

## Angioedema hereditario de comienzo tardío

L. SÁNCHEZ-MORILLAS, M. REAÑO MARTOS, L. GONZÁLEZ SÁNCHEZ,  
A. IGLESIAS CADARSO, M. RODRÍGUEZ MOSQUERA

*Servicio de Alergia. Clínica Puerta de Hierro. Madrid*

### HEREDITARY ANGIOEDEMA OF DELAYED ONSET

#### RESUMEN

El angioedema hereditario es una patología caracterizada por episodios repetidos de edema que afecta a la piel y a mucosas de vías respiratorias superiores y del tubo digestivo, debido a un déficit o disfunción del inhibidor de la C<sub>1</sub> esterasa. Tiene un carácter hereditario con una herencia autosómica dominante con penetración variable. Presentamos un paciente de 56 años con episodios leves de edema, de reciente comienzo, en diferentes localizaciones como antebrazos, testículos y palmas de manos. Tras el estudio se objetiva una disminución de los valores de C<sub>1</sub>, C<sub>1</sub> inhibidor y C<sub>1</sub> inhibidor funcional, diagnosticándole de angioedema hereditario, haciéndose obligatorio realizar un estudio familiar.

**PALABRAS CLAVE:** Angioedema hereditario. Edema de Quincke. Inhibidor de la C<sub>1</sub> esterasa.

#### ABSTRACT

*Hereditary angioedema is a disorder characterized by episodes of angioedema of the skin, respiratory and gastrointestinal tract resulting from a defect in the C<sub>1</sub> esterase inhibitor. The disease is hereditary. Inheritance is autosomal dominant with incomplete penetration. We report a 56-year-old man with edema in different locations as forearm, testicles and palms. It started recently. The study showed low levels of C<sub>1</sub> and C<sub>1</sub> inhibitor. He was diagnosed of hereditary angioedema and it was necessary the family study.*

**KEY WORDS:** Hereditary angioedema. Quincke's edema. C<sub>1</sub> esterase inhibitor.

*Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, González Sánchez L, Iglesias Cadarso A, Rodríguez Mosquera M. Angioedema hereditario de comienzo tardío. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 84-86.*

#### INTRODUCCIÓN

El AE hereditario se caracteriza por episodios repetidos de AE que afecta a la piel y a mucosas de vías respiratorias superiores y del tubo digestivo, debido a una deficiencia o disfunción del inhibidor de la C<sub>1</sub> esterasa (1).

La forma hereditaria se transmite de forma autosómica dominante. Históricamente, existen dos tipos de AE hereditario: el tipo I es el más frecuente y es debido a un déficit cuantitativo de C<sub>1</sub> inhibidor, y el tipo II, debido a una alteración cualitativa de dicho C<sub>1</sub> inhibidor; existe una síntesis cuantitativamente normal o aumentada pero de una proteína disfuncionante que no puede inhibir a la C<sub>1</sub> esterasa. Últimamente se ha descrito un tipo III, ligado al cromosoma X (2,3). Con los años, se han descrito casos de AE adquirido debido a mutaciones espontáneas caracterizándose por bajas concentraciones de C<sub>1</sub> inhibidor y de los componentes C<sub>1</sub>, C<sub>1q</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>4</sub> con nive-

les normales de los componentes terminales, no existiendo en estos casos historia familiar de la enfermedad, instaurándose habitualmente los síntomas en la edad media de la vida (4).

La descripción inicial la hizo Quincke en 1882 (5) al objetivar el cuadro en dos generaciones de la misma familia. El carácter hereditario fue observado posteriormente por Osler en 1889 (6), al describir que se trataba de una herencia autosómica dominante con penetración incompleta, lo que hace obligado el estudio de la familia de los afectados (7).

#### CASO APORTADO

Varón de 56 años, sin antecedentes de alergia ni atopia, acudió a nuestra consulta por episodios aislados de angioedema de diferentes localizaciones (antebrazos, testículos, palmas) de menos de 5 años de evolución. Los cuadros aparecían espontáneamente sin correlación con fármacos o alimentos, teniendo una duración de 3-4 días y

*Trabajo aceptado:* 11 de septiembre de 2003

*Correspondencia:* Leticia Sánchez-Morillas. Servicio de Alergia. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. e-mail: lsanchezmorillas@hotmail.com

cediendo sin tratamiento. No asociación con prurito ni lesiones cutáneas. En alguna ocasión, el paciente requirió asistencia en urgencias por dichos cuadros. No refería antecedentes familiares de angioedema.

La exploración física del paciente al acudir a nuestra consulta fue normal, sin evidencia de angioedema.

*Pruebas complementarias:* el estudio de sangre periférica, velocidad de sedimentación globular y bioquímica fue normal. Parásitos en heces negativos. Las serologías fueron negativas para VHB, VHC y equinococo. La determinación de ANA y factor reumatoide fue normal mientras que se objetivó un valor de  $C_3$  de 136 mg/dL (80-170) y de  $C_4$  de 6 mg/dL (10-45); ante este hallazgo se decidió realizar un estudio más completo del complemento, obteniéndose de nuevo unos valores de  $C_4$ : 3,39 mg/dL,  $C_1$  inhibidor: 5,19 mg/dL (10-19) y  $C_1$  inhibidor funcional: 4,54 mg/dL (16+/-6 mg/dL). Con todo esto, llegamos a la conclusión de que estábamos ante un perfil de complemento concordante con el diagnóstico de angioedema hereditario.

El paciente tenía dos hijas que decidimos estudiar dado el carácter hereditario de la patología presentada. En ambos casos, tras el estudio, obtuvimos unas cifras disminuidas de  $C_4$  y de  $C_1$  inhibidor, habiendo heredado ambas hijas el déficit de  $C_1$  inhibidor, sin evidencia de síntomas hasta el momento.

## DISCUSIÓN

El  $C_1$  inhibidor regula la actividad de varios sistemas humorales como son la coagulación, la fibrinólisis, las cininas y el sistema del complemento. El déficit cualitativo o cuantitativo de  $C_1$  inhibidor, conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores  $C_3$  y  $C_5$ ; durante dicha activación, se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema (8,9).

Quincke y cols. (5) definieron inicialmente el angioedema hereditario como episodios de edema de tejido subcutáneo y/o mucosa que afecta a cara, extremidades, genitales, región dorsal y abdomen.

En la gran mayoría de los casos, la edad de comienzo, en el caso del angioedema hereditario, suele ser los primeros 6 años de vida, aunque el diagnóstico suele tardar en realizarse (4,10). Nielsen y cols. (8) describen el caso de un bebé de 19 meses de edad que presenta cuadros de angioedema que tras el estudio se concluye que es un angioedema hereditario.

Los pacientes pueden presentar episodios leves y graves (11). Los cuadros de edema son recurrentes, no dolorosos y autolimitados en 24-72 horas.

Clínicamente, puede haber afectación de la mucosa de las vías respiratorias superiores con edema de laringe, obstrucción respiratoria e incluso muerte por asfixia (2,7). La afecta-

ción abdominal puede cursar con cuadros de pseudobstrucción intestinal e incluso ascitis (11).

El tratamiento con antihistamínicos, corticoides y epinefrina es ineficaz en este tipo de cuadros. Durante los episodios agudos en los que exista un compromiso vital, el tratamiento idóneo es la administración intravenosa de concentrados de  $C_1$  inhibidor, disminuyendo los síntomas en menos de 1 hora y no asociando efectos adversos (8). Si no hay posibilidad de recibir este tratamiento, otra opción es la administración de plasma fresco congelado ya que contiene  $C_1$  inhibidor, aunque su uso es controvertido ya que también contiene  $C_4$  y  $C_2$ , que al actuar como sustrato podría empeorar el angioedema, además del riesgo de transmisión de enfermedades virales (10).

Dentro del tratamiento profiláctico o a largo plazo utilizado en los periodos intercrisis, hay estudios con numerosos fármacos como antifibrinolíticos que son de primera elección en pacientes pediátricos (9) y andrógenos atenuados que aumentan la síntesis hepática de  $C_1$  inhibidor, aunque presentan importantes efectos adversos; estos andrógenos están especialmente indicados en la profilaxis a corto plazo los días previos a determinados procedimientos médicos como extracciones odontológicas, endoscopias, manipulación de vía aérea e incluso intubación, dado el importante estrés que puede suponer al paciente dichos procedimientos y el consiguiente desarrollo de un episodio de angioedema (12-16).

En nuestro caso, el paciente presentaba clínica leve de angioedema que comenzó en la edad media de la vida, algo poco habitual en este tipo de patología. Por el momento, no ha presentado episodios que hayan comprometido su vida y debido a la poca frecuencia de los episodios, no realiza tratamiento de mantenimiento. Dado que se trata de una patología hereditaria, se estudió a sus hijas, encontrándose en ambas el mismo defecto a pesar de estar asintomáticas; por ello, se facilitó a la familia un vial de  $C_1$  inhibidor para que pueda ser administrado en un servicio de urgencias en caso de necesidad.

Con todo esto, queremos destacar la importancia del diagnóstico de esta patología a pesar de ser poco frecuente, dada la severidad que pueden tener algunos episodios de angioedema, requiriéndose en algunos casos la realización de traqueotomía. Además, por tratarse de un trastorno hereditario, se requiere el estudio de toda la familia.

En nuestro caso concreto, el paciente tenía dos hijas en las que también se objetivó el déficit de  $C_1$  inhibidor. A pesar de no haber presentado ningún episodio de angioedema, dado que estaban en edad fértil, se les recomendó la evitación de estrógenos como método anticonceptivo para evitar el desencadenamiento de los episodios.

## Bibliografía

- Weiler JM, Quinn SA, Woodworth GG, Brown DD, Layton TA, Maves KK. Does heparin prophylaxis prevent exacerbations of hereditary angioedema? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 995-1000.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417-29.
- Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired  $C1$ -esterase inhibitor deficiency patient with Helicobacter pylori infection. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 513-8.
- Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB. *Br J Dermatol* 2003; 148: 719-23.
- Quincke H. Über akutes ummschriebenes Hautodem. *Monatshfte für praktische Dermatologic* 1882; 1: 129-39.
- Osler W. *The principles and practice of medicine* 4<sup>th</sup> Edition Edinburgh-London. Young J Pentland 1901, p. 1140-1.

7. 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.
8. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wullemin W, Hack CE, Mollnes TE. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Immunopharmacology* 1996; 33: 359-60.
9. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 153-61.
10. Tricker ND, Malone KM, Ellis MM. Hereditary angioedema: a case report and literature review. *Gen Dent* 2002; 50: 540-3.
11. Eck SL, Morse JH, Janssen DA, Emerson SG, Markovitz DM. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 436-9.
12. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 235-8.
13. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Assoc* 2003; 134: 1088-94.
14. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patient with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 26: 163: 1229-35.
15. Sánchez-Palacios A, Schamann-Medina F, García-Marrero JA. Chronic angioedema. Three relevant cases. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 195-8.
16. Fay A, Abinum M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002; 55: 266-70.