
 73. BORK K, BARNSTEDT SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161: 714-8.
 74. WAYTES AT, ROSEN FS, FRANK MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 20: 1630-4.
 75. DE FILIPPI F, CASTELLI R, CICARDI M, SOFFREDINI R, RUMI MG, SILINI E, MANNUCI PM, COLOMBO M. Transmission of hepatitis G virus in patients with angioedema treated with steam-inactivated plasma concentrates of C1-inhibitor. *Transfusion* 1998; 38: 307-11.
 76. FRANK MM, SERGENT JS, KANE MA, ALLING DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12.
 77. SHEFFER AL, AUSTEN KF, ROSEN FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452-4.
 78. AGOSTONI A, CICARDI M. Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients. *Medicine* 1992; 71: 206-215.
 79. CUGNO M, CICARDI M, AGOSTONI A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 870-6.
 80. SHEFFER AL, FEARON DT, AUSTEN KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 855-60.

81. SPAULDING WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; 53: 739-45.
82. GELFAND JA, SHERINS RJ, ALLING DW, FRANK MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8.
83. KAHN H, MANZARBEITIA C, THEISE N, SCHWARTZ M, MILLER C, THUNG SN. Danazol-induced hepatocellular adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1054-7.
84. HOOGERBRUGGE N, JANSEN H, BIRKENHÄGER JC. Danazol in the treatment of endometriosis and hereditary angioedema. *J Intern Med* 1995; 237: 603-5.
85. CICARDI M, CASTELLI R, ZINGALE LC. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 104-6.
86. ZURLO JJ, FRANK MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990; 54: 64-72.
87. BORK K, PITTON M, HARTEN P, KOCH P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999; 353: 1066-7.
88. CRAMPON D, BARNOUD R, DURAND M, PONARD D, JACQUOT C, SOTTO JJ, LETOUBLON C, ZARSKI JP. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998; 29: 1035-6.
89. BORK K, WITZKE G. Long term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 677-82.
90. CALIEZI C, WUILLEMIN WA, ZEERLEDER S, REDONDO M, EISELE B, HACK CE. C1-esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 91-112.
91. WALL RT, FRANK M, HAHN M. A review of 35 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology*. 1989; 71: 309-11.
92. AGOSTONI A, CICARDI M. Contraindications to the use of ACE inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med* 1991; 90: 278.
93. WARNER KK, VISCONTI JA, TSCHAMPPEL MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 526-8.
94. HILL MD, BARBER PA, TAKAHASHI J, DEMCHUK AM, FEASBY TE, BUCHAN AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000 May 2;162(9):1281-4
95. PICHLER WJ, LEHNER R, SPÄTH PJ. Recurrent angioedema associated with hypogonadism or anti-androgen therapy. *Ann Allergy* 1989; 63: 301-5.
96. Borradori L, Marie O, Rybojad M, Vexiau P, Morel V, Späth P. Hereditary angioedema in oral contraception. *Dermatologica* 1990; 181: 78-9.
97. DONALDSON VH, BERNSTEI DI, WAGNER CJ, MITCHELL BH, SCINTO J, BERNSTEIN IL. Angioneurotic edema with acquired C1-inhibitor deficiency and autoantibody to C1-inhibitor: response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 397-406.
98. CICARDI M, BERGAMASCHINI L, CUGNO M, HACK E, AGOSTONI G, AGOSTONI A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73.
99. CHAPATTE O, DE SWIET M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy; case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 938-42.
100. MARASINI B, CICARDI M, MARTIGNONI GC, AGOSTONI A. Treatment of hereditary angioedema. *Klin Wochenschr* 1978; 56: 819-23.
101. PZLOUD G, CHANBERLAIN J. Anaphylactic reaction to aprotinin (letter). *Lancet* 1976; 2: 48.