

Manejo práctico del déficit de C1 inhibidor

J. Pedraz, E. Daudén y A. García-Diez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

El déficit de C1 inhibidor es un raro síndrome caracterizado clínicamente por episodios recurrentes de tumefacción en el tejido celular subcutáneo o angioedema. Puede afectar a la piel, las vías respiratorias superiores y el abdomen. Se describen principalmente dos tipos: hereditario y adquirido. El angioedema puede afectar a prácticamente cualquier parte de la superficie cutánea, puede causar edema laríngeo mortal y cursar con características clínicas idénticas a una obstrucción del tracto gastrointestinal. Los ataques pueden ser desencadenados, de forma general por traumatismos, fármacos o infecciones. El diagnóstico se confirma mediante la presencia de C4 disminuido en suero y la ausencia o gran reducción del nivel o la función de C1 inhibidor. Los andrógenos atenuados, los agentes antifibrinolíticos y la infusión de concentrado de C1 inhibidor son los fármacos habitualmente utilizados en el manejo profiláctico y terapéutico de estos pacientes. El plasma fresco congelado es una opción a considerar en caso de profilaxis a corto plazo o ataque agudo. Es conveniente conocer este síndrome, ya que se trata de una enfermedad potencialmente mortal. El diagnóstico de este raro síndrome se basa en el reconocimiento de las características clínicas y en las alteraciones características de las pruebas de laboratorio. El tratamiento del ataque agudo se debe realizar lo más rápidamente posible. El tratamiento profiláctico está indicado en determinadas situaciones (manejo dental y cirugía oral).

Palabras clave: angioedema, déficit C1 inhibidor, andrógenos, antifibrinolíticos.

PRACTICAL MANAGEMENT OF C1 INHIBITOR DEFICIENCY

Abstract. C1 inhibitor deficiency is a rare syndrome clinically characterized by recurrent episodes of swelling of subcutaneous tissue or angioedema. It can involve the skin, upper respiratory airways and abdomen. There are two main types: hereditary and acquired. Angioedema can involve practically any part of the cutaneous surface, it can cause lethal laryngeal edema and can present as gastrointestinal obstruction. The attacks can be triggered, in general, by trauma, drugs or infections. Diagnosis is confirmed by decreased serum levels of C4 and absence or marked decrease of the level or function of C1 inhibitor. Commonly employed drugs for prophylaxis and treatment of these patients include anabolic steroids, antifibrinolytic agents, and infusion of C1 inhibitor concentrate. Fresh frozen plasma is an option to be considered for short term prophylaxis or treatment of the acute attack.

It is convenient to know this syndrome as it is a potentially life-threatening disease. Diagnosis of this rare syndrome is based on clinical features and characteristic alterations of laboratory tests. The acute attack should be treated as quickly as possible. Prophylactic therapy is indicated in certain circumstances (dental procedures, oral surgery).

Key words: angioedema, C1 inhibitor deficiency, androgens, antifibrinolytics.

Introducción

El déficit del inhibidor de la esterasa de la fracción de complemento C1 se caracteriza por la aparición de edema sub-

cutáneo y submucoso en cualquier parte de la superficie cutánea y del tracto respiratorio y/o gastrointestinal. La incidencia se estima entre 1/10.000 y 1/50.000 habitantes¹, sin diferencias de raza². Este síndrome se ha asociado en un 24% de los adultos y en un 14% de los pacientes de más de 10 años de edad con atopia, bien con antecedentes familiares o personales³. Existen principalmente dos tipos de déficit de C1 inhibidor (C1-inh): hereditario (autosómico dominante) y adquirido, cuyas principales características se recogen en la tabla 1. Bork et al⁴ describieron en el año 2000 un tercer tipo dentro del angioedema hereditario, con

Correspondencia:
Javier Pedraz Muñoz.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de La Princesa.
C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: javierpedraz@aedv.es

Aceptado el 15 de enero de 2007.

Tabla 1. Tipos de angioedema

*Entidad descrita recientemente por Bork et al⁴. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; C1-inh: C1 inhibidor.

características clínicas idénticas a los dos tipos descritos previamente, dependiente de estrógenos, sólo en mujeres y relacionado en la mayor parte de los casos con el embarazo o con terapias hormonales. Posiblemente se encuentre ligado al cromosoma X, ya que esta patología sólo se ha observado en mujeres.

El C1-inh es una enzima que se caracteriza por ser el principal regulador de los pasos de la activación temprana de la vía clásica del complemento y de la activación de kallicreína, de la plasmina en el sistema fibrinolítico, de la activación del factor XI en la cascada de la coagulación y del factor XIIa. En ausencia de C1-inh, la vía clásica del complemento puede ser activada de forma no apropiada o excesiva. El resultado es un aumento de la permeabilidad vascular y un edema masivo local incontrolado², causantes de la sintomatología propia de este síndrome. Los niveles de evidencia utilizados a lo largo de este artículo se encuentran recogidos en la tabla 2.

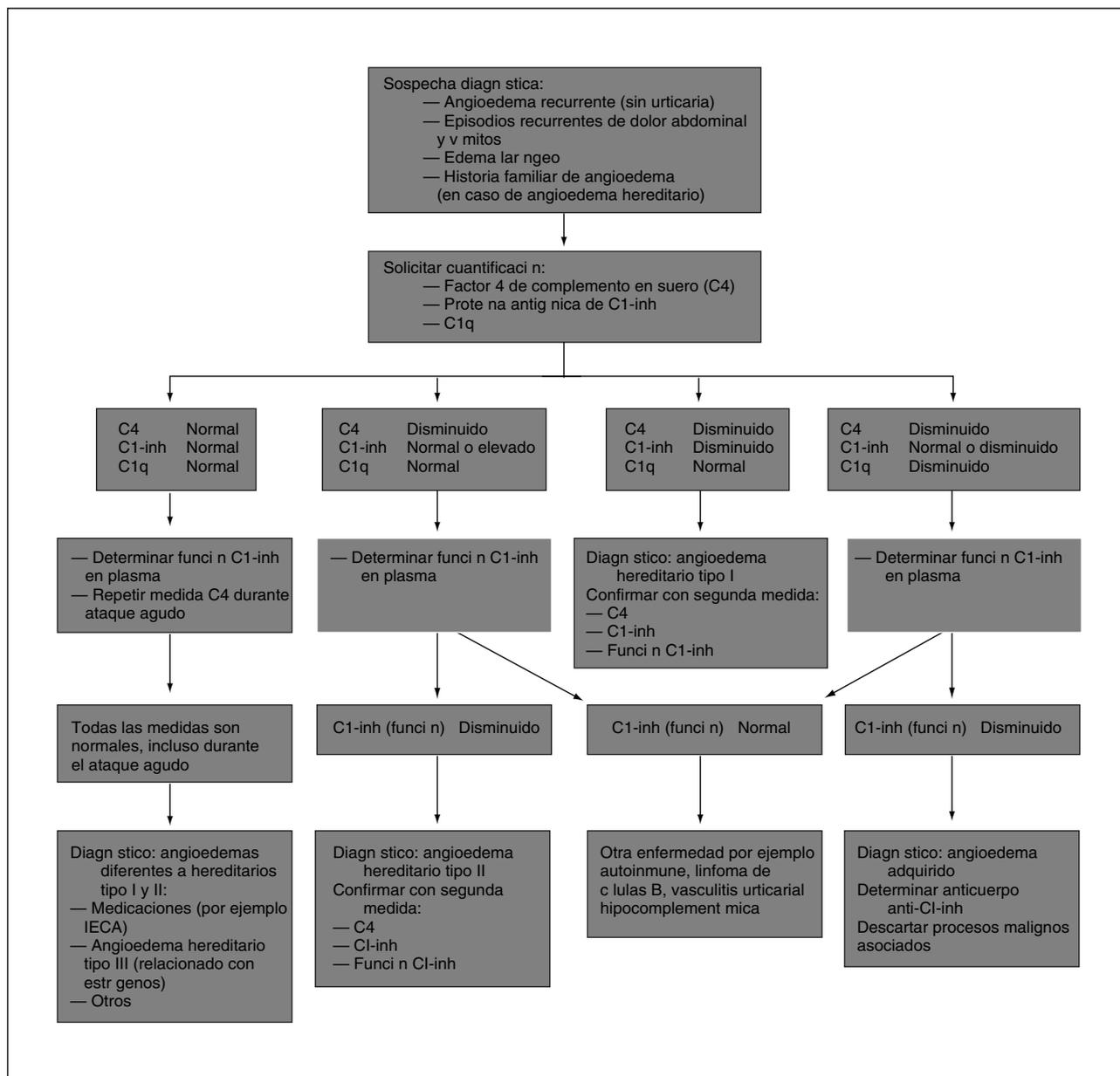
Diagnóstico

Los dos tipos principales de angioedema (hereditario y adquirido) se manejan de forma similar. En la figura 1 se expone un algoritmo diagnóstico del déficit de C1-inh.

Tabla 2. Niveles de evidencia, referidos en este artículo

Clínico

1. Angioedema recurrente (tumefacción) sin urticaria que habitualmente no es pruriginoso. Un eritema prodrómico (eritema marginado) se ha descrito en un 25 % de los casos, que puede ser confundido con una urticaria^{5,6}. El angioedema no suele ser doloroso, a menos que afecte a zonas de presión o donde el tejido celular subcutáneo es limitado.
2. La tumefacción puede afectar a las extremidades, la cara, el tronco, el tracto gastrointestinal, la región genitourinaria o las vías respiratorias superiores, pero en general a cualquier parte del cuerpo.
3. Los síntomas abdominales pueden simular cólicos de la infancia, apendicitis aguda o abdomen agudo, y estos



Algoritmo diagnóstico del déficit de C1-inhibidor.

Modificada de Bowen T, et al¹. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea tras el episodio agudo.

4. Los síntomas respiratorios incluyen alteraciones de la voz y disfagia, al poder afectar tanto a la lengua como a la faringe y laringe.
5. Raramente puede cursar con edema cerebral, pleural o síntomas sugestivos de afectación vesical.
6. La edad de aparición es variable, y el paciente puede comenzar con los síntomas antes del año de edad, principalmente con cólicos y raramente tumefacción (los ataques empeoran con la pubertad). Los episodios larín-

geos suelen iniciarse más tarde que otros síntomas, pero podrían iniciarse en la infancia.

7. El ataque agudo de angioedema se ha relacionado con múltiples desencadenantes, que habitualmente no se identifican (tabla 3).
8. Los ataques agudos tienden a ser prolongados y normalmente aumentan en intensidad durante las primeras 24 horas y posteriormente van disminuyendo durante las 48-72 horas siguientes. Algunos ataques pueden durar más de 72 horas, ya que la tumefacción va migrando de un sitio a otro.

9. Los ataques suelen ser periódicos y normalmente se continúan después de varias semanas de remisión. No suelen ocurrir diariamente.

Laboratorio

1. Las pruebas de laboratorio deberían ser realizadas en un laboratorio acreditado con un esquema que asegure la calidad apropiada. Las determinaciones deberían realizarse sin tratamiento, e idealmente con al menos 7 días de diferencia desde el último brote.
2. La determinación de la proteína C4 en suero es un buen método de cribaje para la determinación del déficit de C1-inh, ya que se encuentra disminuida en pacientes no tratados (C4 < 30% de valores medios habituales)¹⁴. Si la determinación de C4 fuera normal, habitualmente no sería necesario proceder a determinar los valores de C1-inh, ya que aunque los valores de C1-inh estuvieran disminuidos habría que cuestionar el diagnóstico (nivel de evidencia 4). Se ha visto que la combinación de un valor de C4 disminuido y una disminución de la función de C1-inh tiene un 98% de especificidad y un 96% de valor predictivo negativo para el déficit de C1-inh¹⁵.
3. La baja prevalencia de esta enfermedad nos indica que los falsos positivos son frecuentes¹⁴. Las determinaciones obtenidas antes del año de edad pueden no ser fiables, ya que existe una alta prevalencia de falsos positivos y negativos. En este caso, se deberían repetir las determinaciones después del año de edad¹⁶.
4. Una vez establecido el diagnóstico, la determinación de los niveles de C4 y niveles y función de C1-inh serían útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento.

5. La determinación de la proteína antigénica C1q podría ser de valor para diagnosticar el angioedema hereditario, ya que está normalmente disminuido en estos casos y es normal en caso de angioedema adquirido. Las diferentes determinaciones de los valores de complemento para los distintos tipos de angioedema se encuentran recogidas en la tabla 4.
6. En el estudio genético, de forma similar a otros cuadros con herencia autosómica dominante, se pueden observar mutaciones *de novo* en un 25-33% de los pacientes. El estudio genético no es necesario para confirmar el diagnóstico.
7. En el caso del angioedema hereditario se aconseja el estudio familiar, ya que es importante la detección de los niños asintomáticos.

Tabla 3. Principales desencadenantes de un ataque agudo de angioedema

Tabla 4. Determinaciones de las fracciones del complemento en el déficit de C1 inhibidor

↓: valor disminuido; ↑: valor aumentado; N: normal; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; C1-inh: C1 inhibidor. Modificada de Werter et al¹⁷.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de diagnóstico del déficit de C1 inhibidor

El diagnóstico se establece con la presencia de un criterio clínico mayor y un criterio de laboratorio. C1-inh: C1 inhibidor.

En el año 2004 se establecieron los criterios diagnósticos del déficit de C1-inh durante el *Third C1 Esterase Inhibitor Deficiency Workshop* (tabla 5).

Terapéutico

En primer lugar la prevención primaria consistiría en evitar en la medida de lo posible los factores desencadenantes de un ataque agudo de angioedema. De forma general, el manejo del paciente con déficit de C1-inh debe incluir profilaxis a largo y a corto plazo y tratamiento del ataque agudo (tabla 6). Es una entidad a tener en cuenta, ya que sin tratamiento puede alcanzar una mortalidad de hasta un 30-40% en la mayor parte de los casos por obstrucción de la vía aérea²⁵. Los efectos secundarios de los diferentes medicamentos están reflejados en la tabla 7.

Profilaxis a largo plazo

Indicaciones:

1. Más de un episodio severo al mes o más de 5 días discapacitado para funciones habituales en un mes.
2. Más de un episodio de dolor abdominal severo en un año.
3. Algún episodio de angioedema en la cabeza o el cuello.
4. Episodios frecuentes de angioedema periférico o genital.
5. Requerimiento de más de un concentrado de C1-inh al año.

Los andrógenos atenuados son considerados como de primera elección, ya que en general presentan mayor efectividad que el resto de tratamientos. En caso de falta de eficacia o efectos secundarios de éstos, se deben utilizar los agentes antifibrinolíticos, y en último lugar los concentra-

dos de C1-inh. En el caso del angioedema adquirido, el uso de antifibrinolíticos ha demostrado mayor eficacia que el resto de tratamientos disponibles (nivel evidencia 2)²⁶. Los agentes antifibrinolíticos están contraindicados en caso de enfermedad tromboembólica activa.

En el caso de los pacientes infantiles se deben considerar de primera elección los agentes antifibrinolíticos, por el menor número y severidad de efectos secundarios. En caso de no funcionar éstos, de segunda elección es el concentrado C1-inh, y en caso de no funcionamiento de ninguno de ellos, el uso de antiandrógenos, el cual está especialmente indicado si existe más de un ataque abdominal al mes, aunque deben utilizarse con precaución por sus potenciales efectos en el crecimiento.

Se puede realizar combinación de diferentes tratamientos (por ejemplo agentes fibrinolíticos con andrógenos sintéticos atenuados) y es aconsejable el uso de la dosis mínima eficaz.

No está clara la eficacia de los andrógenos atenuados en el tratamiento del angioedema adquirido tipo II, ni tampoco lo está la eficacia de los fármacos antifibrinolíticos ni de los andrógenos atenuados en el angioedema hereditario dependiente de estrógenos, aunque al menos un paciente perteneciente a este último grupo ha respondido a danazol²⁷.

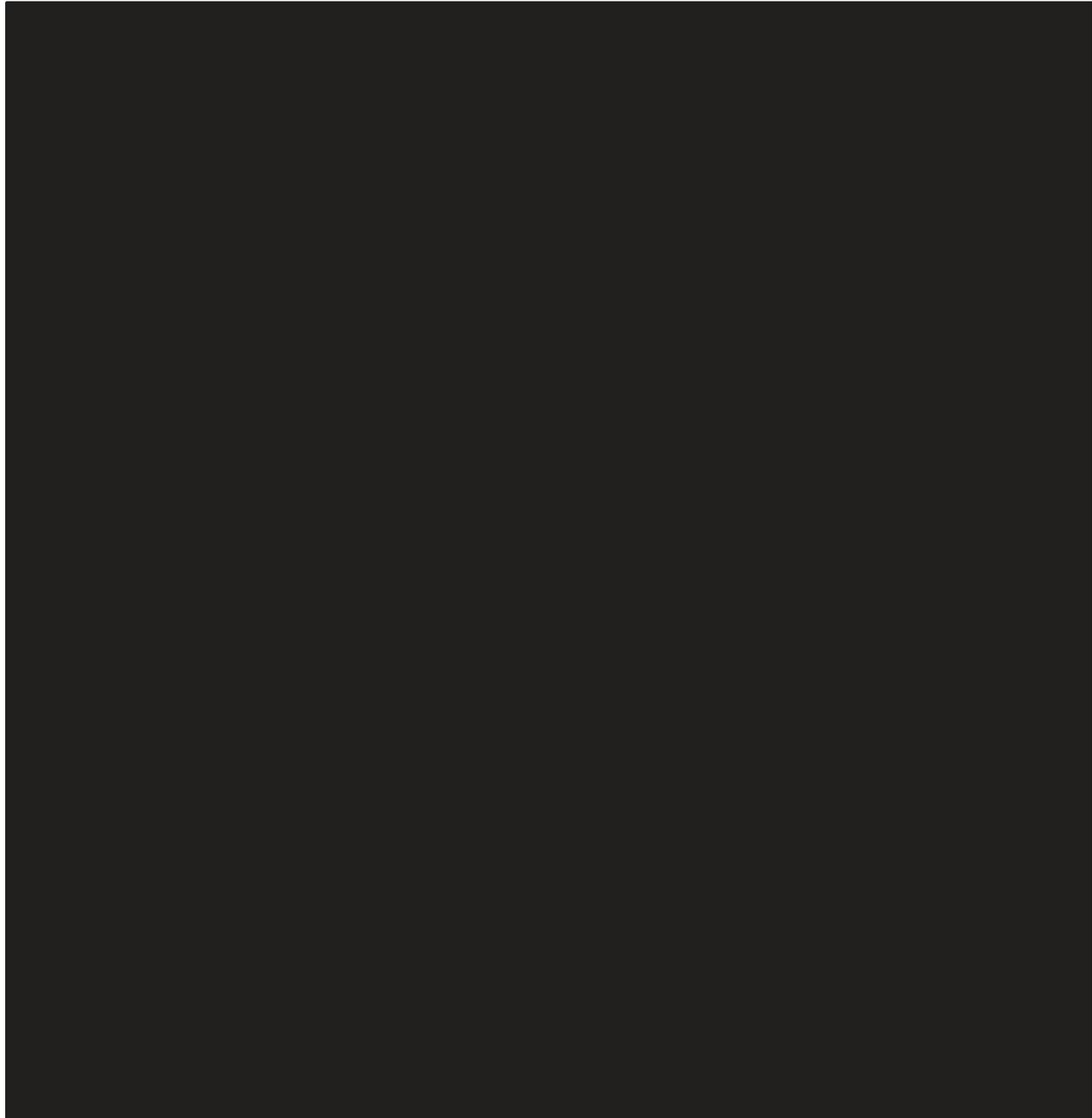
En el caso de utilizar danazol como profilaxis existen dos pautas internacionalmente aceptadas para su uso a largo plazo (tabla 8).

Se recomienda la vacunación para el virus de la hepatitis B a todos los pacientes que estén recibiendo derivados sanguíneos de forma habitual (concentrados de C1-inh y plasma fresco congelado).

Profilaxis a corto plazo

Indicaciones de la profilaxis a corto plazo:

Tabla 6. Resumen de manejo terapéutico del paciente con déficit de C1 inhibidor



(Continúa)

1. Manipulación dental.
2. Cirugía oral.
3. Intubación.
4. Otras manipulaciones, principalmente de zonas donde habitualmente se manifiesta clínicamente el angioedema.

En este caso es considerado como de primera elección el uso de concentrado de C1-inh, y en caso de no disponer del mismo se podrían utilizar bien andrógenos atenuados, bien agentes antifibrinolíticos.

En caso de procedimientos menores (por ejemplo manipulación dental) y si está disponible el concentrado de

Tabla 6. Resumen de manejo terapéutico del paciente con déficit de C1 inhibidor *(Continuación)*

A large black rectangular area that completely redacts the content of Table 6.

*Las pruebas de función hepática incluyen determinación de gammaoxalatotransaminasa (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, creatinofosfocinasa (CPK), urea, creatinina, lacticodehidrogenasa (LDH). Al diagnóstico incluir sistemático de sangre, análisis de orina, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; PSA: antígeno prostático específico; C1-inh: C1 inhibidor.

Modificada de Gompels MM, et al².

Tabla 7. Efectos secundarios de los fármacos empleados en el manejo del paciente con déficit de C1 inhibidor

A large black rectangular area that completely redacts the content of Table 7.

CPK: creatinofosfocinasa.

Tabla 8. Terapia androgénica profiláctica con danazol

Adaptada de Weiler CR, et al¹⁷.

C1-inh, existe la posibilidad de no hacer nada y sólo utilizar el medicamento en caso de un ataque agudo. En caso de no estar disponible el concentrado de C1-inh se debe hacer profilaxis previa con andrógenos atenuados o con agentes antifibrinolíticos. Está aceptado el uso de plasma fresco congelado, pero siempre considerando la posibilidad de transmisión de enfermedades víricas. En el caso de manejo dental hay que tener precaución, ya que se pueden dar ataques durante las 36 horas siguientes al procedimiento.

En caso de procedimientos mayores o intubación se debe hacer profilaxis desde el inicio, bien con andrógenos atenuados o agentes antifibrinolíticos (si hay tiempo suficiente) o bien con concentrado de C1-inh (si está disponible). Si no se dan ninguna de estas dos circunstancias se debería hacer profilaxis con plasma fresco congelado.

Tratamiento ataque agudo

No siempre es necesario el tratamiento del ataque agudo. En ocasiones, si el cuadro no es generalizado, la mejor opción es esperar a la resolución espontánea del angioedema o sólo proceder a la reposición de fluidos.

Se debería ofrecer a todos los pacientes la oportunidad de tener en casa C1-inh, en dosis suficiente para tratar una emergencia laríngea, ya que en un 50-75 % de los casos presentan un brote que amenaza su vida. El producto debe ser reconstituido a temperatura ambiente antes de su administración, no se debe agitar y se debe administrar en una vena periférica durante 10 minutos aproximadamente.

En el caso del plasma fresco congelado puede empeorar los síntomas durante la fase aguda. Se debe tener en cuenta la posible transmisión, cada vez menos frecuente, de enfermedades como el virus de la hepatitis B, hepatitis C, etc.

No existe evidencia de la efectividad de la adrenalina²⁸, pero es relativamente eficaz comparada con otros tratamientos (corticosteroides²⁹ y antihistamínicos).

En el caso de un ataque agudo se debe añadir al tratamiento habitual los analgésicos apropiados para el alivio del

dolor, si éste está presente (antiinflamatorios no esteroideos [AINE] para el dolor abdominal).

En caso de que el paciente estuviera en tratamiento previamente con danazol y tuviera un episodio agudo, se puede doblar la dosis durante varios días.

Es importante el mantenimiento de la vía aérea. Si se produjese edema laríngeo severo podría ser necesaria la práctica de una traqueotomía.

Nombres comerciales de los diferentes fármacos empleados

Danazol: Danatrol[®] cápsulas 50, 100 y 200 mg (Sanofi-Winthrop Pharmaceuticals, Nueva York, EE. UU.).

Estanozolol: Winstrol[®] 2 mg y depot 1 ml 50 mg (Zambon, Vicenza, Italia).

Oxandrolona: Oxandrin[®] (Savient Pharmaceuticals, Nueva Jersey, EE. UU.).

Metiltestosterona: Longivol oral[®] grageas 1, 5, 10 y 25 mg (Medical S. A., España).

Ácido tranexámico: Amchafibrin[®] comprimidos 500 mg o ampollas 500 mg (Fides Rottapharm, Valencia, España).

Ácido ϵ -aminocaproico: Caproamin Fides[®] sobres 2,5 g o ampollas 4 g (Fides Rottapharm, Valencia, España).

Concentrado C1-inhibidor: Berinert[®] viales 500 U (Immuno AG, Viena, Austria). No comercializado en España (solicitar como medicación extranjera).

Nuevos tratamientos

Inhibidor de la kaliceína plasmática DX88 (Dyax Corp., Cambridge, Massachusetts, EE. UU.).

Inhibidor del receptor de la bradiquinina B2 Icatibant (Jerini AG, Berlín, Alemania)³⁰.

Inhibidor de las proteasas séricas. No es específico, ya que inhibe antitrombina III, beta2-microglobulina, alfa1-antitripsina y alfa2-antiplasmina, entre otras.

C1-inh recombinante (Pharming Group NV, Leiden, Países Bajos)³¹.

Conclusiones

El déficit de C1-inh es un síndrome poco frecuente, pero que es conveniente conocerlo debido a su potencial afectación de las vías aéreas superiores, que pueden provocar la muerte del paciente. El tipo de angioedema por déficit de C1-inh más frecuente es el congénito, que habitualmente se manifiesta en la segunda década de vida con sintomatología abdominal. El tipo adquirido es menos frecuente y puede estar desencadenado por diversos fármacos o cambios hormonales. El diagnóstico de esta enfermedad comienza con la sospecha clínica (tumefacción cutánea con ocasional afectación de vías respiratorias superiores y/o abdomen). La sospecha clínica se debe confirmar con la determinación de C4 y la cuantificación de C1-inh en plasma y, si procede, la determinación de la función de C1-inh. El diagnóstico no siempre es fácil, ya que son frecuentes los falsos positivos y existe mucha variabilidad entre los diferentes laboratorios. En cuanto al tratamiento existen diversos fármacos habitualmente utilizados para el manejo del ataque agudo y otros novedosos que todavía no están en el mercado. La realización de profilaxis tiene unas indicaciones precisas que es aconsejable seguir.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;114:629-37.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-94.
- Fabiana JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergol Immunopathol.* 2000; 28:267-71.
- Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356:213-7.
- Starr JC, Brasher GW. Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53:352-5.
- Williamson DM. Reticulate erythema – a prodrome in hereditary angio-oedema. *Br J Dermatol.* 1979;101:549-52.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580-93.
- Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:462-4.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114:294-8.
- Chappatte O, De Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:938-42.
- Rais M, Unzeitung J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:713-4.
- Farkas H, Gyenyey L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol.* 1999;37:513-8.
- Longan RA, Greaves MW. Hereditary angio-oedema: treatment with C1 esterase inhibitor concentrate. *J R Soc Med.* 1984;77:1046-8.
- Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55:145-7.
- Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: diagnosis. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:460-2.
- Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35:184-7.
- Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:958-72.
- 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.
- Agostini A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:75-9.
- Sheffer AL, Fearson DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:855-60.
- Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-edema. *Lancet.* 1999;353:1066-7.
- Frank MM, Sergeant 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.
- Bork K, Barnstedt S. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161:714-8.
- Naish P, Barratt J. Hereditary angioedema. *Lancet.* 1979;i:611.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf R, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349-54.
- Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostini A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:274-81.
- Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment in a

- patient with the new variant of hereditary angio-edema (HAE III). *Br J Dermatol.* 2004;150:155-77.
28. Frank MM. Urticaria and angioedema. En: Goldman L, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine.* 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1440-5.
 29. Laurent J, Guinépain MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999; 17:513-23.
 30. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with dradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61:1490-2.
 31. Van Doorn MB, Burggraaf J, Van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:876-83.