

PREZENTĂRI DE CAZ

Angioedemul ereditar în exacerbare – prezentare de caz**Hereditary angioedema attack – case presentation**

Monica Daniela Popa, Irena Nedelea, Diana Deleanu

First published: 21 septembrie 2018**Editorial Group:** MEDICHUB MEDIA**DOI:** 10.26416/Aler.2.3.2018.1926**Abstract**

Hereditary angioedema, or inherited C1-inhibitor esterase deficiency, is a rare genetic disorder, characterized by recurrent episodes of isolated angioedema, which most often affect the skin or mucosal tissues of the upper respiratory and gastrointestinal tracts. Although swelling resolves spontaneously in two to five days in the absence of treatment, angioedema is often temporarily debilitating, and laryngeal angioedema may cause fatal asphyxiation. Dental surgery and intubation are the major triggers for hereditary angioedema attacks. Typically, laryngeal edema develops 24 to 48 hours after the onset of prodromal signs. However, rapidly evolving, fulminant laryngeal edema cases have been described. We present the case of a 42-year-old male patient, with a medical history of hereditary angioedema, included in the National Program of Hereditary Angioedema, who was referred to the Allergy Department of the „Prof. Dr. Octavian Fodor“ Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, for dysphagia, dysphonia, facial and right laterocervical edema, events that started about one hour after a dental surgery for which he received premedication with a C1-inhibitor esterase recombinant. Physical examination revealed facial and right laterocervical angioedema, edema of the oral and pharyngeal mucosa, dysphonia, tachycardia, and decreased SaO₂. Subcutaneous administration of icatibant significantly improved the signs and symptoms. Laryngeal edema is a life-threatening complication of hereditary angioedema attacks. Dental surgery and tracheal intubation are major risk factors for attacks. Although premedication with C1-inhibitor esterase recombinant appears to have prevented such events, this was not the case for our patient. Also, hereditary angioedema signs and symptoms typically consolidate in one up to two days after the prodromal phase. In the present case, the clinical picture had a rapid evolution. The treatment with bradikinin B2 receptor antagonists brought rapid efficient clinical benefit.

Keywords

hereditary angioedema, laryngeal edema, C1-inhibitor esterase recombinant, antagonist of bradikinin B2 receptors

Rezumat

Angioedemul ereditar – sau deficitul de inhibitor de C1-esterază – este o boală genetică rară, caracterizată prin episoade recurente de angioedem izolat, care au, cel mai frecvent, răsunet asupra tegumentului sau asupra tractului respirator superior și gastrointestinal. Deși edemul se remite spontan în două până la cinci zile în absența tratamentului, acesta este adesea temporar debilitant,

iar angioedemul laringian poate fi fatal, prin asfixie. Intervențiile chirurgicale stomatologice și intubația orotraheală sunt factorii declanșatori majori ai exacerbărilor angioedemului ereditar. De obicei edemul laringian se dezvoltă în 24 până la 48 de ore după apariția semnelor prodromale. Cu toate acestea, au fost descrise cazuri de edem laringian fulminant, cu evoluție rapidă către deces.

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 48 de ani, cu istoric personal de angioedem ereditar, inclus în Programul Național de Angioedem Ereditar, care s-a adresat Departamentului de Alergologie din cadrul Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Profesor Doctor Octavian Fodor”, din Cluj-Napoca, pentru dispnee, disfonie, edem facial și laterocervical drept, manifestări care au debutat cu aproximativ o oră anterior prezentării și la 48 de ore de la o intervenție chirurgicală stomatologică pentru care s-a administrat premedicație cu C1-inhibitor esterază recombinant. Examenul obiectiv relevă edem al mucoasei orale și faringiene, disfonie, tahicardie și hipoxemie ușoară. Simptomele s-au ameliorat semnificativ după administrarea subcutanată de icatibant. Edemul laringian este o complicație potențial letală a angioedemului ereditar. Intervențiile chirurgicale stomatologice și intubațiile orotraheale sunt factori de risc majori pentru exacerbări. Deși eficiența premedicației a fost raportată, în cazul de față exacerbarea a survenit în ciuda administrării de preparate recombinante de C1-inhibitor esterază. De asemenea, semnele și simptomele tipice de angioedem ereditar se consolidează, în mod obișnuit, în una până la două zile după faza prodromală. În cazul de față, tabloul clinic a avut o evoluție rapidă. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de bradikinină B2 a adus beneficii clinice rapide și eficiente.

Cuvinte cheie

angioedem ereditar (/reviste/alergologia?tag=angioedem ereditar) edem laringian (/reviste/alergologia?tag=edem laringian)

inhibitor de C1-esterază recombinant (/reviste/alergologia?tag=inhibitor de C1-esterază recombinant)

antagonist al receptorilor de bradikinină B2 (/reviste/alergologia?tag=antagonist al receptorilor de bradikinină B2)

Introducere

Angioedemul ereditar (HAE) cu deficit de inhibitor de C1-esterază (C1-INH) este o boală genetică rară, autozomal dominantă, cu o prevalență de aproximativ 1:50000 de locuitori^(1,2). Chiar dacă este o boală rară, aceasta are un impact nefast, sub aspect economic și social^(3,4).

Clinic, angioedemul ereditar se caracterizează prin episoade recurente și potențial fatale, de angioedem izolat, care au cel mai frecvent răsunet asupra tegumentului sau asupra tractului respirator superior și gastrointestinal^(1,5). Edemul poate fi localizat la nivelul extremităților, al laringelui, faringelui, feței, abdomenului și la nivelul organelor genitale⁽⁶⁾. Deși edemul se remite spontan în două până la cinci zile în absența tratamentului, acesta este adesea dureros și temporar debilitant⁽⁷⁾. Atacurile abdominale sunt severe, recurente, cu o durată de două-trei zile, însoțite de greață, vărsături, diaree și pot fi asociate în timpul atacului de ascită^(8,9). Deși atacurile laringiene (edem supraglotic) caracterizate prin disfagie, disfonie, stridor și dispnee sunt mai puțin frecvente, ele sunt amenințătoare de viață^(6,10-12). Perioada dintre debutul unui atac laringian fatal (ALF) și asfixiere (încetarea respirației și pierderea pulsului) a fost clasificată în trei faze diferite⁽⁶⁾:

1. Faza de dispnee: intervalul de la debutul simptomelor ALF până la începutul dispneei; durează, în medie, $3,7 \pm 3,2$ ore (interval: 0-11 ore).

2. Faza de dispnee: intervalul de la debutul dispneei până la pierderea cunoștinței; durează în medie 41 ± 49 minute (interval, 2 minute până la 4 ore).

3. Faza de pierdere a cunoștinței: intervalul de la debutul pierderii cunoștinței până la încetarea respirației și pierderea pulsului; durează în medie $8,9 \pm 5,1$ minute (interval: 2-20 minute).

Atacurile pot afecta simultan una sau mai multe regiuni anatomice sau pot începe într-o zonă, cu răspândire la o altă zonă⁽¹³⁾. Angioedemul ereditar poate evolua și cu simptome mai rare, cu diferite localizări⁽¹⁴⁾:

- afectare neurologică – durere de cap similară cu episodul migrenos, senzație de presiune la nivelul capului și la nivelul ochilor, tulburări de vedere;
- afectarea uretrei/vezicii urinare – retenție de urină, durere la micțiune;

- afectare musculară – edeme musculare dureroase;
- afectare articulară (a articulațiilor umărului și șoldului): artralгии;
- afectarea tractului respirator – senzația de constricție și presiune toracică, durere severă și dispnee;
- afectare renală: colici renale, lombalgie cronică severă.

Fiziopatologic, angioedemul ereditar se caracterizează prin deficiența inhibitorului de C1-esterază (C1-INH) la nivelul complementului și al sistemului kalicrein-kinină, care duce la eliberarea mediatorilor vasoactivi ai inflamației și, astfel, la creșterea permeabilității vasculare⁽¹⁵⁾. Toate formele de angioedem ereditar cu mecanism patogenetic elucidat se datorează supraproducerii de bradikinină⁽¹⁶⁾.

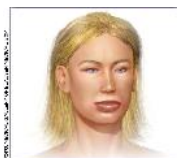


Figura 1. Ilustrație a angioedemului la nivelul buzelor

(/image/6708/0/figura_1_ilustratie_a_angioedemului_la_nivelul_buzelor_6708.png)

Intervențiile chirurgicale stomatologice și intubația orotraheală sunt factorii declanșatori majori ai exacerbărilor angioedemului ereditar⁽¹⁰⁾. Identificarea factorilor declanșatori (tabelul 1) și a simptomelor prodromale (tabel 2) ale atacurilor de angioedem ereditar permite recunoașterea atacurilor iminente și instituirea terapiei adecvate⁽¹⁷⁾.

Factori declanșatori ai atacurilor de angioedem ereditar ^(1,18)
• intervenții chirurgicale stomatologice • intubație orotraheală • anestezie generală • medicamente (antibiotice, analgetice, antiinflamatoare, antihistaminice, glucocorticoizi, epinefrină) • stres • infecții • alergeni • schimbări de temperatură • schimbări de altitudine • schimbări de mediu

Tabelul 1. Factori declanșatori ai atacurilor de angioedem ereditar^(1,18)

(/image/6707/0/tabelul_1_factori_declansatori_ai_atacurilor_de_angioedem_ereditar_6707.png)

Simptome prodromale ale atacurilor de angioedem ereditar ^(5,17)
• urticarie • prurit • eritem • mâncărimi • senzații de arsură • senzații de înțepături • senzații de greutate • senzații de umflătură • senzații de constricție • senzații de presiune • senzații de durere • senzații de căldură • senzații de frig • senzații de înțepături • senzații de arsură • senzații de umflătură • senzații de greutate • senzații de constricție • senzații de presiune • senzații de durere • senzații de căldură • senzații de frig

Tabelul 2. Simptomele prodromale ale atacurilor de angioedem ereditar^(5,17)

(/image/6706/0/tabelul_2_simptomele_prodromale_ale_atacurilor_de_angioedem_ereditar_6706.png)

Pentru diagnosticarea angioedemului ereditar se utilizează măsurarea concentrațiilor serice/plasmatică ale funcției C1-INH, proteinei C1-INH și C4. În angioedemul ereditar de tipul 1, care cuprinde aproximativ 85% dintre pacienți, atât concentrația, cât și funcția C1-INH sunt scăzute. În angioedemul ereditar de tipul 2, concentrațiile C1-INH sunt fie normale, fie crescute, în timp ce funcția C1-INH este redusă. Nivelul seric de C4 este de obicei scăzut la pacienții cu angioedem ereditar, dar sensibilitatea și specificitatea acestuia sunt limitate^(22,23).

Angioedemul ereditar trebuie suspectat la pacienții cu istoric personal de angioedem izolat recurent. Această suspiciune este în continuare dovedită când pacienții raportează:

- istoric familial pozitiv (deși acest lucru poate să nu apară la mai mult de 25% dintre pacienți);
- debutul simptomelor în copilărie/adolescență;
- sindrom dureros abdominal recurent, însoțit de alte manifestări digestive (greață, vărsături);
- eșecul răspunsului la antihistaminice, glucocorticoizi sau epinefrină;
- prezența semnelor sau simptomelor prodromale înainte de apariția edemelor și/sau
- absența urticariei⁽¹⁾.

De asemenea, angioedemul ereditar poate fi pus în evidență de terapia cu IECA/sartani. Pacienții cu angioedem indus de IECA trebuie investigați în sensul excluderii angioedemului ereditar.

Au fost identificate patru tipuri de angioedem dobândit și trei tipuri de angioedem ereditar^(5,24):

1. Angioedemul ereditar cu deficit de inhibitor de C1-esterază (C1-INH-HAE; deficit ereditar de inhibitor de C1-esterază)
2. Angioedemul ereditar cu mutație la nivelul Factorului XII (FXII-HAE); cu activitate normală a inhibitorului de C1-esterază⁽²⁵⁻²⁹⁾
3. Angioedemul ereditar de origine necunoscută (U-HAE; cauze necunoscute, probabil genetice)
4. Angioedemul dobândit cu deficit de inhibitor de C1-esterază (C1-INH-AAE; deficit dobândit de inhibitor de C1-esterază)⁽³⁰⁾
5. Angioedemul dobândit indus de terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA-AAE; asociat cu aportul de inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei)
6. Angioedemul dobândit idiopatic histaminergic (IH-AAE)
7. Angioedemul dobândit idiopatic nonhistaminergic (InH-AAE).

S-a raportat că premedicația cu C1-inhibitor esterază recombinant poate preveni exacerbările angioedemului ereditar^(31,32). De obicei, edemul laringian se dezvoltă în 24 până la 48 de ore după apariția semnelor prodromale. Cu toate acestea, au fost descrise cazuri de edem laringian fulminant, cu evoluție rapidă către deces^(11,12,33).

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 42 de ani, cunoscut cu angioedem ereditar, inclus în Programul Național de Angioedem Ereditar, care s-a adresat Departamentului de Alergologie al Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie „O. Fodor”, pentru disfagie, disfonie, edem facial și laterocervical drept, simptome care au debutat cu aproximativ o oră înaintea prezentării și la 48 de ore după o intervenție chirurgicală stomatologică, pentru care a primit premedicație cu preparatul recombinant de C1-inhibitor esterază (2100 U/ml, un flacon).

Din antecedentele heredocolaterale reținem un istoric de angioedem izolat recidivant la fratele și tatăl pacientului. Din istoricul afecțiunii aflăm că boala a debutat în copilărie, prin episoade repetate de angioedem izolat. Trauma fizică și stresul emoțional au fost descrise ca factori declanșatori ai simptomatologiei. Primul semn al unui atac era, de obicei, edemul localizat, care avea loc cel mai adesea la față, la nivelul extremităților, la nivelul gâtului sau la nivelul peretelui abdominal. Pacientul identifică drept simptome prodromale fatigabilitatea și greața. Episoadele de angioedem au o durată de două până la patru zile, cu o frecvență medie de patru sau cinci atacuri pe an.

Investigațiile paraclinice care susțin diagnosticul au fost efectuate în aprilie 2012. Măsurarea nivelului seric al complementului C4 a fost 0,042 g/l (cu valori normale cuprinse între 0,15 și 0,53 g/l), activitatea C1-inhibitorului a fost 20% (70-130%), iar C1-inhibitor antigen a fost 0,04 g/l (0,21-0,39 g/l).

Examenul obiectiv efectuat cu ocazia episodului actual a decelat edem al mucoasei orale și faringian, angioedem facial și laterocervical stâng, disfonie, TA: 137/74 mmHg, AV: 94 b/min, SaO₂: 95-96%, fără alte modificări patologice semnificative.

S-a administrat icatibantum, seringă preîncărcată nr. I, 30 mg s.c., la nivelul flancului superior stâng. În evoluție, manifestările clinice s-au ameliorat semnificativ, la aproximativ o oră de la administrarea icatibantului. Menționăm apariția unui discret eritem la sediul administrării medicamentului (reacție locală ușoară).

Pacientul a fost reinstruit cu privire la semnele de alarmă ale angioedemului ereditar și cu indicația de a lua legătura cu medicul curant alergolog, în cazul apariției acestora, precum și asupra autoadministrării de icatibant.

Discuții

Edemul laringian este o complicație potențial letală a angioedemului ereditar. Atacurile căilor respiratorii superioare pot avea ca rezultat asfixierea. Asfixia prin edem laringian este cauza principală a decesului la pacienții cu angioedem ereditar^(1,10).

Intervențiile chirurgicale stomatologice și intubațiile orotraheale sunt factori de risc majori pentru exacerbări. Factorii care conduc la creșterea sau scăderea riscului de apariție a edemului laringian la pacienții cu angioedem ereditar sunt⁽³⁴⁾:

- Risc crescut:
 - intervenție chirurgicală stomatologică anterioară sau anestezie generală cu intubare
 - vârsta cuprinsă între 11 și 45 de ani
 - istoric al unui sau al mai multor episoade de edem laringian
 - edem facial anterior
- Risc scăzut:
 - tratamentul pe termen lung cu androgeni atenuați (danazol, stanozolol)
 - vârsta mai mică de 11 ani sau peste 45 de ani
 - fără edeme laringiene anterioare

Terapia pentru C1-INH-HAE este destinată tratamentului atacurilor și terapiei profilactice^(1,24,32). Studiile au demonstrat că preparatul recombinant de C1-inhibitor esterază este eficient pentru tratamentul atacurilor acute de HAE. Mai mult, s-a observat o rată foarte scăzută de recurență a simptomelor (recidiva atacurilor) și eficacitatea a fost demonstrată în diferite zone anatomice (abdominale, periferice și laringiene)⁽³²⁾. Deși eficiența premedicației cu preparate recombinante de C1-inhibitor esterază a fost raportată^(32,35-37), în cazul de față exacerbarea a survenit în ciuda administrării acestuia. De asemenea, semnele și simptomele tipice de angioedem ereditar se consolidează, în mod obișnuit, în una până la două zile după faza prodromală. În cazul de față, tabloul clinic a avut o evoluție rapidă.

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de bradikinină B2 a adus beneficii clinice rapide și eficiente. Icatibantul a fost eficient și în general bine tolerat pentru tratamentul atacurilor acute de angioedem cutanat, abdominal și laringian la pacienții cu angioedem ereditar^(38,39).

Bibliografie

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;00:1–22.
2. Bygum A, Aygören-Pürsün E, Caballero T, et al. The hereditary angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. *BMC Dermatol*. 2012; 12: 4.
3. Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T, et al. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006–2007. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(5), 390–394.
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1), 47–53.
5. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, et al. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Oct;51(2):162–9.
6. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;130(3), 692– 697.
7. Kusuma A, Relan A, Knulst AC et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am. J. Med*. 2012;125(9), 937.e917–924.
8. Gábos G, et al. Recurrent ascites: a need to evaluate for hereditary angio-oedema. *Lancet* 2017; 390: 2119–20.
9. Bork K, Bindewald H, Böckers M, et al. Ascites and suspected acute abdomen in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Deutsch Med Wschr*. 1997;122:1347–50.
10. Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229–35.
11. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:349–354.
12. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(8):1088–94.
13. Hofman ZL, Relan A, Hack CE. Hereditary angioedema attacks: local swelling at multiple sites. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2016 Feb;50(1):34–40.
14. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med*. 2006;119(3), 267–274.
15. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol*. 2014;27(4), 159–163.
16. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525.

17. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; Vol. 26(6): 383-386
18. Zotter et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 44
19. Visy B, et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 2007;12:251-257.
20. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics*. 2016;137:e20152411.
21. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and Prodromal symptoms including Erythema Marginatum in Danish patients with hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(3):373–6.
22. Aabom A, Bygum A, Koch C. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*. 2017;50(15):816-21.
23. Farkas H, et al. “Nuts and bolts” of laboratory evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):140–51.
24. Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16.
25. Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert(R)) in a French cohort. *Eur J Dermatol*. 2017; 27(2):155–9
26. Magerl M, et al. Hereditary Angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37(3):571–84
27. Bork K, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–4.
28. Bafunno V, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. In press
29. Bork K, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-50.
30. Zanichelli A, et al. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1307-13.
31. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:821–827.
32. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-52
33. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*. 2017;62(1):107–10
34. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003 Dec;29(3):235-8.
35. Li HH, Moldovan D, Bernstein JA et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2015;3(3), 417–423.
36. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin. Exp. Allergy*. 2012;42(6), 929–935.
37. Magerl M, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(1):110–2.
38. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(6):779–88.
39. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, Riedl M. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):44-55.

MedicHub

Acasă (/acasa)

Misiunea noastră (/misiunea-noastra)

Știri (/stiri)

Reviste (/reviste)

Contact (/contact)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

MedicHub.ro (<https://www.facebook.com/MedicHub.ro/>)

Adresa