

Angioedema hereditario. Acercas de un caso clínico

Elizabeth Sosa*, Felipe Lemos†, Juan Insagaray‡, Ismael Rodríguez§

Resumen

Introducción: los angioedemas son motivo de consulta frecuente en alergología. Una minoría de ellos representa un desafío diagnóstico-terapéutico y concierne a la medicina transfusional.

Objetivo: reseñar la presentación clínica y el tratamiento de un paciente con angioedema hereditario.

Material y método: presentación de un caso clínico incluyendo antecedentes personales, familiares, descripción y reto de la enfermedad con aportes de literatura científica actualizada.

Resultados: abordaje de la patología en términos clínicos, paraclínicos, terapéuticos y preventivos a partir del caso desarrollado.

Conclusiones: se logró el encare de una entidad infrecuente y poco conocida con perspectivas de mejora diagnóstico-terapéutica a favor de la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Angioedemas hereditarios
Proteína inhibidora del complemento C1
Informes de casos
Crisis de angioedema

Key words: Angioedemas, hereditary
Complement C1 inhibitor protein
Case reports
Angioedema crisis

Introducción

El angioedema, entendido como la tumefacción localizada y transitoria de las capas más profundas de la piel o de las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores o del tracto gastrointestinal⁽¹⁻⁴⁾, es una causa frecuente de consulta con el especialista en alergología. Etiológicamente se clasifica en: 1) alérgico; 2) relacionado con fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antiinflamatorios no esteroideos [AINE], salicilatos); 3) deficiencias del inhibidor-C1 (angioedema hereditario [AEH] o angioedema adquirido [AEA]); 4) idiopático; 5) raras causas de angioedema (por ejemplo, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedades del tejido conectivo, etcétera)⁽¹⁾.

El AEH representa a una minoría de los pacientes con angioedema, lo que constituye un desafío diagnóstico y terapéutico que puede poner al paciente en una situación de riesgo vital, siendo su cuidado resorte de la medicina transfusional.

Objetivo

Describir la clínica de un paciente con AEH y actualizar el conocimiento respecto a su diagnóstico, fisiopatología, tratamiento y prevención.

Marco teórico

El AEH es una enfermedad rara (incidencia de 1:10.000 a 1:50.000 habitantes)^(3,5) de transmisión autosómica dominante que se produce en su forma clásica por deficiencia o disfunción del inhibidor-C1 (INH-C1)⁽¹⁻⁴⁾, siendo C1 la enzima que inicia la cascada del complemento en su vía clásica. Se debe a una alteración en el

* Ex Residente Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional.

† Ex Profesor Adjunto Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional.

‡ Profesor Agregado Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional.

§ Profesor Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional.

Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dra. Elizabeth Sosa. Correo electrónico: elissuy@gmail.com

Recibido: 10/9/18

Aprobado: 7/1/19

gen que codifica la proteína INH-C1. Este se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (q12-q13.1)^(6,7) y se han identificado cerca de 300 mutaciones diferentes⁽²⁾. Aproximadamente el 25% de los casos es resultado de mutaciones *de novo* y no tienen antecedentes familiares⁽²⁾. Ha sido descrito en todas las etnias afectando a ambos sexos por igual^(3,4). El INH-C1 es una globulina alfa-2 de síntesis hepática cuya acción primordial es regular la activación de la vía clásica del complemento. También modula la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, interrelacionadas entre sí, al inactivar el factor XIIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo la producción de bradicinina. La bradicinina, un potente vasodilatador, es considerada responsable de la mayoría de los síntomas del AEH, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos bioquímicos responsables de sus crisis⁽⁶⁾.

Se describen tres variantes: el 85% de los casos es tipo I con niveles antigénicos y funcionales bajos de INH-C1 y en el casi 15% restante es tipo II con nivel antigénico normal o alto de INH-C1, pero funcionalmente deficiente^(1,4). El AEH tipo III se caracteriza por una clínica idéntica a los AEH clásicos (I y II), tiene historia familiar positiva, pero los estudios del complemento son normales (INH-C1 antigénico, funcional y C4) aun durante las crisis⁽¹⁾. Es de herencia dominante ligada al cromosoma X y afectaría a mujeres, poniéndose de manifiesto al consumir anticonceptivos con estrógenos^(6,7).

Descripción del caso

Paciente de sexo masculino de 58 años, catalogado desde hace tres años como portador de AEH por clínica compatible de episodios de angioedemas recurrentes que no responden a tratamientos habituales (por ejemplo, antihistamínicos) y confirmación de caso en familiar de primer grado (hijo). Hasta el momento de la revisión, no cuenta con dosificaciones de INH-C1.

El historial de sus crisis lo describe mayormente como eventos de edema de piel circunscritos y deformantes, a veces con limitación de movimiento, para todos los casos sin urticaria (sin habones ni prurito). Ocasionalmente, simples edemas incómodos de manos o genitales que ni siquiera llevan a la consulta, autolimitados, de dos a cuatro días de duración. Algunos de sus episodios han tenido lugar a nivel de vías aéreas superiores, causando disfonía o alteraciones en la deglución. No refiere consultas por eventos en la esfera digestiva, como sí los presentara en alguna oportunidad su hijo (dolor intenso, náuseas, vómitos, diarrea, peritonismo, etcétera).

Nuestro paciente ha podido identificar síntomas prodrómicos como cansancio o cambios de humor y sucesos gatillo como estrés, ansiedad, procedimientos odontológicos o exposición al frío. La frecuencia de sus crisis

fue de hasta cuatro episodios al año. En cada consulta hospitalaria en los últimos tres años fue siempre tratado con plasma fresco congelado (PFC) y además premedicado con clorfeniramina maleato por alergia cutánea al mismo.

Destacamos que el aquejado no padece de otras enfermedades médicas crónicas y fue tabaquista, en abstinencia desde hace dos años. Amigdalectomizado, apendicectomizado y colecistectomizado. Alérgico a corticoides. Grupo sanguíneo: O Rh (D) positivo, anticuerpos irregulares negativos. Como antecedente familiar se destaca que tanto su madre, como tres hijos, fueron catalogados como portadores de la misma enfermedad y que solo un hijo cuenta con la confirmación diagnóstica con dosificación INH-C1 deficitaria acorde (variante tipo I).

En su última crisis, consulta en emergencia del Hospital de Clínicas por odinofagia espontánea de menos de dos horas de evolución y disfagia leve. Sin disnea, sin disfonía, ni otra sintomatología asociada. Al examen físico, paciente lúcido, con buen estado general, bien hidratado y perfundido, normocoloreado, apirético. Del examen bucofaríngeo se constata edema de úvula y pilar derecho. En lo cardiovascular, ritmo regular de 80 cpm, normotenso. En lo pleuropulmonar, eupneico, murmullo alveolovesicular presente bilateral sin estertores, saturación de oxígeno de 96% ventilando espontáneamente al aire. Valorado por otorrinolaringólogo de emergencia descarta compromiso de glotis. Recibe tratamiento con cuatro PFC (800 ml en total, a dosis de 10 ml/kg, peso del paciente 80 kg) premedicados con antialérgico, como única dosis, con buena respuesta y alta posterior. Se cita en diferido en policlínica de hemoterapia para control, destacando una muy buena evolución.

Discusión

Según la Asociación Uruguaya de Angioedema Hereditario, en el año 2015 había solo 14 casos reportados. Para nuestra población, según la incidencia general, se calcula que debería haber al menos 100 casos más no diagnosticados.

El AEH clásico se identifica en el entorno de una historia clínica sugestiva de angioedema episódico sin urticaria o episodios de dolor abdominal recurrente inexplicado en pacientes que también tienen ataques cutáneos, o un episodio de angioedema laríngeo inexplicado, donde además puede existir una historia familiar de angioedema. Los episodios laríngeos sin tratamiento pueden llegar a causar la muerte por asfixia, siendo reportada una mortalidad histórica de hasta 50%⁽³⁾. La clínica y severidad de la enfermedad difieren marcadamente entre los distintos miembros de una familia, incluso a pesar de que la mutación sea la misma⁽¹⁾. Desde el punto de vista

del laboratorio suelen detectarse anormalidades específicas en proteínas del complemento (INH-C1).

Como señalamos, el AEH se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento para otros tipos de angioedema, incluyendo antihistamínicos, corticoides y adrenalina. Esto se debe a que la histamina y otros mediadores de los mastocitos no están directamente involucrados en su fisiopatología⁽²⁾. Los tratamientos efectivos son los que reemplazan el INH-C1, los que incrementan su síntesis hepática o los que bloquean la formación de bradixinina, o su unión al receptor.

En nuestro caso estamos en presencia de un paciente con una patología rara, con una clínica y un escenario familiar compatible con AEH, hasta el momento no confirmado por paraclínica, cuando consideramos realizar una primera dosificación de INH-C1.

Los estudios del complemento deben ser realizados cuando el paciente no se encuentra recibiendo tratamiento porque puede alterar los resultados. Si un tratamiento ha sido iniciado, debe ser discontinuado por un período de tiempo apropiado antes de obtener dichos estudios (una semana para los que reemplazan el INH-C1, tres semanas para los que incrementan su síntesis hepática). Las dosificaciones del complemento deben ser realizadas por laboratorios acreditados a partir de suero fresco o suero fresco congelado que no tenga más de cuatro horas. Un retraso prolongado en el procesamiento o refrigeración de la muestra lleva a su deterioro. Si bien está descrita la dosificación de C4 en esta nosología, dada su labilidad en la etapa preanalítica, el INH-C1 es más fidedigno.

El paciente fue remitido a tomarse una muestra luego de diez días de haber recibido PFC en un laboratorio externo avalado, en dos oportunidades separadas por seis meses. El resultado de dichas dosificaciones INH-C1 fueron: 21,7 y 14,4 mg/dl con un intervalo normal de referencia de 21 a 39 mg/dl. Podemos destacar que la primera de ellas se encuentra en el límite inferior del rango normal y la segunda por debajo, siendo acorde con el contexto clínico personal y clínico-paraclínico familiar, pudiendo hacer diagnóstico de AEH tipo I.

Dada la baja frecuencia de esta enfermedad, la sospecha clínica ante la consulta en emergencia, así como el tratamiento específico, se ven en general demorados en la asistencia médica inicial⁽⁵⁾, por lo que frente a esta situación se recomienda que todos los pacientes afectados estén equipados con: 1) un brazalete o collar con información médica que identifique su condición; 2) un plan de tratamiento escrito de crisis agudas para uso en el departamento de emergencias con información de contacto del médico tratante⁽¹⁾.

Los tratamientos de primera línea para episodios agudos de AEH son: inhibidor C1 plasmático humano (INH-C1p), disponible en Argentina desde 2002, utilizado a dosis de 20 UI/kg de peso⁽³⁾, o inhibidor C1 recombinante (INH-C1r). Ninguno de estos se encuentra disponible en Uruguay.

Como fue dicho, se ha identificado la bradixinina como un mediador crítico en la fisiopatogénesis de esta enfermedad, lo que ha llevado a la utilización de nuevos fármacos que interfieren en la producción de la misma. Estos nuevos tratamientos son de más fácil aplicación y pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad. Ecallantide, un inhibidor de la calicreína (solo disponible en Estados Unidos); icatibant, un antagonista del receptor B2 de la bradiquinina (disponible en Estados Unidos, Unión Europea, y en Argentina desde 2014). El alto precio de estos medicamentos y su rápido vencimiento los hacen poco atractivos para el inventario de las farmacias de hospitales y público en general⁽⁵⁾.

En cuanto al plasma, si bien es considerado de segunda línea, es el tratamiento implementado para esta patología en nuestro país. Se utiliza sobre todo en las crisis agudas laríngeas y gastrointestinales severas. Según algunos protocolos, pueden administrarse inicialmente dos unidades de plasma. Esta dosis puede ser repetida cada dos a cuatro horas hasta que haya mejoría clínica. También puede indicarse a dosis de 10-15 ml/kg de peso, como en la última consulta referida de nuestro paciente. Una vez que la crisis comienza a disminuir, usualmente ya no se requiere más plasma. Si el paciente tiene comorbilidades que aumentan el riesgo de sobrecarga de volumen, se transfundirá en forma lenta y monitorizada. El plasma contiene una serie de componentes del complemento, incluyendo el INH-C1. También contiene sustratos proteicos (precalicreína y quinínogeno de alto peso molecular), lo que podría en teoría consumir el INH-C1 disponible y paradójicamente empeorar el angioedema, aunque esto fue reportado rara vez.

Para pacientes con ataques gastrointestinales leves a moderados se sugiere tratamiento de soporte (rehidratación y tratamiento sintomático) (grado 2C).

Para los pacientes con ataques cutáneos que no involucran la piel adyacente a la vía aérea se sugiere no tratar (grado 2C)⁽¹⁾.

Por otro lado, tres clases de fármacos se han descrito para el tratamiento preventivo del ataque agudo a largo plazo, cuyo objetivo es disminuir la cantidad de episodios por período de tiempo. Se administra el medicamento cuando los pacientes están libres de síntomas y en forma continua. Estos son: andrógenos atenuados (danazol), agentes fibrinolíticos e INH-C1p⁽³⁾. Ocasionalmente, los pacientes con AEH son sometidos a situaciones que desencadenaron ataques anteriormente, como

los procedimientos odontológicos invasivos y cirugías. En esas circunstancias, puede realizarse un tratamiento preventivo a corto plazo haciendo uso de INH-C1p una hora antes del procedimiento o danazol por cinco días antes y cinco días después del procedimiento⁽³⁾.

Siguiendo en términos de prevención, se debe evitar disparadores como traumas (sobre todo faciales), reconocimiento y pronto tratamiento de infecciones orales o dentarias. En el caso de la mujer, evitar medicamentos estrógenos dependientes tales como el reemplazo hormonal y los anticonceptivos. Evitar los IECA, siendo los bloqueantes de angiotensina II (ARAI) mejor tolerados⁽¹⁾.

El pronóstico de los pacientes con AEH es variable. Una vez que los ataques han comenzado generalmente continúan a través de la vida del paciente, aunque su frecuencia puede ser reducida dramáticamente con el manejo anteriormente mencionado.

Conclusiones

Ante un paciente con angioedema sin urticaria hay que identificar las causas inusuales que pueden poner en riesgo la vida. Una de ellas es el AEH, que debe pensarse sobre todo cuando hay antecedentes familiares de cuadros similares. Es importante llegar al diagnóstico, ya que no responde a tratamientos habituales de angioedema y sus crisis pueden ser fatales. Una de las dificultades diagnósticas es su rareza así como la falta de acceso en nuestro medio a los estudios de laboratorio necesarios. En Uruguay existe un gran retraso en el diagnóstico, un tratamiento insuficiente y escasa accesibilidad al tratamiento con fármacos de primera línea durante las crisis. Estos problemas, en su conjunto, no aminoran la frecuencia y morbilidad de los ataques, y hacen que el riesgo de mortalidad por edema laríngeo continúe siendo una amenaza. Creemos fundamental difundir esta y más información para mejorar el conocimiento médico de esta patología y optimizar la calidad de vida de los pacientes.

Abstract

Introduction: angioedemas are a frequent cause of consultation in allergology. A small number of cases imply a diagnostic and therapeutic challenge and involve transfusion medicine.

Objective: to outline the clinical presentation and handling of a patient with hereditary angioedema.

Method: presentation of the clinical case including personal and family history, as well as a description and

account of the condition's challenge with the contribution of updated scientific literature.

Results: ways of approaching the condition in clinical, paraclinical, therapeutic and prophylactic terms, based on the study of a case.

Conclusions: the study managed to address this rather unusual and not well known condition, with the prospect of diagnostic and therapeutic improvement for the quality of life of these patients.

Resumo

Introdução: os angioedemas são uma causa de consulta frequente em alergologia. Uma pequena porcentagem é um desafio diagnóstico-terapêutico e é objeto de estudo da medicina transfusional.

Objetivo: descrever as características clínicas e o manejo de um paciente com angioedema hereditário.

Método: apresentação de um caso clínico incluindo antecedentes pessoais, familiares, descrição e desafio da doença e revisão da literatura científica.

Resultados: abordagem da patologia em termos clínicos, de exames complementares, terapêuticos e preventivos a partir do caso estudado.

Conclusões: estudou-se uma entidade rara e pouco conhecida com perspectivas de melhoria diagnóstico-terapêutica com benefícios para a qualidade de vida destes pacientes.

Bibliografía

1. **Di Marco P.** Angioedema hereditario [Monografía doctoral]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2012.
2. **Cicardi M, Zuraw B.** Hereditary angioedema: pathogenesis and diagnosis. En: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-pathogenesis-and-diagnosis> [Consulta: 30 noviembre 2018].
3. **Malbrán A, Fernández Romero D, Menéndez A.** Angioedema hereditario: guía de tratamiento. Medicina (B. Aires) 2012; 72(2):119-23.
4. **Fernández Romero D, Di Marco P, Malbrán A.** Angioedema hereditario: historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. Medicina (B. Aires) 2009; 69(6):601-6.
5. **Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero D.** Angioedema hereditario: tratamiento del ataque agudo en la Argentina. Medicina (B. Aires) 2014; 74(3):198-200.
6. **Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés J, Cebrero de Torre A.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. Farm Hosp 2013; 37(6):521-9.
7. **Osorio H, Rodríguez J.** Angioedema hereditario. Acta Med Colomb 2012; 37(1):34-7.