



## Manifestación atípica de angioedema hereditario. Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Cecilia Yvonne García Cobas,\* Sandra N. González Díaz,\* Alfredo Arias Cruz,\* Alejandra Macías Weinmann,\* María del Carmen Zárate Hernández\*

### RESUMEN

El angioedema hereditario es un padecimiento poco frecuente causado por defectos en el gen del inhibidor del C1, caracterizado típicamente por episodios recurrentes de edema en diferentes regiones del cuerpo, que en algunos casos incluyen edema laríngeo. Las concentraciones séricas bajas del inhibidor del C1 confirman el diagnóstico. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento tempranos debido a las potenciales consecuencias fatales de esta enfermedad y las múltiples alteraciones en la calidad de vida a las que se ha vinculado. El tratamiento de elección es la terapia sustitutiva con concentrado de inhibidor del C1. Se comunica el caso de una paciente de 27 años de edad con episodios diarios de edema periorbitario, en los labios y en las extremidades inferiores, de siete años de evolución, clasificado como angioedema hereditario tipo II. Se prescribió tratamiento con andrógenos atenuados con esquema de incremento progresivo, y manifestó evolución tórpida sin respuesta favorable. El caso corresponde a aparición atípica con ataques diarios de angioedema, a diferencia de la clásica con ataques intermitentes.

**Palabras clave:** angioedema hereditario, deficiencia del inhibidor del C1.

### ABSTRACT

Hereditary angioedema is an uncommon disorder mainly caused by defects of the gene for C1 inhibitor. These patients present recurrent edema episodes in the different regions of the body, including larynx edema in some cases. Low plasma levels of C1 inhibitor confirm the diagnosis. It is important to establish an early diagnosis and prompt treatment to this disorder due to its potential of fatal consequences and multiple alterations in the quality of life that have been associated with. The indicated treatment is substitutive therapy of C1 inhibitor concentrate. We present the case of a patient a 27 year-old female with a history of seven years of evolution, with daily periorbital, upper and lower extremities and labial edema episodes who was classified as C1 inhibitor deficiency type II. She began treatment with attenuated androgens in progressive increased doses with poor response, appearing torpid evolution without a favorable response. This case corresponds to a very atypical presentation of C1 inhibitor deficiency with daily symptoms, unlike the typical intermittent course of the classic disease.

**Key words:** hereditary angioedema, C1 inhibitor deficiency.

**E**l angioedema hereditario es una enfermedad rara y de evolución recurrente e impredecible, que tiene una marcada tendencia familiar.<sup>1</sup> Se debe a una deficiencia

del inhibidor del C1, de origen genético, con penetrancia incompleta y patrón autosómico dominante, cuya alteración está localizada en el cromosoma 11 (región q12-q13.1).<sup>1-3</sup> Se ha reportado que hasta en una tercera parte de los casos pueden ocurrir mutaciones de novo.<sup>4</sup>

Debido a que el inhibidor del C1 tiene actividad reguladora sobre el sistema del complemento (vías clásica y de la lectina) y sobre la kalicreína y el factor XII de la coagulación, su deficiencia conduce a incremento en la permeabilidad vascular con la consecuente extravasación intersticial de líquido, lo cual se debe a la liberación de bradicinina y cininas del complemento. Estas alteraciones facilitan la aparición del edema característico en el angioedema hereditario y se muestran en la figura 1.<sup>5-7</sup>

\* Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Cecilia Y. García Cobas. Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Av. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León. Tel.: (01- 81) 83 46 25 15. Fax: (01-81) 83 47 67 98.

E-mail: cecyvonedr@hotmail.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)



**Figura 1.** Estado de las diferentes vías de generación de cininas en la deficiencia del inhibidor de C1. Las concentraciones bajas del inhibidor producen activación descontrolada del factor XII de la coagulación, lo que genera kaliceína y plasmina. La kaliceína libera bradicinina, mientras que la plasmina produce cinina de C2 a partir de C2 activado. Durante la activación basal del complemento se produce C2 activado de manera continua como resultado de un control insuficiente de la autoactivación de C1 causada por la deficiencia del inhibidor. Adaptado de: Agostini A. et al. Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S27.

Aunque el angioedema hereditario es poco frecuente, es potencialmente fatal, ya que debido al edema laríngeo que origina puede provocar la muerte en uno de cada cinco individuos afectados.<sup>1</sup> El angioedema hereditario tiene una distribución universal, sin distinción de raza ni sexo, y de acuerdo con estudios en diferentes poblaciones, su incidencia varía de 1:10,000 a 1:150,000.<sup>8</sup> A pesar de que se desconoce la prevalencia de esta enfermedad en Latinoamérica, es un padecimiento conocido y con varios casos típicos reportados, como el presentado recientemente por Jiménez-Saab y colaboradores en la Ciudad de México.<sup>9</sup>

La edad de inicio de los síntomas es variable e incluso en 40% de los casos las primeras manifestaciones aparecen en los primeros cuatro años de vida.<sup>7</sup> La característica clínica más importante en el angioedema hereditario es el edema recurrente sin urticaria, habitualmente no pruriginoso, de aparición y remisión rápidas (con resolución espontánea en 24 a 48 horas) y que puede afectar las extremidades, la cara, el tronco, el tracto gastrointestinal, las regiones genitourinarias o la vía aérea inferior. Los síntomas

abdominales incluyen náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea posterior al ataque.<sup>8,10</sup> Los factores que con mayor frecuencia precipitan la aparición de los síntomas son: traumatismos accidentales o quirúrgicos, menstruación, embarazo, alteraciones emocionales, infecciones, y el uso de estrógenos y otros fármacos.<sup>10-11</sup> Sin embargo, en muchas ocasiones no se identifica el factor desencadenante. El periodo asintomático entre los ataques es variable, puede ser de semanas, meses o incluso años en los casos más benignos.<sup>7</sup>

Se comunica un caso de angioedema hereditario con manifestación clínica atípica en una mujer con antecedentes de angioedema crónico.

## REPORTE DEL CASO

Se trata de una paciente de 27 años de edad, quien llegó a nuestro centro con diagnóstico de angioedema crónico. Datos familiares relevantes: tía materna con antecedentes de angioedema y urticaria crónica y diabetes mellitus tipo 2. A los 25 años de edad se le diagnosticó gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, que se trató exitosamente con lanzoprazol, cisaprida y antibióticos, lo que se corroboró con pruebas de aliento negativas posteriores al tratamiento. A los 20 años de edad comenzó con episodios recurrentes de edema de aparición diaria e intensidad variable, en la cara (palpebral y labial) y las extremidades superiores e inferiores. No identificó factores atenuantes ni desencadenantes en ninguno de sus ataques y sus actividades diarias no se veían afectadas por sus síntomas. Aunque algunos de sus episodios de angioedema se acompañaban de distensión abdominal, ninguno se asoció a síntomas respiratorios. Además, refería estreñimiento crónico y episodios ocasionales de tenesmo vesical. Durante su evolución, había recibido diversos tratamientos con antihistamínicos, corticoesteroides sistémicos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, pero con ninguno mejoró.

A la exploración física, sus signos vitales y somatometría eran normales. Tenía edema en los párpados inferiores, el cual era blando, doloroso a la presión y sin aumento de calor local ni cambios

en la coloración de la piel. El resto del examen físico era normal.

Como parte de la evaluación diagnóstica inicial se le solicitaron diversos estudios de laboratorio y gabinete que incluyeron biometría hemática, perfil bioquímico, concentraciones séricas de inmunoglobulinas, diversas concentraciones séricas hormonales (LH, FSH, estradiol, prolactina, progesterona, testosterona, TSH, T3 y T4 total y libre), examen general de orina, colon por enema, electrocardiograma, tomografía axial computada abdominal y ultrasonido renal y hepático, cuyos resultados fueron normales. También se le realizaron pruebas cutáneas con extractos comerciales de aeroalergenos y alimentos, con resultados negativos.

Durante el periodo de estudio inicial en nuestro hospital se le indicó tratamiento con una combinación de fexofenadina (180 mg/día), ranitidina (300 mg/día) y montelukast (10 mg/día), el cual recibió durante seis semanas sin mostrar cambios.

Al continuar con el tratamiento de la paciente, se solicitaron otros estudios inmunológicos, cuyos resultados fueron: CH50 19 UCH50/mL (valores de referencia [VR]= 20-50 UCH50/mL), C3 46.9 mg/% (VR= 50-120 mg/%), C4 13.3 mg/% (VR= 20-50 mg/%), actividad funcional del C1-INH 22.9% (VR= 70-130%), actividad antigénica del inhibidor del C1 76% (VR= 78-122%), anticuerpos antinucleares negativos y anticuerpos antitiroideos negativos.

Con base en los datos clínicos y los resultados de laboratorio se estableció el diagnóstico de angioedema hereditario y se indicó tratamiento con danazol, a una dosis inicial de 200 mg diarios, que se incrementó progresivamente durante los siguientes cinco meses hasta alcanzar una dosis de 800 mg/día. La paciente suspendió el tratamiento antes de completar el sexto mes, debido a que no mostró mejoría clínica durante el tiempo en el que recibió el danazol, y por la aparición de amenorrea secundaria, aumento de peso y cambios en el timbre de voz. Sin tratamiento farmacológico, todavía manifiesta episodios diarios autolimitados de edema en la cara y las extremidades, que se acompañan ocasionalmente de dolor abdominal. Los efectos colaterales que manifestó por el uso de andrógenos atenuados

desaparecieron al suspender el medicamento. No se logró identificar algún agente desencadenante de sus síntomas, y tampoco se tuvo acceso al tratamiento de concentrados de inhibidor del C1.

## DISCUSIÓN

En el caso expuesto en este artículo, se pudo establecer el diagnóstico de angioedema hereditario al considerar algunos datos clínicos de la paciente, además de concentraciones séricas bajas del inhibidor del C1 y del sustrato natural del C1 activado (C4), con lo que se cumple con los criterios suficientes para el diagnóstico de esta enfermedad (cuadro 1).<sup>10,15</sup> Se descartaron adecuadamente otras causas de edema recurrente, como enfermedades cardíacas, renales, hepáticas, metabólicas e infecciosas.

A diferencia de la manifestación típica del angioedema hereditario con ataques de angioedema

**Cuadro 1.** Criterios para el diagnóstico de angioedema por deficiencia del inhibidor del C1 (C1-INH)

### I. Criterios clínicos

a) Mayores:

1. Angioedema subcutáneo autolimitado no inflamatorio, sin urticaria, recurrente y de duración mayor a 12 horas.
2. Dolor abdominal de remisión espontánea sin causa orgánica demostrada, recurrente y de duración mayor a 6 horas.
3. Edema laríngeo recurrente.

b) Menor:

4. Antecedentes familiares de angioedema recurrente, dolor abdominal o edema laríngeo.

### II. Criterios de laboratorio

1. Concentraciones del C1-INH <50% del valor normal en dos determinaciones separadas y en mayores de un año de edad.
2. Concentraciones funcionales del C1-INH <50% en dos determinaciones separadas y en mayores de un año de edad.
3. Mutaciones en el gen del C1-INH que alteren la síntesis, función de la proteína o ambas.

**El diagnóstico se establece al cumplir con un criterio clínico mayor y un criterio de laboratorio.**

Adaptado de: Agostini A. et al. Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114:S51-S131.

que se resuelven espontáneamente después de 48 a 72 horas con largos periodos de remisión entre los ataques sintomáticos, la paciente tuvo episodios diarios desde el inicio de su enfermedad.

Se han descrito tres variantes de angioedema hereditario: 1) angioedema hereditario tipo I, con disminución cuantitativa y funcional del inhibidor del C1 (85% de los casos de deficiencia del inhibidor del C1), 2) angioedema hereditario tipo II, con concentración normal de la proteína del inhibidor del C1, pero con función disminuida (15% de los casos de deficiencia del inhibidor del C1) y 3) una variedad recientemente descrita de angioedema hereditario estrógeno-dependiente con concentraciones y función normales del inhibidor C1.<sup>4-5,10-13</sup> Debido a que la paciente tenía disminución significativa de la función del inhibidor del C1 con concentración cuantitativa del mismo muy próximo al límite inferior normal, y que sus concentraciones séricas de estradiol eran normales, se puede concluir que padece la variedad de angioedema hereditario tipo II.

A pesar de que la paciente tenía el antecedente del aislamiento de *Helicobacter pylori*, bacteria cuya existencia se ha reportado en la literatura como potencial desencadenante de ataques sintomáticos,<sup>14</sup> las pruebas de aliento negativas posteriores al tratamiento que había recibido para la erradicación de *H. pylori* ayudaron a descartar la posibilidad de la participación de este agente en las manifestaciones clínicas del angioedema en este caso.

Recientemente se creó, como resultado de un consenso entre expertos, un instrumento para la evaluación de la intensidad y la gravedad del angioedema hereditario, por medio del cual se asigna una puntuación con base en la aparición clínica de la enfermedad, lo que permite, a su vez, clasificarla y sugerir el tratamiento requerido en cada paciente (cuadro 2).<sup>15</sup> De acuerdo con esta clasificación, el angioedema hereditario en nuestra paciente puede considerarse de clase I, debido a la aparición diaria de sus síntomas durante más de un año, por lo que requiere tratamiento sustitutivo con concentrado de inhibidor del C1 a dosis de 1,000 unidades por dosis,<sup>16</sup> tratamiento sustitutivo con andrógenos atenuados o ambos. Sin embargo, el tratamiento

**Cuadro 2.** Criterios para la evaluación de la gravedad del angioedema hereditario

Gravedad del ataque	Puntuación (anual)
Ataques leves (malestar pero no interrupción de la actividad diaria)	0.5 por cada 24 horas
Ataques moderados (malestar suficiente para reducir o afectar la actividad diaria normal)	1 por cada 24 horas
Ataques graves (incapacidad para trabajar o realizar actividades diarias)	2 por cada 24 horas
Necesidad de tratamiento	Puntuación (anual)
Tratamiento de emergencia: Conservador, sustitutivo (C1-INH, plasma fresco)	5 por cada tratamiento
Tratamiento de emergencia: invasor (intubación, traqueotomía)	25 por cada tratamiento
Profilaxis a largo plazo (> 6 meses)	25
Profilaxis durante 3-6 meses	12.5

Puntuación: > 30 = clase 1 (grave), 21-30 = clase 2 (grave), 11-20 = clase 3 (moderado), 1-10 = clase 4 (mínimo), 0 = clase 5 (asintomático). Las clases 1 y 2 requieren manejo activo, la clase 3 requiere profilaxis y las clases 4 y 5 no requieren manejo.

Adaptado de: Agostoni A, et al. Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-S131.

concentrado de inhibidor del C1 no pudo prescribirse en este caso debido a las dificultades en nuestro medio para su acceso.

Otro tratamiento propuesto para estos pacientes en situaciones de urgencia es el uso de plasma fresco congelado o tratado con solventes, seguido por la administración de andrógenos.<sup>17</sup> Otros tratamientos prometedores recientemente descritos incluyen el uso de inhibidor del C1 recombinante y el inhibidor del receptor para bradicinina<sup>18</sup> y kallicreína.

Aunado al tratamiento farmacológico, siempre deberá considerarse la educación al paciente y a sus familiares con la finalidad de identificar oportunamente situaciones de riesgo y complicaciones que pueden ocurrir en pacientes con angioedema hereditario y que son potencialmente fatales, por lo que requieren atención de urgencia.

En conclusión, la posibilidad de angioedema hereditario no debe descartarse en pacientes con

antecedentes de episodios recurrentes y con datos familiares de angioedema, sobre todo si existe pobre respuesta al tratamiento convencional con antihistamínicos y corticoesteroides. Aunque no es un comportamiento común, es importante considerar que los episodios sintomáticos en el angioedema hereditario pueden ser de aparición muy frecuente (incluso diaria) y sin un factor desencadenante aparente, tal como ocurre en el presente caso. Debido a que es potencialmente fatal, es imperativo el diagnóstico oportuno de este padecimiento, con la finalidad de establecer un tratamiento adecuado y así mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de muerte en los pacientes afectados.

#### REFERENCIAS

- Oehling A. Alergología e inmunología clínica. Cap. 15 Edema angioneurotico de Quincke y edema-heredo-familiar de Osler. 2ª ed. Madrid: Interamericana, 1998;pp:191-7.
- Pappalardo E, Zingale L, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: Quantitative evaluation by means of real time RT-PCR. 2004;114(3):638-44.
- Kaplan AP. C1 inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms. J Investig Allergol Clin Immunol 2001;11:211-9.
- Pappalardo E, Ciccardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A. Frequent *de novo* mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema J Allergy Clin Immunol 2000;106:1147-54.
- Cai S, Dole VS, Bergmeier W. A direct role for C1 inhibitor in regulation of leukocyte adhesion. J Immunol 2005;174:6462-6.
- Davis A. The pathogenesis of hereditary angioedema. Clin Immunol 2005;114:3-9.
- Farkas H, Ramat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. Acta Derm Venereol 2001;81:376-7.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71:206-15.
- Jimenez-Saab N, Gómez-Vera J, López-Tiró J, Nieto-Martínez S, Pliego-Reyes C. Angioedema hereditario. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Alergia Mex 2006;53(1):34-41.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2004;114:629-37.
- Binkley KE, Davis AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. Transfus Apheresis Sci 2003;29:215-9.
- Binkley KE, Davis AE. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000;106:546-50.
- Borck K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000;356:213-7.
- Muhammad R, Unzeitung J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. J Allergy Clin Immunol 1999;103:713-4.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Problems and progress. Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114:S51-S131.
- Zurab BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. Transfus Apheresis Sci 2003; 29:239-45.
- Farkas H, Ramat G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:153-61.
- Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. Clin Immunol 2005;114:10-16.

medigraphic.com