

Angioedema: Déficit de Inibidor de C1 Esterase (C1-INH)

PEREIRA AC¹, ALENDOURO P¹, LOURENÇO M¹, LOUREIRO AC², RIBEIRO H³, CHIEIRA C⁴, ROBALO CORDEIRO AJA⁵

RESUMO

O déficit de C1-INH representa uma etiologia pouco comum de Angioedema. A gravidade clínica e o risco potencial desta patologia justificam o estudo exaustivo e a introdução de terapêutica preventiva, de novos episódios, nestes doentes.

Descrevem-se 8 doentes com Angioedema (F=5 e M=3), com média de idades de 18±6 anos, com tempo médio de duração das lesões de 3±2 anos. Em 6 foram descritos antecedentes familiares positivos de Angioedema. A avaliação prévia, em intercrise, revelou em todos eles baixa de C4, com C3 em valor normal. Observaram-se valores reduzidos para C1-INH em 7:8 doentes, e em 2 para C1q. Os restantes estudos realizados, imunoglobulinas séricas, autoanticorpos, testes cutâneos de alergia, proteinograma, fórmula leucocitária, bioquímica sanguínea e histologia cutânea não revelaram alterações.

A interpretação dos resultados, em relação a antecedentes e estudo laboratorial, sugere os seguintes diagnósticos: 5 doentes com Angioedema Familiar Tipo I (baixa de C1INH e C2, com C3 e C1q normal e CH100 em valores normais ou sub-normais); 2 doentes com Angioedema Adquirido tipo II (baixa de C1INH, C4 e C1q, com C3 normal e CH100 em valor normal ou sub-normal); 1 doente com Angioedema Familiar Tipo II (baixa de C4, com C1INH, C3, C1q e CH100 em valores normais).

Todos os doentes foram submetidos a terapêutica diária com 200mg de Danazol. Aos 3 meses de tratamento, observou-se ausência total de novas

manifestações clínicas, em doentes com formas Familiares, ainda sem alterações significativas nas determinações séricas de C1-INH e de C4. Nos doentes com formas Adquiridas Tipo II, clinicamente a gravidade dos episódios ocorridos durante este período, com esta frequência, foram em menor número e aparentemente de menor gravidade e extensão. Durante este período terapêutico e nesta dose, não foram observados secundarismos clínicos ou laboratoriais, particularmente da função hepática.

PALAVRAS-CHAVE: Angioedema, déficit de C1 inibidor esterase, Danazol.

SUMMARY

ANGIOEDEMA: C1 ESTERASE INHIBITOR DEFICIENCY (C1-INH)

C1-INH deficit represents an uncommon etiology of Angioedema. The clinical severity and the potential risk of this pathology justify an exhaustive study and preventive treatment in these patients.

8 patients with Angioedema were studied (F=5 and M=3), with a mean age of 18±6 years, and a mean time of lesions 3±2 years. A family history of Angioedema was present in 6 of them. The previous evaluation in asymptomatic patients showed in all of them a decrease of C4, with a normal value of C3. Reduced values were observed to C1-INH in 7:8 patients and in 2 to C1q. The remaining studies performed, such as: serum immunoglobulins, autoantibodies, allergy skin tests, proteinogram, white blood count and cutaneous histology didn't show abnormalities.

The data analysis, concerning the relatives and laboratorial study, suggest the following diagnosis: 5 patients with Hereditary Angioedema Type I (decrease of C1INH and C4, with normal C3 and C1q and normal or subnormal values of CH100); 2 patients with Acquired Angioedema Type II (decrease of C1INH, C4 and C1q, with normal C3 and normal or subnormal values of CH100); 1 patient with Hereditary Angioedema Type II (decrease of C4, with normal values of C1INH, C3, C1q and CH100).

Unidade de Imuno-Alergologia
Serviço de Pneumologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

- 1 - Interno do Internato Complementar de Imuno-Alergologia. HUC
- 2 - Assistente Hospitalar de Imuno-Alergologia. HUC
- 3 - Chefe de Serviço. Departamento de Imunologia. Serviço Patologia Clínica. HUC
(Director Serviço: Dr. Dário Costa)
- 4 - Chefe de Serviço de Imuno-Alergologia. HUC
- 5 - Director de Serviço de Pneumologia. HUC. Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

All the patients were submitted to daily treatment with Danazol 200mg. After 3 months of treatment, an absence of new clinical manifestations was observed, in patients with Hereditary forms, with no significant changes in the serum determinations of C1-INH and of C4. During the therapeutic period, a reduced clinical severity were observed in patients with Acquired forms Type II. No clinical and laboratorial side-effects were not observed, mainly of hepatic function.

KEY WORDS: *Angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, Danazol.*

INTRODUÇÃO

O défice de inibidor de C1 esterase (C1-INH) representa uma forma pouco comum de Angioedema recorrente.¹⁻⁵ Clinicamente cursa com edema exuberante das estruturas profundas da derme e tecido celular sub-cutâneo, com localização preferencial às extremidades e face. O edema da sub-mucosa laríngea resulta, na maioria dos casos, em dispneia inspiratória e estridor constituindo uma emergência médica, respondendo pelos casos fatais deste distúrbio. Num número mais restrito de doentes observa-se um quadro de choque com hipotensão, taquicardia, elevação do hematócrito e azotémia resultante da depleção do compartimento intravascular secundário ao edema descrito. Em outros, um quadro abdominal de vômitos, dor e/ou rigidez abdominal podem simular uma situação de ventre agudo, por edema da parede intestinal. Porém, as agudizações são habitualmente auto-limitadas, com evolução espontânea, mas com periodicidade crescente, sem desencadeantes reconhecidos na maior parte dos casos, embora se associem a episódios traumáticos e cataménios. De forma característica, não se acompanham de lesões pruriginosas de urticária.

O C1-INH é, quimicamente, a alfa-2-neuroamino-glicoproteína, sendo sintetizado fundamentalmente no hepatócito, mas também no fibroblasto, monócito, megacariócito e células placentares, sob regulação de androgénios, INF- γ e IL-6.² Esta proteína, pertencente à família génica de inibidores de proteases sérnicas, é geneticamente determinada no cromossoma 11 apresentando uma expressão codominante.²⁻⁶

A actividade inibitória C1-INH observa-se em diferentes mecanismos fisiológicos de regulação homeostática, nomeadamente: sistema intrínseco da coagulação, sistema fibrinolítico, sistema da síntese de cininas e o sistema do complemento. De facto, C1-INH representa o substracto competitivo para as fracções activadas C1r, C1s, C2, C4, factor XIIIa, XIIIf e calicreína, intervenientes activos dos acontecimentos fisiopatológicos no Angioedema por défice desta proteína.²⁻⁷ Ainda que a importância relativa ou absoluta de cada um dos sistemas referidos, no decurso desta patologia esteja

ainda por definir, a participação deste inibidor fisiológico parece ser fundamental ao equilíbrio instável, observado em doentes com défice quantitativo ou funcional de C1-INH.

Nestes doentes, a redução da fracção C4 é habitualmente um teste simples e prático, no rastreio de formas hereditárias de Angioedema que representam cerca de 85% da totalidade dos casos de défice de C1-INH.¹ Todavia, o estudo laboratorial mais alargado do complemento é necessário ao melhor enquadramento diagnóstico, em indivíduos portadores de clínica de Angioedema recorrente, bem como outros dados laboratoriais relevantes. Em 1992 Huston e Bressler,² propõem uma nova classificação diagnóstica (Quadro I)

TIPO	C1-Inh (Ag)	C1-Inh (Func.)	C1	C4	C3	CH50 / 100	Paraprot.	Ac-anti C1-inh
AF-I	↓	↓	N	↓	N	N*	Não	Não
AF-II	N	↓	N	↓	N	N*	Não	Não
AA-I	↓	↓	↓	↓	N*	N*	Sim	Não
AA-II	N*	↓	↓	↓	N*	N*	Não	Sim
Vasc./IC	N	N	↓	↓	↓	↓	Não	Não
Alér./Idiop.	N	N	N	N	N	N	Não	Não

N=normal ↓ Redução * discreta redução

AF: Angioedema Familiar AA: Angioedema Adquirido

QUADRO I. PERFIL DO COMPLEMENTO NO ANGIOEDEMA
(Adaptado de Huston & Bressler-1992)

em função de um conjunto de parâmetros analíticos. Esta ordenação permite um escalonamento mais correcto e preciso das diferentes formas de défices de C1-INH. Se a grande subdivisão se efectua com base na história familiar positiva (Familiar ou Adquirido), cada um destes grupos responde por outros subtipos em função de mecanismos fisiopatológicos distintos.

Esta nova classificação serviu de modelo ao estudo, na nossa consulta, de um grupo de 8 doentes com Angioedema recorrente associado a alterações das fracções do complemento sérico. Embora constituam um diagnóstico raro, curiosamente todos eles foram observados num espaço de tempo muito restrito, Janeiro a Abril de 1993, representando os primeiros novos casos dos últimos 5 anos na Unidade de Imuno-Alergologia dos HUC. Descreve-se, ainda, a evolução clínica e laboratorial, durante um período de 3 meses, posteriores ao início da terapêutica oral com Danazol.

MATERIAL E MÉTODOS

Nos 8 doentes avaliados com as características anteriormente descritas, procedeu-se, em período assintomático, à avaliação clínica, com realização de história clínica e estudo laboratorial para os seguintes parâmetros:

- Hemograma com leucograma
- Bioquímica sanguínea
- Proteinograma electroforético
- Exame parasitológico de fezes
- Imunoglobulinas séricas
- Estudo do complemento:
 - Nefelometria: C3 [0,7-1,7 g/l] e C4 [0,15-0,45 g/l]
 - Imunodifusão radial: C1q [10-25 mg/dl] e C1-INH [15-35 mg/dl]
 - Actividade hemolítica total: CH100 [>70 U/ml].
- Auto anticorpos antinucleares e anticitoplasmáticos em HEP-2.
- Testes cutâneos de alergia por método de Prick, para a bateria standard a alergenos comuns.

Nestes doentes, após a caracterização clínico-diagnóstica, procedeu-se a prescrição oral de Danazol, na dose de 200 mg, com observação clínica regular durante um período de 3 meses, ao fim dos quais todos os indivíduos foram de novo submetidos ao estudo das fracções do complemento anteriormente descritas.

RESULTADOS

Dos 8 doentes estudados (5 do sexo Feminino e 3 do sexo Masculino), com uma média de idades de 18 ± 6 anos, a duração dos sintomas apresentava um tempo médio de evolução de 3 ± 2 anos com agravamento progressivo.

Seis doentes não reconheciam qualquer factor condicionante do início dos sintomas, um doente referenciava a baixa temperatura ambiente e o exercício físico, e outra doente os cataménios.

Quanto aos antecedentes pessoais não existiam, aparentemente, antecedentes alérgicos e em seis doentes existia história familiar positiva de Angioedema.

Dos exames realizados destaca-se: proteinograma electroforético sem alterações; auto-anticorpos negativos; testes cutâneos por Prick positivos em 1 doente, mas sem concordância com IgE específica sérica.

As imunoglobulinas séricas: IgG, IgA e IgM apresentaram valores dentro dos valores de referência, (Fig. 1). As determinações de IgE foram consideradas

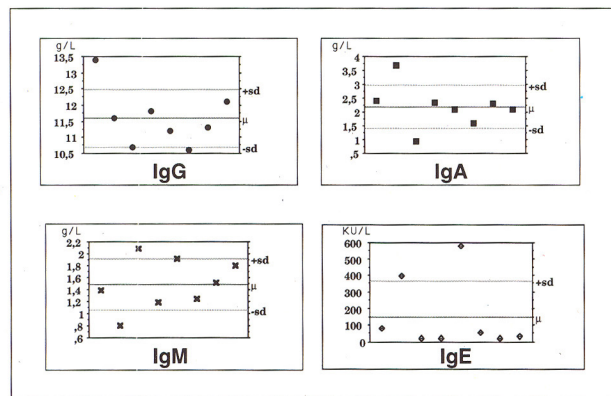


FIG. 1. IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS

elevadas em 2 doentes, ambos com testes cutâneos de alergia negativos e sem parasitose intestinal concomitante.

Em relação ao estudo do complemento, em todos os doentes foi observada concentração em valores normais para a fracção C3 e redução da fracção C4, valores reduzidos para C1-INH em 7:8 doentes e em outros 2 indivíduos para a fracção C1q. (Fig. 2)

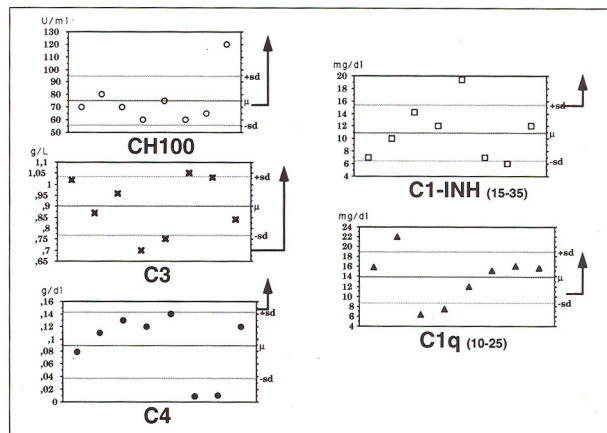


FIG. 2 ESTUDO DO COMPLEMENTO

Nestes doentes, a análise da história clínica, os antecedentes familiares e o estudo laboratorial permitem os seguintes diagnósticos: 5 doentes com Angioedema Familiar tipo I (baixa de C1INH e C4, com C3 e C1q normal e CH100 em valores normais ou sub-normais); 2 doentes com Angioedema Adquirido Tipo II (baixa de C1INH, C4 e C1q, com C3 normal e CH100 em valor normal ou sub-normal); 1 doente com Angioedema Familiar Tipo II (baixa de C4, com C1INH, C3, C1q e CH100 em valores normais), (Quadro II).

DOENTE	H. Fam.	Idade	C1q	C1-Inh	C3	C4	CH100	DIAGNÓSTICO
1 ♀	S	24	N	↓	N	↓	70	AF Tipo I
2 ♀	S	27	N	↓	N	↓	80	AF Tipo I
3 ♀	N	14	↓	↓	N	↓	70	AA Tipo II
4 ♂	N	15	↓	↓	N*	↓	60	AA Tipo II
5 ♂	S	18	N	N	N	↓	75	AF Tipo II
6 ♂	S	23	N	↓	N	↓	60	AF Tipo I
7 ♀	S	16	N	↓	N	↓	65	AF Tipo I
8 ♀	S	9	N	↓	N	↓	120	AF Tipo I

QUADRO II. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

Todos estes doentes foram submetidos a terapêutica oral com Danazol 200 mg/dia; com 3 meses de tratamento não foram descritas novas crises em todos os doentes com formas familiares. Nas formas adquiridas foram referidos novos episódios de Angioedema, ainda que em menor número e de menor

gravidade e extensão. Nesta fase, não se observaram alterações significativas nas determinações das fracções do complemento estudadas (Fig. 3 e Quadro III).

composto de alto peso molecular e uma forma inactiva de 94Kd.⁶ A multiplicidade de *sites* de restrição do gene 11.2-q13 permite vários rearranjos da sequência proteica sendo responsável pela diversidade e heterogeneidade das diferentes formas familiares. Significa isto que cada família portadora representa uma variante idiomórfica distinta do gene, pelo que não é possível identificar um erro genético característico de cada uma das formas familiares, tipo I ou tipo II.⁸⁻⁹

Do carácter codominante e heterogénio da própria transcrição resulta a possibilidade de existência de um hiato familiar, por vezes de 3 e 4 gerações, sem clínica de Angioedema, tal como o reconhecido em dois dos indivíduos desta série.²

Nestes doentes, a redução da fracção antigénica circulante de C1-INH acompanha-se, concomitantemente, de défices funcionais associados a formas circulantes inactivas. O estudo funcional baseia-se na contagem de grupos cromogénicos com especificidade de ligação a C1s.⁹ A exequibilidade desta técnica depende em primeiro lugar do número e frequência de realização dos testes, premissas dificilmente preenchidas como prioritárias, face ao reduzido número de doentes candidatos a este procedimento. Para a formulação diagnóstica em doentes com défices quantitativos, esta confirmação parece ser irrelevante; porém, em doentes com antecedentes familiares positivos mas com determinações de C1-INH em valores normais, constitui uma necessidade e um imperativo.

Nesta série, o doente 5, sexo masculino de 18 anos de idade, com clínica de Angioedema desde há 11 meses, com 2 episódios de crises de edema da glote com necessidade de recurso a Urgência Hospitalar, descreve carga familiar positiva de Angioedema (irmã e tio paterno). A avaliação em intercrise revelou uma redução da determinação de C4 (0.135 g/dl), mas com valores normais de C3, CH100, C1q e C1-INHA. A doente 1, irmã, apresentava uma determinação muito reduzida de C1-INH (7 g/dl), pelo que é de presumir um distúrbio familiar, ainda que com formas distintas de apresentação, confirmando a heterogeneidade do distúrbio, provavelmente em relação com novas mutações génicas, como o evidenciado em outras descrições.⁹⁻¹¹

Nas formas adquiridas de Angioedema por défice de C1-INH são descritos dois subgrupos, com mecanismos aparentemente distintos.²⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴ O Tipo I é reportado a um início das manifestações clínicas em idades mais avançadas e habitualmente subjacente a crioglobulinémias, adenocarcinomas ou doenças linfoproliferativas da célula B.¹⁻¹⁵ Laboratorialmente, estes doentes apresentam défice quantitativo de C1-INH, com determinações reduzidas de C1q, C3 e C4, a que se associa caracteristicamente a disproteinémia, com pico monoclonal no proteinograma electroforético. O mecanismo

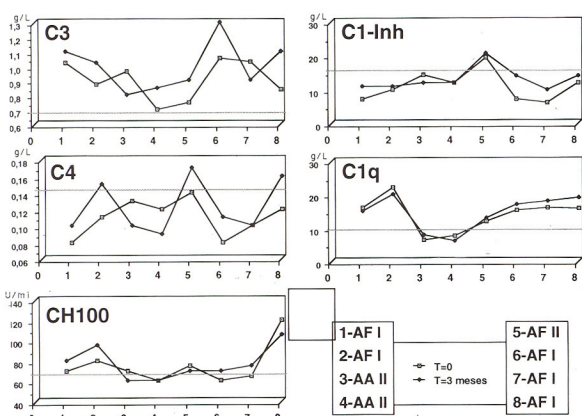


FIG 3. COMPLEMENTO AOS 3 MESES DE TERAPÊUTICA.

Doentes	1	2	3	4	5	6	7	8
C1-Inh	7	10	14.2	12	19.4	7	6	12
C1-Inh *	11	11	12	12	20.5	14	10	14
C1q	15.9	22	6.3	7.5	12	15.2	16	15.8
C1q *	15	20	7.8	6.0	13	17	18	19
C3	1.02	0.87	0.96	0.70	0.75	1.05	1.03	0.84
C3 *	1.1	1.02	0.8	0.85	0.9	1.3	0.9	1.1
C4	0.08	0.11	0.13	0.12	0.14	0.08	0.10	0.12
C4 *	0.10	0.15	0.10	0.09	0.17	0.11	0.10	0.16
CH100	70	80	70	60	75	60	65	120
CH100 *	80	95	60	60	70	70	75	105
	AF I	AF I	AA II	AA II	AF II	AF I	AF I	AF I

* 3 meses de terapêutica

QUADRO III. TRATAMENTO COM DANAZOL, 200mg, 3 MESES

Nas formas Familiares o aumento de C1-INH e C4 foi referido a valores subnormais. Nas formas Adquiridas, em um doente após terapêutica o valor de C1-INH foi inferior, embora com melhoria clínica, no número e gravidade das crises observadas neste período.

DISCUSSÃO

Ainda que os oito doentes tenham sido estudados num período de tempo muito restrito, 4 meses, tal decorreu de uma mera casualidade, pois que são efectivamente situações clínicas raras, mesmo no âmbito de consulta da Especialidade.

O gene responsável pela síntese de C1-INH, presente no cromossoma 11, apresenta uma expressão codominante.² A transcrição do RNAm pode sofrer mutações e bloqueio ou erros de leitura e descodificação com síntese aberrante de moléculas não funcionais, podendo resultar em três formas proteicas possíveis: C1-INH normal com peso molecular de 104Kd, um

responsável pelos acontecimentos clínicos resulta da formação de complexos imunes (Ac anti-idiotipo/ /idiotipo da imunoglobulina tumoral) com receptores para C1 activado, consumo de C1-INH e activação das fracções seguintes da cascata do complemento.²⁻¹³

No Angioedema adquirido Tipo II observa-se uma redução pouco significativa (60 a 70% do normal) da concentração antigénica de C1-INH, com valores de C1q, C3 e C4 com comportamento semelhante ao descrito no Tipo I.² Não existe associação clínica a outra qualquer patologia, de modo que não são observadas disproteinémias ou picos monoclonais.¹⁻⁷ Nestes indivíduos, o C1-INH circula, preponderantemente sob a forma de 96Kd ligado a um auto-anticorpo específico, da classe IgG ou IgA, que impede a ligação a C1s activado.²⁻¹⁶

Nos doentes deste estudo, sem história familiar positiva de Angioedema, a inexistência de patologia associada, a idade de início dos sintomas, a normalidade do proteinograma, permitem o diagnóstico da forma Adquirida Tipo II, ainda que não tenha sido possível o estudo funcional de C1-INH ou a determinação de anticorpo específico para este inibidor.

Em todos os doentes foi evidente um aumento na frequência e gravidade das crises à data do diagnóstico, com quadros de edema da glote em 4 deles e necessidade de recurso a terapêutica de emergência hospitalar orientada para a permeabilização das vias aéreas e o controlo potencial do choque hipovolémico.

O tratamento profiláctico está indicado após a confirmação laboratorial de défice de C1-INH em indivíduo com clínica de Angioedema. O ácido Tranexâmico ou o ácido epsilon-aminocapróico foram fármacos utilizados inicialmente nesta patologia, pela actividade inibitória competitiva com o Plasminogénio e a Plasmina, porém os secundarismos marcados limitaram, definitivamente, estas prescrições.¹⁻²

A infusão semanal de concentrado purificado de C1-INH é uma estratégia de terapêutica profiláctica no controlo regular destes doentes, aparentemente sem efeitos secundários.²⁻¹⁷ Porém, o elevado custo, acarretado por hospitalizações frequentes, condicionou a sua aplicação a casos pontuais como crises súbitas de Angioedema ou antecedendo actos cirúrgicos programados.

A terapêutica profiláctica mais habitual nestes doentes são os androgénios atenuados, nomeadamente: Danazol e Estanozolol, este último aparentemente com menor risco de secundarismos, mas presentemente não disponível no nosso país. Estes fármacos induzem um aumento na determinação sérica de C1-INH (efeito dose-resposta), mas também de C4 e outras proteínas de síntese hepática, ainda que de forma menos evidente.²⁻¹⁸

Porém, a eficácia clínica, com prevenção de novas crises, obtém-se com doses habitualmente reduzidas (200 mg de Danazol ou 1-2 mg de Estanozolol diariamente), mesmo com determinações séricas das fracções de complemento em valores infra-normais. Deste modo, o princípio terapêutico assenta na dose necessária suficiente para a profilaxia de novos episódios, não constituindo os doseamentos seriados das fracções de complemento, critérios de monitorização destes doentes.²⁻¹⁸ A prescrição mantida por períodos prolongados foi inicialmente questionada pelo risco potencial de toxicidade hepática e pela probabilidade de ocorrência de manifestações clínicas irreversíveis de virilização. Porém, estudos de follow-up após anos consecutivos de terapêutica revelaram uma excelente tolerabilidade, com ocorrência de secundarismos pouco frequentes, desde que tenha sido previamente definida a dose mínima eficaz.¹⁰⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Os androgénios ao induzirem a síntese *de novo* de C1-INH constituem uma primeira opção nas formas familiares de Angioedema. Nos indivíduos sem história familiar positiva a eficácia é mais controversa, pelo próprio mecanismo fisiopatológico.

Nestes doentes, após a caracterização diagnóstica, foi proposta terapêutica diária com 200 mg de Danazol *per os*. Durante um período de 3 meses, todos estes doentes foram submetidos a observações clínicas regulares e controlo laboratorial, particularmente da função hepática e leucograma, não revelando alterações analíticas significativas.

Nas formas familiares de Angioedema não foram descritas novas manifestações clínicas no decurso da terapêutica, ainda que as determinações de C1-INH e C4 tenham apresentado um aumento muito discreto.

No doente 3, com Angioedema Adquirido Tipo II, observou-se redução de C4 e de C1-INH, compatível com uma indução catabólica na dependência do auto-anticorpo específico, ainda que clinicamente a frequência, extensão e gravidade dos episódios ocorridos tenha sido significativamente menor, testemunho de um benefício terapêutico, ainda que parcial.

Globalmente, ainda que o tempo de duração do tratamento com Danazol tenha sido muito reduzido, para ser possível avaliar a eficácia real nestes doentes, a boa resposta terapêutica inicial sugere a sua manutenção, sob vigilância clínica e laboratorial periódica e regular.

Considera-se pertinente a realização futura de estudo funcional de C1-INH, estudos familiares e genéticos,²¹ de modo à melhor caracterização deste distúrbio nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kaplan AP.** Urticaria and Angioedema. In *Allergy: Principles and Practice*. Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al Eds. St Louis, CV Mosby, 4.^a Ed, 1993:1553-80.
2. **Huston DP, Bressler RB.** Urticaria and Angioedema. The Medical Clinics of North America. *Clinical Allergy*, 1992; 76 (4):805-40.
3. **Lazaro ARD, Cubero AG, Mosquera MR.** Urticaria y edema angioneurotico. In *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*, 1.^a Ed, 1986; 3:37-63.
4. **Colten HR.** Hereditary Angioneurotic Edema, 1887 to 1987. *N Engl J Med*, 1987; 317:43-45.
5. **Soter NA.** Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Ac Dermatology*, 1991; 25 (1): 146-54.
6. **Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J et al.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1987; 317:1-6.
7. **Frank MM.** C1 esterase inhibitor: clinical clues to the pathophysiology of Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 78:848-50.
8. **Zuraw BL, Altman LC.** Acute consumption of C1 inhibitor in a patient with acquired C1-inhibitor deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 88:908-18.
9. **Arreaza E, Singh K, Grant A.** Hereditary angioedema: clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Allergy*, 1988; 61:69-75.
10. **Cicardi M, Bergamashini L, Cugno M et al.** Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 87:768-72.
11. **Anaut A, Olalde S, Huertas J et al.** Angioedema hereditario por disfunción del C1-inhibidor: presentación de um caso. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*, 1992; 7:141-43.
12. **Ortiz JCG, Arenas MA, Mateo JM et al.** Déficit adquirido de C1-inhibidor. Tratamiento con Estanozolol. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*, 1992; 7:137-41.
13. **Malbran A, Hammer CH, Frank MM, Fries LF.** Acquired Angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 81:1199-204.
14. **Grace RJ, Jacob A, Mainwaring CJ, McVerry BA.** Acquired C1 esterase inhibitor deficiency as manifestation of T-cell lymphoproliferative disorder. *Lancet*, 1990; 336:118.
15. **Costa JT, Silva JPM, Cunha L, Castel-Branco MG.** Angioedema Hereditário e Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto. Um Caso Clínico. *Rev Port Imunoalergologia*, 1992; 1:125-9.
16. **Jackson J, Feighery C.** Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1-inhibitor. *N Engl J Med*, 1988; 318:122-3.
17. **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.
18. **Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM.** Treatment of Hereditary Angioedema with Danazol. *N Engl J Med*, 1976; 295 (26):1444-8.
19. **Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF.** Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 80:855-60.
20. **Perricone R, Pasetto N, De Carolis C, Vaquero E, Nocchioli G.** Cystic ovaries in women affected with Hereditary Angioedema. *Clin Exp Immunol*, 1992; 90:401-4.
21. **Cicardi M, Igarashi T, Rosen FS, Davis AE.** Molecular basis for the deficiency of complement 1 inhibitor in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 1987; 79:698-702.

ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO - 5/7/94

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO - 2/12/94