

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO

## Hereditary angioedema

Irene María Méndez Ayala<sup>1</sup>, María Alejandra Quiroga<sup>1</sup>

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):13-23

### CONTENIDO

Siglas.....	3
Introducción.....	3
Epidemiología.....	4
Genética.....	4
Fisiopatología.....	5
AEH con deficiencia de C1 inhibidor - tipo I y tipo II....	5
C1 Inhibidor.....	5
Bradiquinina.....	7
AEH con C1 inhibidor normal.....	9
Manifestaciones clínicas.....	10
Diagnóstico de AEH.....	11
Historia clínica detallada.....	11
Examen físico.....	11
Análisis de laboratorio.....	12
Diagnóstico diferencial.....	13
Tratamiento del AEH.....	16
Manejo del ataque agudo.....	16
Indicaciones.....	16
Medicación.....	16
Profilaxis.....	17
A largo plazo.....	17
A corto plazo.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

### ABREVIATURAS

AE	angioedema
AEH	angioedema hereditario
AEH I	angioedema hereditario tipo I
AEH II	angioedema hereditario tipo II
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
C4	fracción 4 del complemento
C1-INH	proteína C1 inhibidor
FXII- HAE	angioedema hereditario por mutación en el gen del factor XII.
FXII	factor XII
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
U-HAE	angioedema hereditario de etiología desconocida.

### INTRODUCCIÓN

El *angioedema hereditario* es un trastorno autosómico dominante de baja prevalencia causado por la deficiencia en los niveles plasmáticos de la proteína C1 inhibidor o su disfunción.

Se caracteriza por episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso no pruriginoso que puede tener severas consecuencias, discapacitando y comprometiendo la vida del paciente.

Existen 2 tipos de *angioedema hereditario*: el primero asociado a deficiencia en los niveles plasmáticos de C1 Inhibidor, con 2 subtipos: tipo I deficiencia cuantitativa de C1 Inhibidor y tipo II con niveles normales o elevados de C1 inhibidor pero disfuncional. El segundo con C1 inhibidor normal el cual comprende: 1) el asociado a mutaciones en el gen del factor XII y 2) el de etiología desconocida.

Por ser un trastorno raro, de baja prevalencia, es subdiagnosticado y no sospechado por los médicos y dado que la carga genética es muy importante, no se realiza la pesquisa diagnóstica en muchos familiares de pacientes. Por lo que es crucial su correcto y oportuno diagnóstico.

Como consecuencia, las complicaciones prevenibles y tratables son erróneamente manejadas con terapias habituales para otros tipos de angioedema sin buena respuesta a las mismas.

Con el advenimiento de nuevas terapias efectivas y métodos diagnósticos, se ha enfatizado la pesquisa de miembros

1. Curso Superior de Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica, Año 2015.

Correspondencia: [secretaria@aaaaic.org.ar](mailto:secretaria@aaaaic.org.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

de la familia de pacientes con el objetivo de lograr reducir la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

Hasta el advenimiento de terapias efectivas, su mortalidad se encontraba entre el 20 y el 30%.

## EPIDEMIOLOGÍA

El *angioedema hereditario* es una patología rara que representa aproximadamente el 2% de todas las causas de angioedema y se presenta en 1/10.000 - 1/50.000 personas en todo el mundo<sup>1</sup>.

Afecta todas las razas y sexos en iguales proporciones<sup>2</sup>, aunque existe una predisposición mayor del sexo femenino a presentar cuadros más severos<sup>1</sup>.

El diagnóstico se hace en la 2da y 3ra década, pero los síntomas comienzan en la niñez y adolescencia sin ser identificados, sobre todo si no hay antecedentes familiares.

Aproximadamente el 40% de los pacientes experimenta su primer episodio antes de los 5 años de edad y el 75 % a la edad aproximada de 15 años<sup>1</sup>.

Los síntomas en la infancia son leves, la severidad va incrementándose a partir de la pubertad, aunque existen algunos reportes de pacientes que manifiestan disminución de los síntomas con el correr de los años. El 5% de los pacientes permanecen asintomáticos<sup>1</sup>.

## GENÉTICA

El *angioedema hereditario* (AEH) es un desorden autosómico dominante causado por disminución en los niveles plasmáticos o en la función de la proteína C1 inhibidor (C1-INH), debido a la mutación en uno de los dos alelos del gen que codifica para C1-INH, denominado SERPING1, ubicado en el cromosoma 11 (11q11-q13.1). La posición de la mutación dentro del gen determinará el tipo de AEH resultante<sup>3,4</sup>.

Si bien es una patología principalmente heredada, aproximadamente en el 50% de los casos<sup>4</sup> la ausencia de antecedentes familiares no descarta su diagnóstico debido a que se estima que en el 20 a 25% de los pacientes la mutación puede aparecer espontáneamente<sup>4,6</sup>.

Se han identificado hasta la actualidad más de 300 mutaciones diferentes en el gen C1-INH en pacientes con AEH<sup>7</sup>.

Se han descrito principalmente 2 tipos de AEH: con deficiencia de C1-INH y con C1-INH normal<sup>8</sup>.

El grupo con deficiencia de C1-INH se subdivide en 2 subtipos: tipo I que representa el 80-85% de los casos definido por concentraciones plasmáticas reducidas de la proteína C1-INH (con niveles alrededor del 5 al 30% de los valores esperados), en el cual la mutación se produce en todo el gen dando como resultado una proteína anormal que no es secretada, con disminución en los niveles de C1-INH tanto antigénico como funciona<sup>7</sup>.

En contraste, en el tipo II (15 a 20% de los casos) la mutación se encuentra generalmente en la sustitución de un único aminoácido principalmente en el exón 8 (en el sitio activo o cerca de él) y se manifiesta con niveles séricos de C1-INH relativamente normales o incluso levemente aumentados pero disfuncional (C1-INH antigénico normal pero funcional disminuido)<sup>4,7,9</sup>.

El segundo tipo de AEH ha sido descrito recientemente y no se encuentra relacionado con la deficiencia de C1-INH. Se divide también en 2 subtipos. En el primero, una subpoblación de pacientes presenta una mutación sin causa aparente en el gen que codifica el factor XII en la posición 309, donde una treonina es reemplazada por lisina o arginina y se presenta predominantemente (pero no exclusivamente) en pacientes de sexo femenino<sup>4,8,10</sup>.

El otro subgrupo de pacientes no presenta mutación en el factor XII, y se lo ha denominado AEH de causa desconocida<sup>11</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

### ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON DEFICIENCIA DE C1 INHIBIDOR - TIPO I Y TIPO II

#### C1 inhibidor

El C1-INH es un miembro de la familia de las *serpinas*, proteínas inhibidoras de proteasas, que se sintetiza principalmente en los hepatocitos pero puede serlo en los monocitos<sup>9</sup>. Participa en la regulación de varias cascadas metabólicas que producen inflamación<sup>12</sup>. Como su nombre lo indica, bloquea la activación del primer componente de la vía clásica del complemento, la C1 esterasa<sup>9</sup>.

La C1 esterasa circula por el torrente sanguíneo en forma inactiva y es activada durante procesos inmunológicos. Su función es iniciar la activación de la cascada del complemento escindiendo proteínas de la vía clásica (C4 y C2)<sup>8</sup>. La C1 esterasa es un complejo formado por 3 componentes C1q, C1r y C1s<sup>4</sup>.

El C1-INH es el principal regulador de la actividad de las fracciones C1r y C1s del complemento controlando tanto la activación como inhibición de la fracción C1q<sup>4</sup>.

Este complejo es inestable en ausencia de C1-INH de tal manera que C1r se auto activa conduciendo a la activación de C1s, que a su vez escinde y activa a C4<sup>8</sup>. Es por esto que en el 95% de los pacientes con AEH se pueden hallar niveles séricos bajos de C4 incluso cuando están asintomáticos<sup>4</sup>.

Los pacientes con deficiencia de C1-INH presentan niveles de C2 y C4 (sustratos naturales de la fracción C1s) notoriamente disminuidos durante los ataques de angioedema. La proteína C3 continúa a la C2 en la cascada, sus niveles se encuentran frecuentemente dentro de parámetros normales debido a que su regulación es independiente de C1-INH<sup>8</sup>.

C1-INH también inhibe otras proteasas en la cascada del complemento que forman parte de la *vía de las lectinas*, tales como la *serina proteasa*, que asocia manosa unida a lectina (MASP-1 y MASP-2)<sup>8</sup>. Inhibe además otras cascadas como el sistema de contacto (FXII y calicreína) la cascada fibrinolítica (plasminógeno y plasmina) y de la coagulación (factor XI y trombina)<sup>9</sup>.

Su disfunción tiene como resultado una disregulación de la cascada del complemento y del sistema de contacto<sup>13</sup>.

C1-INH es el inhibidor más potente del sistema de contacto, por lo tanto bajas concentraciones del mismo pueden activarlo. Su disminución produce una activación descontrolada del FXII<sup>13</sup>, que actúa sobre el complejo que forma la precalicreína con quininógenos de alto peso molecular en el torrente sanguíneo y la transforma en calicreína<sup>14</sup>; también produce activación de la cascada fibrinolítica provocando incremento de plasmina<sup>13</sup>.

La calicreína actúa sobre el complejo quininógenos de alto peso molecular y libera bradiquinina, un importante mediador de la inflamación<sup>15</sup>, factor de permeabilidad vascular, vasodilatación y contracción de músculo liso no vascular<sup>16,17</sup>. Este proceso se ve facilitado por la presencia de plasmina<sup>13</sup>.

Durante los ataques del AEH cada una de estas cascadas proteolíticas se activan y numerosas sustancias vasoactivas son generadas<sup>13</sup>. Cuál de ellas es responsable en el desencadenamiento de los síntomas ha sido materia de numerosas investigaciones y debates<sup>4</sup>.

Se han identificado dos mediadores potenciales responsables de los síntomas en el AEH: la *quinina C2*, generada a partir de la activación de la vía clásica del complemento, y la *bradiquinina*, generada a partir de la activación del sistema de contacto<sup>13</sup>.

Según evidencias clínicas y de laboratorio recientes confiables, se ha demostrado que la bradiquinina es el principal mediador del edema en el *angioedema hereditario*, y sus efectos se encuentran principalmente mediados a través del receptor B2<sup>18</sup>.

En los pacientes con AEH ha sido identificada calicreína plasmática activa en muestras de fluido de edema, no así en la de los controles normales. Se ha observado generación de bradiquinina durante la incubación *in vivo* de plasma de estos pacientes. Además, el sistema de contacto se activa *in vivo* durante los ataques de angioedema de los pacientes con AEH y se han hallado incrementos de los niveles de bradiquinina.

La capacidad de incrementar la permeabilidad vascular que se observa en la incubación *in vivo* de plasma con C1 inhibidor deficiente ha demostrado ser relevantemente independiente de C2 pero completamente dependiente del quininógeno de alto peso molecular (sustrato para bradiquinina)<sup>13</sup>.

Los pacientes con AEH son hiperreactivos a la inyección

cutánea de calicreína y poseen niveles elevados de bradiquinina y bajos de precalicreína y quininógeno de alto peso molecular durante los ataques de angioedema<sup>19</sup>.

### Bradiquinina

Las quininas son péptidos de bajo peso molecular que intervienen en procesos inflamatorios en virtud de su capacidad de activar las células endoteliales y como consecuencia generar vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, producción de óxido nítrico y movilización de ácido araquidónico.

Las quininas además estimulan las fibras nerviosas sensoriales periféricas causando disestesias y los parámetros clásicos de inflamación (rubor, calor, edema y dolor).

La bradiquinina es la sustancia vasoactiva mejor caracterizada de este grupo<sup>20</sup>.

Existen dos vías a través de las cuales se genera bradiquinina. Una de ellas está formada por dos componentes: una enzima tisular llamada calicreína y un sustrato plasmático, el quininógeno de bajo peso molecular.

La calicreína es secretada en muchos tejidos del organismo, pero algunos particularmente la producen en grandes cantidades, como los tejidos glandulares (saliva, glándulas sudoríparas y páncreas), pulmón, riñón, intestino y cerebro. Esta enzima es procesada intracelularmente por un precursor, la precalicreína, para producir calicreína tisular. La calicreína es secretada y actúa sobre el quininógeno de bajo peso molecular escindiéndolo hasta formar el péptido 10-amino-acido-lisyl-bradiquinina. (calidina). Una aminopeptidasa plasmática escinde el N-terminal lys y como resultado origina al péptido 9-amino-acidobradiquinina.

La segunda vía de formación, más compleja, involucra parte del mecanismo inicial por el que la vía intrínseca de la coagulación es activada.

El factor XII es la proteína iniciadora que se une a ciertas macromoléculas cargadas negativamente en la superficie de las células autoactivándose y formando el factor XIIa. Este factor actúa sobre dos sustratos: la precalicreína plasmática y el factor XI, los cuales circulan formando complejos con el quininógeno de alto peso molecular, clivándolo y obteniendo calicreína y factor XIa, respectivamente<sup>19</sup>.

La bradiquinina formada estimula la producción constitutiva del receptor B2 de bradiquinina en las células endoteliales, quien estimula a su vez al receptor B1<sup>19</sup>, que no es expresado constitucionalmente sino que es inducido en las membranas celulares ante un proceso inflamatorio, como ocurre ante la respuesta a traumatismos por daño tisular, endotoxinas bacterianas y citoquinas proinflamatorias como interleukina 1B o TNF (factor de necrosis tumoral)<sup>21,22</sup>.

La unión de bradiquinina a su receptor B2 en el endotelio

vascular produce un incremento en la permeabilidad microvascular. Reportes recientes sugieren que el aumento de la permeabilidad observado en los ataques de angioedema en el AEH, puede ser consecuencia de la combinación de bradiquinina, receptor B2 e inducción del receptor B1<sup>8</sup>.

La participación del receptor B1 en la generación de angioedema aún no está totalmente dilucidada. Estudios recientes *in vivo* e *in vitro* realizados en modelos animales experimentales y con células humanas sugieren una posible contribución del receptor B1 en el desarrollo y mantenimiento del angioedema, especialmente en presencia de citoquinas proinflamatorias<sup>20</sup>.

El mecanismo por el cual bradiquinina produce incremento de la permeabilidad vascular surge de sus efectos sobre la fosforilación de una célula del endotelio vascular, la caderina (EV-caderina).

La EV-caderina es una proteína clave involucrada en la formación de las uniones estrechas entre las células endoteliales, por las cuales se regula el pasaje de agua a través de la membrana endotelial. La bradiquinina activa a la fosfolipasa-C conduciendo a un incremento de calcio intracelular y de diacilglicerol, activando también la proteinquinasa C, esta fosforila a la beta-caderina y lleva a la internalización y destrucción de la EV-caderina; también participa en la generación del vasodilatador óxido nítrico<sup>13</sup> (**Figura 1**).

La proteinquinasa C activada fosforila también a la miosina de la quinasa de cadena liviana promoviendo la contracción del citoesqueleto de actina.

Por lo tanto, la bradiquinina conduce a que la unión entre las células desaparezca provocando que las células se contraigan de forma centripeta. El resultado final es el aumento de la brecha entre las células del endotelio vascular permitiendo el pasaje de líquido del espacio intravascular hacia el tejido. Clínicamente se expresa como angioedema<sup>4,13</sup>. En modelos animales de deficiencia de C1-INH se ha observado que la utilización de antagonistas de bradiquinina y de receptor de bradiquinina previene el aumento de la permeabilidad vascular<sup>7</sup>.

## ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL

Angioedema hereditario por mutación del factor XII (FXII-AEH) y AEH de origen desconocido (U-AEH).

Es una entidad altamente heterogénea que incluye dos o más condiciones con causas genéticas diferentes. Se ha demostrado la existencia de dos diferentes sustituciones de una base por otra, treonina por lisina y treonina por arginina localizadas en el exón 9 del gen que codifica para el factor XII en el cromosoma 5<sup>8</sup>.

Se presenta en un subgrupo de pacientes (20%) predominantemente, pero no exclusivamente, en el sexo femenino<sup>3</sup>, ya que puede afectar también a los hombres<sup>23</sup>. La ex-

presión y los niveles plasmáticos del FXII están regulados por estrógenos. Esto puede explicar la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino y el inicio o exacerbación de los episodios de angioedema por la presencia de niveles relativamente elevados de estrógenos ya sean endógenos (embarazo) o exógenos (anticonceptivos orales, terapias de reemplazo hormonal)<sup>8</sup> en la mayoría, pero no en todos los pacientes. Han sido reportados casos de numerosos pacientes en los que los estrógenos parecen no tener impacto en su enfermedad<sup>23</sup>.

Recientemente han sido descritas nuevas mutaciones, una amplia delección de 72 pares de bases y una duplicación de 18 pares de bases ubicados en la misma región del factor XII.

Hasta la actualidad existe abundante evidencia que certifica la relación de causalidad entre numerosas mutaciones del factor XII y un subgrupo de pacientes con AEH y C1-INH normal debido a su efecto en la función del factor XII. La naturaleza exacta de esta alteración funcional continúa poco clara hasta el momento<sup>23</sup>.

En este grupo de pacientes se produce un incremento de bradiquinina debido a la activación del factor XII. Algunos estudios han demostrado un incremento en la actividad de la enzima amidolítica. Modificaciones en el factor XII pueden activar el sistema de quininas y causar una excesiva formación de bradiquinina generando así angioedema. El rol de la mutación del gen del factor XII en la generación del angioedema continúa sin clarificarse, y la bradiquinina no ha sido confirmada como el mediador final<sup>24</sup>. A pesar de que existe cierta controversia en la especificación de los detalles, la disminución de los niveles de la enzima convertidora de angiotensina y aminopeptidasa P pueden ser un factor predisponente adicional, aparte de los estrógenos o el trauma de inicio, en el agravamiento de los síntomas.

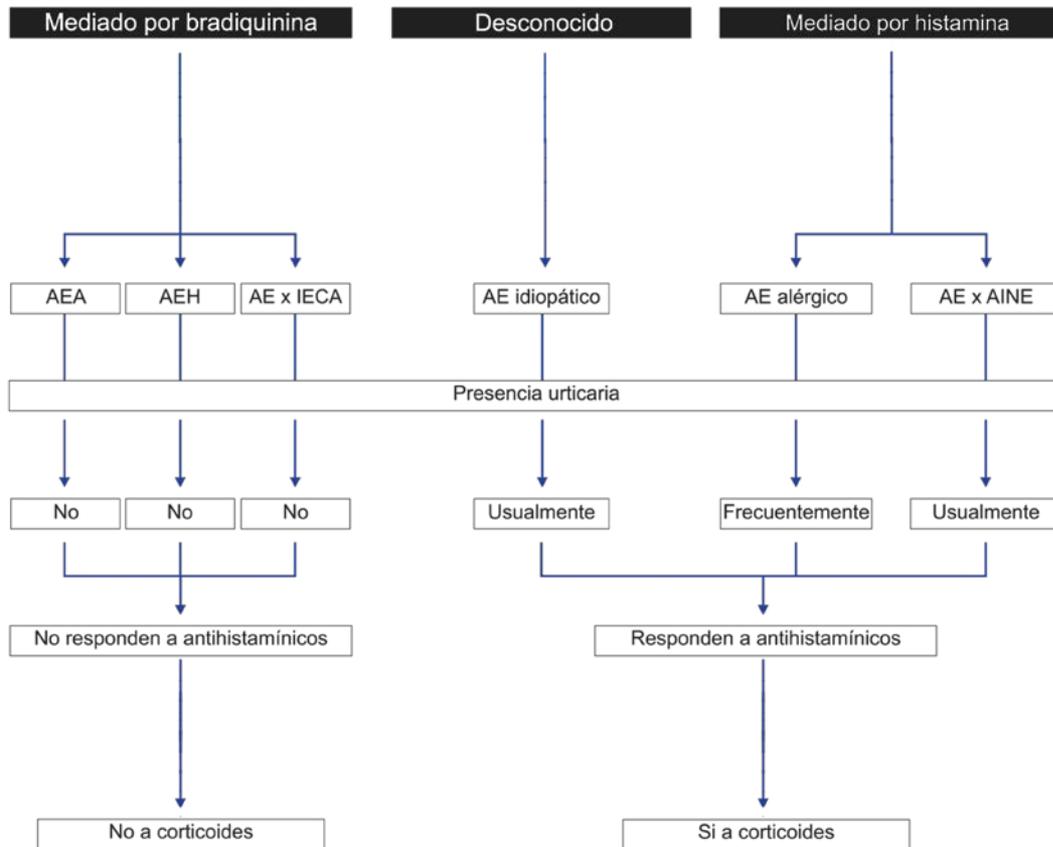
Los pacientes en los que no se puede identificar alteración genética se clasifican dentro del grupo de AEH con C1-INH normal de etiología desconocida. Sus características clínicas son similares a las del subtipo con mutación del factor XII. La existencia de casos esporádicos puede ser asumida pero no confirmada hasta el momento y el diagnóstico se basa en la presencia de historia familiar de angioedema<sup>3</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El AEH se manifiesta clínicamente por episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso localizado. Los sistemas que más comúnmente afectan incluyen la piel, vías respiratorias superiores y el aparato gastrointestinal<sup>4</sup>, y en menor proporción los genitales y las extremidades<sup>12</sup>.

La clínica es muy variable dependiendo de cada paciente, desde casos asintomáticos hasta aquellos en los que existen ataques que comprometen la vida<sup>4</sup>. Estos son precedidos frecuentemente por síntomas prodrómicos que incluyen hormigueo en la piel una a dos horas antes de que co-





**Figura 2.** Diagnóstico de angioedema<sup>21,27,28</sup>. AEA: angioedema adquirido. AEH: angioedema hereditario. AE x IECA: angioedema por inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. AE: angioedema. AE x AINE: angioedema por antiinflamatorio no esteroideo.

te si no hay urticaria (habones). Esta sospecha es positivamente respaldada si el paciente informa:

- historia familiar de angioedema,
- comienzo de los síntomas en la infancia o adolescencia,
- ataques de dolor abdominal recurrente,
- aparición de edema de vías aéreas superiores,
- presencia de signos o síntomas prodrómicos antes de la hinchazón
- falta de respuesta a antihistamínicos, corticoides o epinefrina<sup>18,33</sup>.

#### Examen físico

Características del angioedema, diferenciando si se trata de un AE alérgico de un AE no alérgico.

El AEH no es mediado por histamina, por tanto no presenta urticaria<sup>23</sup>, y los síntomas no son causados por los típicos desencadenantes comunes de una respuesta alérgica (por ejemplo: alimentos, picadura de insectos, medicamentos, etc.)<sup>16</sup>. No responden al tratamiento convencional con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina<sup>33</sup> (Figura 2).

#### Análisis de laboratorio

Ante la sospecha clínica de AEH, deberán realizarse los siguientes estudios de laboratorio (Tabla 1)<sup>12,22</sup>:

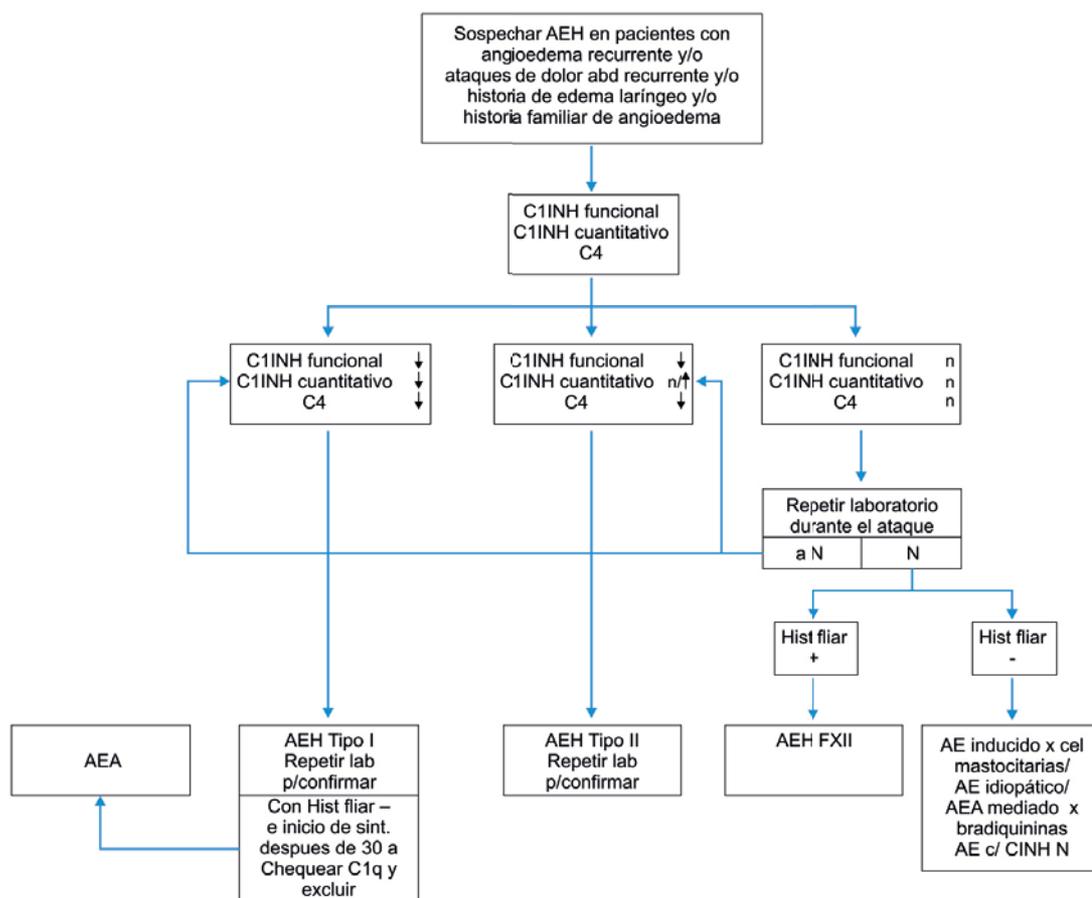
- Cuantificación de niveles de C4, para *screening*, ya que se encuentra disminuido en AEH I<sup>25,33</sup>.
- Cuantificación de C1-INH antigénico (cuantitativo) y funcional<sup>25,33</sup>.

Tanto los niveles de C4 como la determinación de C1-INH cuantitativo y funcional deberán estar disminuidos en dos determinaciones separadas de 1 a 3 meses entre sí para confirmar el diagnóstico de AEH<sup>3</sup>, siendo su especificidad del 98 al 100% y su valor predictivo negativo del 96%<sup>3</sup>.

No se recomienda realizar el *screening* en niños menores de un año con historia familiar de AEH positiva por el riesgo de falsos negativos<sup>18</sup>.

#### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de AEH tipos I y II incluye: el angioedema con C1-INH normal, el AEA (angioedema adquirido) con déficit de C1-INH, el angioedema inducido



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico. AEA: angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor. AE: angioedema.

**TABLA I.** Resultados de laboratorio para el diagnóstico de AEH<sup>12,16,22</sup>.

	AEH tipo I	AEH tipo II	F XII-HAE y U-HAE
[C4]	disminuida	disminuida	normal
[C1-INH]	disminuida	normal/alta	normal
Actividad de C1-INH	disminuida	disminuida	normal

por IECA, el inducido por mediadores de células mastocitarias (por ejemplo: urticaria espontánea crónica, angioedema alérgico) y el angioedema idiopático (Figura 1)<sup>18</sup>. El diagnóstico diferencial de AEH tipos I y II (Figura 1)<sup>18</sup> incluye:

- angioedema con C1-INH normal,
- el AEA (angioedema adquirido) con déficit de C1-INH,
- angioedema inducido por IECA,
- angioedema inducido por mediadores de células mastocitarias (por ejemplo: urticaria espontánea crónica, angioedema alérgico),
- angioedema idiopático (Figura 1)<sup>18</sup>.

Debido a que tanto la fisiopatología como el tratamiento de estas enfermedades es diferente, es importante realizar

el diagnóstico correcto para poder instaurar el tratamiento adecuado.

El angioedema inducido por células mastocitarias (histamina) presenta frecuentemente reacciones urticarianas en piel, por ejemplo, pacientes con urticaria crónica, y es más común que el angioedema inducido por bradiquinina. Antihistamínicos, epinefrina y glucocorticoides son efectivos para su tratamiento, pero se necesitan dosis de antihistamínicos más altas que las habituales.

El AEH debe distinguirse también del angioedema inducido por IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Uno de cada 200 a 1000 pacientes tratados con estas drogas va a presentar angioedema<sup>18</sup>. La fisiopatología del mismo se debe a que la bradiquinina es degradada por la cininasa 2 (enzima convertidora de angiotensina) por lo que su inhibición permite que grandes cantidades de bradiquinina se mantengan circulando. Su tratamiento consiste en la supresión del IECA<sup>4,16,29</sup>.

El angioedema por déficit de C1-INH adquirido es una patología rara, indistinguible clínicamente de la que se presenta en la forma hereditaria. Las diferencias radican en:

- su comienzo tardío, a menudo asociado con alguna

enfermedad subyacente como linfoma o gammapatía monoclonal,

- síntomas constitucionales ocasionales,
- disminución de los niveles de C1q-r-s<sup>18</sup> (**Figura 3**).

Deberá realizarse dosaje de C1q en pacientes con déficit adquirido de C1-INH, especialmente en aquellos angioedemas nuevos que comienzan luego de los 40 años<sup>18</sup>.

### DEFICIT DE FORMAS ADQUIRIDAS DE C1INH

El angioedema con déficit adquirido de C1-INH presenta manifestaciones clínicas idénticas a las formas de AEH. La diferencia radica en que los primeros ocurren en grupos etarios de mayor edad, sin historia familiar positiva. El mecanismo subyacente parecería ser un consumo excesivo de C1-INH<sup>29</sup>.

Una de las primeras descripciones de las formas adquiridas de esta enfermedad se vio en pacientes con linfoma que tienen IgM de bajo peso molecular y bajos niveles de C1-INH. Esta entidad tiene un uso inusual de complemento debido a que los niveles de C1q están disminuidos y C4, C2 y C3 están deplecionados.

Los niveles bajos de C1q permiten diferenciar esta entidad de la de los desórdenes hereditarios<sup>36,37</sup>.

Los niveles deplecionados de C1-INH podrían ser causados por una reducción secundaria a la activación de C1 por complejos inmunes circulantes o por la interacción de C1 con antígenos en la superficie de células tumorales. En el caso de linfoma de células B, la fijación de C1 y la disminución de C1-INH son ocasionadas por un anticuerpo antiidiotipo unido a la Ig en la superficie de la célula B<sup>38</sup>.

Pacientes con enfermedades del tejido conectivo como por ejemplo lupus o carcinoma<sup>39,40</sup> pueden tener un déficit adquirido de C1-INH, y, al igual que los pacientes con AEH, van a responder al tratamiento con andrógenos, el cual mejora la síntesis de C1-INH.

Una segunda forma de déficit de C1-INH adquirido resulta de la síntesis de autoanticuerpos contra el mismo C1-INH<sup>41,42</sup>. Los pacientes se caracterizan por tener bajos niveles de C4, C1q y C1-INH cuantitativo y funcional, sin historia familiar.

También puede observarse déficit adquirido de C1-INH en pacientes con gammapatía monoclonal, en la cual la IG monoclonal es un anticuerpo contra C1-INH<sup>43,44</sup>.

En conclusión:

Si la historia familiar de angioedema está presente y el nivel de C4 se encuentra disminuido, se deberán realizar dos determinaciones separadas entre uno y tres meses entre sí de C1-INH cuantitativo y funcional<sup>3</sup>. Ambos van a estar disminuidos en el AEH tipo I, mientras que en el AEH tipo II los niveles de proteína de C1-INH van a estar normales o aumentados y el C1-INH funcional disminuido<sup>3</sup>. En el AEA, al descenso de C4, C2, C3 y C1INH se agrega

también la disminución de C1q, **lo que distingue el AEA del AEH**<sup>3,18</sup>.

La ausencia de C1q bajo o de historia familiar de angioedema en pacientes con niveles bajos de C4 y C1-INH funcional anormal define a un paciente con una probable **mutación de novo**. En este caso, deberá realizarse un estudio de la secuencia de aminoácidos para comprobarlo<sup>16</sup>.

Ocasionalmente, puede encontrarse déficit de C1-INH adquirido en pacientes sin condiciones inmunes predisponentes aparentes. Estos pacientes deben ser evaluados y controlados periódicamente, ya que hubo reportes de angioedema que precedieron la aparición de enfermedades subyacentes<sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO DEL AEH

El tratamiento del AEH tipos I y II consiste en: manejo del ataque agudo

- profilaxis a corto y a largo plazo
- educación del paciente y su familia.

### MANEJO DEL ATAQUE AGUDO

#### Indicaciones

- Compromiso de la vía aérea superior
- Dolor abdominal incapacitante
- Síntomas severos en otras localizaciones

#### Medicación

Los tratamientos disponibles son:

- Concentrado de C1 inhibidor
  - Derivado plasmático: Berinert<sup>®45</sup> y nanofiltrado Cinryze<sup>®46</sup> (no disponible en nuestro país).
  - Recombinante: Ruconest<sup>®</sup> (no disponible en nuestro país).
- Antagonistas de quininas: anti calicreína, el Ecallantide, Kalbitor<sup>®</sup>. Por ingeniería genética.
- Antagonista de receptor B2 de bradiquinina: Icatibant, Firazyf<sup>®</sup>.
- Plasma fresco congelado (fuera de consenso). Solo para emergencia en ausencia de medicación.

El inhibidor de la esterasa de C1 (Berinert<sup>®</sup>) fue aprobado por la FDA en setiembre del 2009 para el tratamiento de ataques agudos de angioedema facial y abdominal de adolescentes y adultos<sup>49</sup>. En enero del 2012 se aprobó su indicación para edema laríngeo. Además, este producto puede ser autoadministrado por el paciente luego de un correcto entrenamiento por profesionales de la salud.

El concentrado de C1-INH nanofiltrado (Cinryze<sup>®</sup>) fue aprobado por la FDA en 2008 para manejo de los ataques agudos así como para su profilaxis. Su uso acorta la duración de los ataques agudos y, cuando se usa para profilaxis, reduce la frecuencia de los mismos<sup>9</sup>.

Se conoce que durante los ataques de AEH la actividad de

la calicreína está desregulada con generación excesiva de bradiquinina responsable del edema.

El Ecallantide es un potente inhibidor reversible y selectivo de calicreína. Esta droga disminuye el catabolismo de C1-INH. La FDA aprobó el uso de Ecallantide en diciembre del 2009 para el tratamiento de los ataques agudos de AEH en pacientes mayores de 16 años<sup>48</sup>. Algunos pacientes desarrollaron, luego de múltiples administraciones de la droga, anticuerpos contra la misma y experimentaron reacciones símil anafilaxia, por lo que la FDA recomienda su administración solo por profesionales de la salud<sup>50</sup>.

El Icatibant (Firazyr<sup>®</sup>), antagonista selectivo del receptor B2 de bradiquinina, fue aprobado por la FDA en agosto del 2011, para el tratamiento subcutáneo de ataques agudos de AEH en adultos<sup>47</sup>.

El tiempo de comienzo de la respuesta al tratamiento es similar con todos estos agentes, siendo en promedio una hora.

Dosis y vías de administración:

- Icatibant: 30 mg SC (3 ml) en región abdominal. Se usa a partir de los 18 años en los ataques agudos de AEH. Si la respuesta es inadecuada, puede repetirse cada 6 hs. Máximo 3 dosis/día. Puede ser autoadministrado.
- C1 inhibidor de Behring<sup>4</sup> 20 U/kg EV. Se usa en todas las edades y para AEH tipos I y II. Apto para uso en embarazadas. Posibilidad de autoinfusión con el correcto entrenamiento.
- C1 inhibidor nanofiltrado (no disponible en Argentina): 1000 U EV en mayores de 12 años.
- C1 inhibidor recombinante humano (no disponible en Argentina): 50 U/Kg EV lento en adultos.
- Inhibidor de calicreína (no disponible en Argentina): 30 mg SC en mayores de 16 años para todas las crisis de AEH. Por profesionales de la salud.

## PROFILAXIS

### A. largo plazo

Indicaciones

- Gravedad de la enfermedad.
- Frecuencia de las crisis.
- Calidad de vida del paciente,
- Disponibilidad de recursos/accesibilidad a la medicación específica.
- Imposibilidad de lograr un control adecuado con tratamiento a libre demanda.

Cabe destacar que un paciente que recibe tratamiento profiláctico a largo plazo no está exento de presentar edema de vías aéreas superiores, por lo que siempre debe contar con las drogas arriba mencionadas para manejo del ataque agudo.

### B. corto plazo

Indicaciones<sup>50</sup>

- Antes de una cirugía, sobre todo dental o intraoral.
- Intubación endotraqueal.
- Procedimientos endoscópicos.

Se consideran:

**Procedimientos menores** (fundas, limpiezas dentales):

- Si no hay episodios anteriores y se cuenta con C1-INH: no requiere profilaxis.
- Si hay episodios previos y C1-INH no disponible: deberá recibir andrógenos atenuados 5 días antes y 2 días después de la cirugía.

**Procedimientos mayores** (cirugía e intubación)

- C1-INH: 20 U/k, 1 hora antes y luego solo si es necesario.
- Andrógenos atenuados previos: 10 mg/k/d hasta 600 mg/d, 5 días previos a la cirugía y C1-INH a demanda durante y posterior la cirugía en caso de ser necesario.
- Plasma fresco congelado, como ya se mencionó anteriormente, fuera de consenso.

Se deberán suspender los antifibrinolíticos si los estuviera recibiendo.

### C. Drogas usadas para profilaxis a corto y largo plazo:

En nuestro medio<sup>50,51</sup>

- C1-INH
- Icatibant
- Andrógenos atenuados: Danazol<sup>®</sup>
- Ácido épsilon amino caproico, Ipsilon<sup>®</sup>
- Ácido tranexámico, Arotran<sup>®</sup>

Otras (no disponibles en Argentina):

- Stanozolol
- Oxandrolone
- Metiltestosterona

\* **Andrógenos atenuados:** aumentan la síntesis de C1 INH hepático.

- Danazol: 50-200 mg/d. Debe ajustarse la dosis a la mínima requerida para el control de los síntomas por sus importantes efectos colaterales. (Dosis máxima: 600 mg/día)

\* **Antifibrinolíticos:** estos agentes actúan inhibiendo la plasmina, consecuentemente generan menor consumo de C1.INH. De elección en pediatría.

- Ácido épsilon amino caproico: 16 g/d
- Ácido tranexámico: 20-50 mg/kg/d

\* **C1-INH** a demanda.

\* **Icatibant** a demanda.

### Plan de monitoreo recomendado para elección de tratamiento a largo plazo<sup>50</sup>

- Andrógenos: función hepática, lipidograma, ecografía hepática, control de TA, previos a su uso. Controles de laboratorio cada seis meses y ecográficos anuales.
- Antifibrinolíticos: función hepática, creatinina, CPK, aldolasa, examen oftalmológico.
- C1 inhibidor: detectar problemas con su administración.
- Ecallantide: evaluar reacciones de hipersensibilidad
- Icatibant: evaluar reacciones in situ de inyección.

### Consenso de Gargnano (Italia 2010)<sup>52</sup>

Recomienda:

- Poseer dos dosis de medicación en domicilio.
- Realizar auto tratamiento tempranamente.
- Tener un plan de contingencia.
- Manejar medicación a demanda, sólo hacer tratamiento

preventivo a largo plazo si hay respuesta insuficiente (24 días de incapacidad/año o 12 ataques o más por año).

- Utilizar tratamiento preventivo a corto plazo SOS

## CONCLUSIONES

El AEH es una patología rara, poco frecuente y subdiagnosticada por su polimorfismo clínico.

Su difusión es muy importante ya que su desconocimiento y consecuente mal manejo puede llevar al óbito del paciente.

En los últimos siete años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de su fisiopatogenia, lo que aportó grandes beneficios para la calidad de vida de nuestros pacientes como también en la disminución de su morbimortalidad.

Es de crucial importancia, debido a su carga genética, el estudio de las familias que lo padecen y detectar niños asintomáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Berstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012 Nov; 5 (11): 125-47 (Medline)
- Nezeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (20): 2417
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema. International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-616.
- Kaplan AP, MD. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: The role of C1 inhibitor therapy. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2010;126:918-25.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and axon deletions in C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106(6): 1147-1154.
- Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema. (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002; 55(4): 266-270.
- Cugno M, Zanichelli A, Foienni F, Caccia S, Cicardi M. C1- inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*. 2009; 15(2):69-78 (Medline).
- T Caballero, ML Baeza, R Cabañas, A Campos, S Cimbollek, C Gómez-Traseira, T González-Quevedo, M Guilarte, J Jurado-Palomo, JI Larco, MC López-Serrano, M López-Trascasa, C Marcos, JM Muñoz Caro, M Pedrosa, N Prior, M Rubio, A Sala-Cunill. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema. Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21(5): 333-347.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008; 359(10):1027-36(Medline).
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:129-34
- Caliezi C, Wüillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1- Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(1):91-112
- Zuraw, BL. The Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *WAO Journal* 2010; 3:S
- Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Inmunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):691-708.
- Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(3):193-204.
- Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffman TK, Kojda G. Non-allergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842-856.
- Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75(6):704-712.
- Craig T, Pursun EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. Pautas WAO para el tratamiento del angioedema hereditario. *WAO J* 2012; 5:182-199.
- Kaplan AP, Kusuma J, Michael S. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195-209.
- Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, Howarth P, Kaplan A, Kojda G, Leeb-Lundberg F, Lötval J, Magerl M. New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011; 66: 1397 1406.
- Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil FJr, Ghebrehiwet B, Peerschke EI, Cicardi M, Tedesco F. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:1303, 10.e4.
- Marceau F, Sabourin T, Houle S, Fortin JP, Petitclerc E, Molinaro G, Adam A. Kinin receptors: functional aspects. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2:1729-39.

23. Bruce L, Zuraw, Konrad Bork, Karen E. Binkley, Aleena Banerji, Sandra C. Christiansen, Anthony Castaldo, Allen Kaplan, Marc Riedl, Charles Kirkpatrick, Markus Magerl, Christian Drouet, and Marco Cicardi. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 33:S145-S156, 2012.
24. Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(suppl 3):S51-S131.
25. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(suppl 3):S51-S131.
26. Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med*. 1996; 239(2):119-30.
27. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101(3):619-627.
28. Gibbs JG, Craig TJ. Prodromal symptoms before exacerbations of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 199(suppl1):S278.
29. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(3):373-388.
30. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med*. 2006; 19(3):267-274.
31. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopt RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000; 5(4):349-354.
32. Kaplan AP, WAO J, 2008 Jun; 1 (6): 103- 113
33. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 6(1): 24.
34. Johnston D. Approach to the patient with angioedema. *Angioedema*, 2010; 1(1), 6-14.
35. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*, 2008; 259: 1027-36.
36. Caldwell J, Ruddy S, Schur P, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*. 1972; 1:39-52.
37. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *NI Blood*. 1976 Oct; 48(4):567-80.
38. Geha RS, Quinti I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med*. 1985 Feb 28; 312(9):534-40.
39. Donaldson VH, Hess EV, McAdams AJ. Lupus-erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema. *Ann Intern Med*. 1977 Mar; 86(3):312-3
40. Cohen SH, Koethe SM, Kozin F, Rodey G, Arkins JA, Fink J. Acquired angioedema associated with rectal carcinoma and its response to danazol therapy. *Acquired angioedema treated with danazol*. *J Allergy Clin Immunol*. 1978 Oct; 62(4):217-21.
41. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature*. 1986 Oct 23-29; 323(6090):722-4.
42. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 1987 May 28; 316(22):1360-6.
43. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffrè D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 1996 Dec; 106(3):475-80.
44. Chevaillier A, Arlaud G, Ponard D, Pernollet M, Carrère F, Renier G, Drouet M, Hurez D, Gardais J. C-1-inhibitor binding monoclonal immunoglobins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Apr; 97(4):998-1008.
45. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996 Jun 20. 334(25): 1630-4 (Medline)
46. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010 Aug 5; 363(6): 512-22. (Medline) (Full text)
47. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5. 363(6): 532- 41. (Medline).
48. US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document: Kalbitor (ecallantide) For Acute Attacks of Hereditary Angioedema. (Full Text)
49. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Berinert to Treat Abdominal Attacks, Facial Swelling Associated with Hereditary Angioedema. (Full text)
50. Curso online de actualización de AEH. AAAEIC. Julio 2015.
51. Lumry WR, et al. Results from FAST- 3: A phase III randomized double blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous Icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Meeting*, March 22, 2011; Abstract L2.
52. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. On behalf of HAWK. Consensus report of an International Workshop Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.