

## Angioedema hereditario por bradiginina. Reporte de Caso

### Hereditary bradykinin angioedema. Case report

Luiz Marcelo Pimenta e Silva,<sup>1</sup> Fernando Oliveira dos Santos,<sup>2</sup> Flávia Rodrigues de Oliveira,<sup>2</sup> Giovanna Marcílio Santos,<sup>2</sup> Julya Margit Janicsek Wolff Dick<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Federal de San Pablo (UNIFESP). Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. San Pablo SP, Brasil.  
<sup>2</sup>Universidad Metropolitana de Santos (UNIMES). Facultad de Medicina. Santos - SP, Brasil.

#### Correspondencia:

Fernando Oliveira dos Santos  
 fernandoos2010@live.com  
 DOI:10.29262/ram.v69i3.1057

#### ORCID

Luiz Marcelo Pimenta e Silva  
 0000-0001-7124-3411  
 Fernando Oliveira dos Santos  
 000-0002-8497-8086  
 Flávia Rodrigues de Oliveira  
 0000-0003-3371-3683  
 Giovanna Marcílio Santos  
 0000-0002-7195-339X  
 Julya Margit Janicsek Wolff Dick  
 0000-0002-8629-9781.

#### Resumen

**Introducción:** El angioedema hereditario es una enfermedad genética autosómica dominante, asociada con aumento de las concentraciones de bradiginina. Se clasifica en tres tipos, de acuerdo con la enzima C1-INH. El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio. El tratamiento consiste profilaxis a corto y largo plazo, y protocolo para el control de las crisis.

**Reporte del caso:** Paciente femenina de 40 años, que acudió al servicio de Urgencias por edema labial, sin reacción al tratamiento con corticosteroides. Se detectaron concentraciones bajas de IgE, C4 e inhibidores de la esterasa C1. Se estableció el diagnóstico de angioedema hereditario. Actualmente se mantiene en tratamiento profiláctico con danazol y plasma fresco congelado para el control de las crisis.

**Conclusiones:** El angioedema hereditario es una enfermedad que afecta considerablemente la calidad de vida; por tanto, debe diagnosticarse de forma oportuna y establecer un plan de tratamiento eficaz, con la intención de prevenir o reducir las complicaciones.

**Palabras clave:** Angioedema Hereditario; Bradiginina; Inhibidor C1; Gen SERPING 1.

#### Abstract

**Introduction:** Hereditary angioedema is an autosomal dominant genetic disease, associated with increased levels of bradykinin. It is classified into 3 types according to the C1-INH enzyme. The diagnosis is clinical and laboratory. Its treatment is divided into short- and long-term and crisis prophylaxis.

**Case report:** 40-year-old female patient who came to the emergency service for labial edema without resolution with corticosteroids. The tests for IgE, C4 and C1 esterase inhibitors had a low result. She currently uses danazol prophylactically and fresh frozen plasma in crises.

**Conclusion:** Since it is a disease that considerably affects the quality of life, hereditary angioedema must be diagnosed and an effective treatment plan made to prevent or reduce its complications.

**Key words:** Hereditary Angioedema; Bradykinin; C1 inhibitor; Serping 1 gene.



## Introducción

El angioedema hereditario es una enfermedad genética autosómica dominante. La manifestación principal es el aumento de las concentraciones de bradicinina, que se enlaza al receptor B2 en las células endoteliales, con subsiguiente aumento del espacio entre las uniones endoteliales, provocando que el líquido se escape de los vasos y forme el angioedema. La bradicinina también es responsable de aumentar la producción de óxido nítrico y favorecer la contracción del citoesqueleto, y subsiguiente vasodilatación.<sup>1</sup>

La clasificación de angioedema hereditario se basa en la forma en que se produce el aumento de bradicinina en el cuerpo del individuo. El tipo 1 es la variación más frecuente, y se caracteriza por la deficiencia cuantitativa de la enzima C1-INH, una serina proteasa codificada por el gen SERPING1 que inhibe el sistema del complemento. Esta deficiencia provoca hiperactividad del sistema del complemento y del sistema de contacto.<sup>1,2,3</sup>

La variación del angioedema hereditario tipo 2 ocurre por la disfunción de la enzima C1-INH, debido a mutaciones en el gen SERPING1, identificada en las pruebas de laboratorio por concentraciones normales de C1-INH.<sup>2</sup> La variación 3 se origina por altas concentraciones de estrógenos (frecuente en mujeres) y puede correlacionarse con mutaciones del factor XII, gen plasminógeno, angiopoyetina y cininógeno, asociadas con concentraciones normales de la enzima C1-INH.<sup>1</sup>

El diagnóstico de angioedema hereditario se establece con la determinación de las concentraciones de proteína C4 y la enzima C1-INH, cuando se observa la combinación de concentraciones bajas de C4 y actividad funcional disminuida. En el 98% de los casos es compatible con angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH.<sup>2</sup> El tratamiento de pacientes con angioedema hereditario consiste en profilaxis a corto y largo plazo, y protocolo para el control de las crisis.<sup>4</sup>

## Reporte de caso

Paciente femenina de 40 años, caucásica, originaria y residente de Santos, Brasil, que en diciembre de 2019 acudió al servicio de Urgencia por edema labial (**Figura 1**), quizá debido al consumo de algún producto que le generó alergia alimentaria. Informó que no era la primera ocasión que esto ocurría y los síntomas tardaban en desaparecer, incluso con la aplicación de corticosteroides por vía intramuscular. Negó padecer hipertensión arterial sistémica y alteraciones tiroideas; antecedentes familiares de la enfermedad, prurito, ni tener relación con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o antibióticos.

Para establecer el diagnóstico se llevaron a cabo las pruebas: prick test para leche, huevo, trigo y ácaros, todas sin sensibilidad; IgE específica para maní, gluten, trigo, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína, todas con valor < 0.1 kU/L, consideradas indetectables; anticuerpo anti-TPO con resultado nor-



**Figura 1.** Edema de labio superior.

mal; IgE de 2 UI/mL, considerada baja y C4 con valor de 6 mg/dL considerado bajo (referencia: > 14 mg/dL).

Durante enero de 2020 desaparecieron los síntomas y por el análisis de los resultados de laboratorio se solicitaron nuevas pruebas para integrar el diagnóstico certero: se repitió la prueba de C4, que resultó con los mismos valores que la anterior (6mg/dL). A partir de esto, se solicitó la determinación del inhibidor funcional de la esterasa C1: 21.4% (70-130%) y el inhibidor de la esterasa C1 cuantitativo: 4,7% (14-30%) para confirmar el diagnóstico, clasificando a la paciente con angioedema por bradicinina, dejando pautas escritas. Para esta prueba, la paciente se mantuvo en ayuno durante 8 horas y la relación sangre-anticoagulante fue exactamente de 9:1. La muestra se homogeneizó por inversión suave y se centrifugó inmediatamente después de la recogida durante 15 minutos a 3000 rpm. Después de la separación, el plasma permaneció congelado a -20 °C durante el almacenamiento y el transporte. El método utilizado fue la inmunodifusión radial para la dosificación de la proteína y la prueba de enmascaramiento de antigenicidad de C1r para la evaluación de la actividad funcional. Las pruebas para evaluar el daño hepático resultaron dentro de los parámetros de referencia.

En noviembre de 2020, después de 10 meses de última visita médica, acudió a consulta por un nuevo episodio de edema labial, además de síntomas de abdomen agudo, sin respuesta al tratamiento con corticosteroides ni antihistamínicos. Hasta el momento no se ha establecido la relación de ningún factor que desencadene las crisis en la paciente.

Hoy día recibe tratamiento con danazol (1 al día) y plasma fresco congelado para el control de las crisis, con lo que se ha observado mejoría en la calidad de vida y control de la enfermedad.

## Discusión

El angioedema es el término utilizado para un edema localizado, no inflamatorio, asimétrico, desfigurante y de curación espontánea. Afecta la dermis profunda, los tejidos subcutáneos o la submucosa, y la inflamación resulta de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular.<sup>5</sup> El término angioedema hereditario se utiliza para caracterizar el angioedema de herencia autosómica dominante, causado por aumento de la concentración de bradicinina. El angioedema hereditario es una de las causas más raras de todos

los tipos de angioedema, con una incidencia inicial de aproximadamente 1:50,000, pero con la descripción de nuevos subgrupos resultó ser más común de lo esperado.<sup>1,6,7</sup>

Según la clasificación de “angioedema sin urticas” existen 3 tipos de la enfermedad: angioedema hereditario con deficiencia cuantitativa de C1-INH (antiguo tipo I), caracterizado por concentraciones por debajo del 50% de los valores normales de C1-INH; angioedema hereditario con disfunción de C1-INH (antiguo tipo II) y angioedema hereditario con C1-INH dentro de los parámetros de referencia (antes tipo III). El primer fenotipo, situación del caso aquí expuesto, representa el 80-85% de los casos.<sup>1</sup>

Esta enzima es conocida por su actividad en la inhibición del sistema de complemento, además de la regulación de los sistemas de contacto, coagulación y fibrinólisis.<sup>8</sup> Algunos estudios demuestran que el principal proceso implicado con el angioedema hereditario es la activación excesiva del sistema de contacto (sistema calicreína-cinina) y el aumento de la producción de bradicinina.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas de la paciente analizada (edema labial y del aparato digestivo, causante de dolor abdominal), además de los episodios recurrentes de edema, especialmente no asociados con urticaria ni prurito, son característicos de la enfermedad. En algunos casos puede iniciarse por factores desencadenantes, pero en la mayoría ocurre de forma espontánea, sobre todo en pacientes predispuestos, como sucedió en nuestro caso.<sup>1</sup>

Para la estandarización diagnóstica se establecieron los criterios de pacientes con angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH (**Cuadro 1**). Para confirmar el diagnóstico se requiere la coexistencia de un criterio primario y uno bioquímico, cumplidos por la paciente en cuestión.<sup>1</sup> Los pacientes con sospecha clínica pueden recurrir a la determinación sérica de C4, que resulta baja en la mayoría de los casos de angioedema hereditario, incluso durante el periodo entre crisis. Es importante destacar que la paciente no refirió antecedentes familiares similares, lo que puede significar dos cosas: 1) está incluida en el 25% de los casos con angioedema hereditario sin antecedentes familiares, o 2) nunca se estableció el diagnóstico en ninguna persona de su familia.

La mayoría de los especialistas desconoce el angioedema hereditario; por tanto, suelen subdiagnosti-

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de pacientes con angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH.

Criterios clínicos primarios	Angioedema subcutáneo no inflamatorio por más de 12 horas
	Dolor abdominal de origen orgánico indefinido por más de 6 horas
	Edema laríngeo
Criterios clínicos secundarios	Antecedentes familiares de angioedema hereditario
Criterios bioquímicos	Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en dos muestras)
	Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en dos muestras)
	Mutación en el gen codificador de C1-INH (SERPING 1)

car y subtratar la enfermedad. Los pacientes con esta alteración se diagnostican erróneamente con "alergia alimentaria". Puesto que el angioedema hereditario es un tipo de angioedema no histaminérgico, las crisis no disminuyen con la administración de corticosteroides ni antihistamínicos, como se observó en nuestra paciente. Por lo anterior, el diagnóstico diferencial del angioedema hereditario es decisivo para optimizar los desenlaces de los pacientes,<sup>6</sup> incluida la prevención de la muerte por asfixia, generada por un angioedema laríngeo.

El tratamiento debe entregarse por escrito al paciente, con información relevante de la enfermedad. Danazol es un andrógeno atenuado que aumenta las concentraciones de C1-INH y tiene como objetivo reducir la frecuencia de las crisis. El plasma fresco congelado está indicado para la profilaxis a corto plazo de procedimientos de alto riesgo, incluso puede indicarse durante los episodios. Sin embargo, su administración durante las crisis está indicado solo en ausencia de otros medicamentos más efectivos, como el concentrado de pdC1-INH, icatibanto y ecallantide.<sup>1</sup>

## Conclusiones

El angioedema hereditario es una enfermedad que afecta la calidad de vida de los pacientes; por tanto, el diagnóstico certero es decisivo para implementar el

tratamiento eficaz y prevenir posibles complicaciones, como la muerte por asfixia. Se requieren estudios adicionales y difusión médica para dilucidar los posibles diagnósticos diferenciales de pacientes con angioedema hereditario.

## Referencias

1. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chet al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1(1):23-48 <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170005>
2. Nicole Beard, et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks - 2019. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* doi: [doi.org/10.1002/14651858.CD013403](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013403) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013403>
3. Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. <https://www.abranghe.org.br/historia-do-aeh/>
4. Angioedema Hereditário e Adquirido. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos,-autoimunes-e-outras-rea%C3%A7%C3%B5es-de-hipersensibilidade/angioedema-heredit%C3%A1rio-e-adquirido>
5. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:126-35. <https://doi.org/10.1159/000486312>
6. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Jan;60(1):35-43. doi: [10.1016/j.jemermed.2020.09.044](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044). <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044>
7. Craig T. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal.* 2012;5:182-99. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318279affa>
8. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:413-8. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.12.023>