




Angioedema hereditario tipo 1, limitaciones de la terapia profiláctica con lanadelumab: a propósito de un caso

Hereditary angioedema type 1, limitations for prophylactic therapy with Lanadelumab: Regarding a case

Martha Lizeth Fonseca-Becerra¹ , Juan Sebastián Betancur-Castro^{2*} , Leidy Camila Perilla-García³ 

¹ Programa Soporte Dermatológico EPS Sanitas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

² Programa Soporte Dermatológico EPS Sanitas, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: 18/12/2023

Fecha de aceptación: 31/07/2023

Fecha de publicación: 30/12/2024

*Correspondencia: Juan Sebastián Betancur-Castro. juanbetacc@gmail.com

Resumen

Antecedentes: El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante causado por la deficiencia o disminución de la función del inhibidor C1. Es una enfermedad excepcional, con prevalencia relativamente baja. El tratamiento se centra en aliviar los síntomas y en la prevención a corto y largo plazo de los episodios agudos.

Reporte de caso: Paciente masculino de 53 años, con edema recurrente en la cara, las extremidades inferiores y el escroto, asociado con dolor abdominal desde los 20 años. Refirió antecedentes médicos de angioedema hereditario en familiares de primer grado de consanguinidad. Las pruebas de laboratorio reportaron concentraciones bajas de proteína plasmática (antigénica), C1-INH funcional y C4. Se le prescribieron diferentes protocolos de tratamiento sin reacción satisfactoria. Debido a la recurrencia de los síntomas, se le indicó tratamiento profiláctico con lanadelumab, pero manifestó eritema e induración en el sitio de aplicación, con posterior prurito generalizado, por lo que se suspendió la profilaxis.

Conclusión: El caso aquí expuesto es un ejemplo de la dificultad en el tratamiento y recaída del paciente después de intentar diversos protocolos, además del efecto adverso de la medicación profiláctica con lanadelumab, un fármaco poco documentado en la bibliografía médica de todo el mundo.

Palabras clave: Angioedema hereditario tipo 1; Proteína plasmática; Tratamiento profiláctico; Efecto adverso; Lanadelumab.

Abstract

Background: Hereditary Angioedema is an autosomal dominant disorder caused by a lack or decrease in the function of the C1 inhibitor. It is a rare disease with low prevalence. Treatment focuses on symptom relief and short- and long-term prevention of acute attacks.

Case report: 53-year-old male patient, with recurrent edema in the face, feet, scrotum, associated with abdominal pain since he was 20 years old. Patient has a history of hereditary angioedema in first-degree relatives of consanguinity. Laboratory tests showed low levels of plasma protein (antigenic), functional C1-INH and C4. The patient received several medical treatments. Given the recurrence of symptoms, prophylactic management with Lanadelumab was indicated. However, the patient presented erythema and induration at the application site with subsequent secondary generalized pruritus. For this reason, prophylaxis was suspended.

Conclusion: This case of hereditary angioedema type 1 presents the difficulty in the treatment and the relapse of the patient after trying various therapies, as well as the finding of the adverse effect presented to the prophylactic medication with Lanadelumab, which has been poorly documented in the literature medical worldwide.

Keywords: Hereditary angioedema type 1; Plasmatic protein; Prophylactic management; Adverse event; Lanadelumab.

ANTECEDENTES

El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante causado por la deficiencia del inhibidor C1 (AEH tipo 1) o disminución de su función (AEH tipo 2); sin embargo, se han reportado casos de enfermedad en pacientes con concentraciones normales del inhibidor C1. El Angioedema hereditario tipo 1 representa el 85% de los casos. Es importante señalar que los pacientes no siempre tienen antecedentes familiares de la enfermedad, y aproximadamente el 25 % de los casos de angioedema hereditario tienen enfermedad de novo.¹

El angioedema hereditario es una enfermedad excepcional, con una prevalencia de 1.1 y 1.6 por cada 50,000 habitantes en América del Norte y Europa, respectivamente.² En Latinoamérica, por tratarse de una enfermedad subdiagnosticada, no se cuenta con demasiada información, pero en México se documentó una prevalencia estimada de 0.805 por cada 50,000 habitantes en el año 2019, donde el 84.2% correspondieron al tipo 1, el 14.9% al tipo 2 y el 0.9% con inhibidor C1 normal. En Colombia se desconoce la prevalencia de angioedema hereditario.³

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, se manifiesta con alteración del inhibidor C1, que regula la vía del complemento, con subsiguiente aumento de la producción de bradicinina, alteración en la permeabilidad capilar, edema generalizado en los tejidos blandos y las mucosas, sin urticaria.⁴

Para el tratamiento de la enfermedad, según las guías de la Asociación Estadounidense de Angioedema Hereditario y la guía internacional WAO/EAACI, en los episodios agudos se estipulan concentrados de C1INH derivados del plasma (pdC1INH, Berinert) y el C1INH humano recombinante (rhC1INH, Ruconest), que se administran por vía endovenosa; además del inhibidor de la calicreína plasmática (Ecallantide) y el antagonista del receptor de bradicinina B2 (Icatibant), aplicados por vía subcutánea.^{5,6}

El tratamiento profiláctico de primera línea, a largo plazo, consiste en Lanadelumab (anticuerpo monoclonal de la calicreína plasmática), Cinryze (tratamiento de reemplazo de pdC1INH por vía intravenosa) y Haegarda (tratamiento de reemplazo de pdC1INH por vía subcutánea). El tratamiento de segunda línea incluye Danazol por vía oral, que potencia la síntesis hepática de inhibidor C1, y los antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico).^{7,8}

En la bibliografía se han documentado casos de reacción adversa al tratamiento con Lanadelumab, casi siempre de tipo leve y con baja incidencia.⁹ Es así como en el estudio HELP se informaron reacciones adversas al medicamento en menos del 20% de los pacientes, la mayor parte leves

en el 98.8%,¹⁰ por ejemplo: dolor en el sitio de aplicación, infecciones virales de la vía respiratoria alta, cefalea, entre otros; sin embargo, del total de pacientes estudiados se informó solo un evento de reacción de hipersensibilidad, con interrupción del tratamiento. Este tipo de hallazgos fueron similares en el estudio de seguimiento posterior HELP OLE.¹¹

Dentro de las escalas para la compresión del control de la enfermedad en pacientes con angioedema recurrente destaca el AECT (Angioedema Control Test), que analiza 4 ítems (frecuencia de los síntomas, afectación en la calidad de vida, impredecibilidad de aparición del cuadro y control de los síntomas con el tratamiento en las últimas 4 semanas); la puntuación mayor de 10 indica buen control y el valor menor de 10 evidencia mal control de la enfermedad.¹² Además, se cuenta con el AE-QoL (The Angioedema QoL Questionnaire), que consta de 17 preguntas en 4 dominios, donde se evalúa: funcionamiento, fatiga-estado de ánimo, miedo-vergüenza y comida durante las 4 semanas anteriores; la puntuación se interpreta mediante una escala lineal que va de 0 a 100, donde el valor de 100 indica el peor deterioro posible.¹³

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 53 años, originario de Toca, Boyacá, Colombia, sin antecedentes patológicos previos; antecedente de consumo frecuente de alcohol, sin exposición al tabaco, quien labora como agricultor. Inició con un cuadro clínico a los 20 años de edad, consistente en episodios de edema recurrente en la cara, las extremidades inferiores y el escroto, asociado con dolor abdominal, sin rash, que desaparecían de forma espontánea entre 24 y 48 horas, por lo que nunca asistió a consulta médica. Debido a los antecedentes en familiares de primer grado de consanguinidad (hermano, sobrinos e hijos) de angioedema hereditario tipo 1 (AEH-1), se le realizaron estudios de laboratorio en 2015 que reportaron concentraciones elevadas de proteína plasmática (antigénica) y C1-INH funcional, y concentraciones bajas del complemento C4 (**Cuadro 1**), en quien dado contexto clínico, antecedentes familiares del paciente, se consideró paciente cursaba con cuadro de Angioedema hereditario tipo 1, al paciente no le fueron repetidas las pruebas de laboratorio confirmatorio ni toma de pruebas genéticas por disentimiento del paciente.

En 2016 inició el protocolo para los episodios de edema con Icatibant (30 mg) por vía subcutánea, con adecuada respuesta y desaparición de los síntomas 20 minutos después de recibir el tratamiento. En el año 2021 se evidenció aumento de la frecuencia de los episodios (tres episodios en cuatro meses), con predominio de síntomas gastrointestinales, por lo que se decidió iniciar el tratamiento

Cuadro 1. Resultados de laboratorio efectuados en 2015

C1 inhibidor funcional	Referencia: normal mayor de 67	Resultado: 24 mg/dL
C1 inhibidor antigéno	Referencia:19.0-37.0	Resultado: menor a 3 mg/dL
Complemento C4	Referencia: 10-40	Resultado: 0.0 mg/dL



Figura 1. Abdomen-mesogastrio. Reacción local en el sitio de aplicación de Lanadelumab.

profiláctico a largo plazo con Danazol, en dosis de 100 mg cada 3 días por 3 semanas. Sin embargo, tuvo reacción adversa a la medicación, con aumento de las transaminasas. Tomando en cuenta el alto riesgo de hepatotoxicidad (antecedente de consumo de alcohol), se decidió cambiar el tratamiento a Lanadelumab, en dosis de 300 mg por vía subcutánea.

Desde la primera dosis manifestó eritema e induración en el sitio de aplicación, con posterior prurito generalizado (**Figura 1**). Se intentó administrar en dos ocasiones el medicamento, con la misma dosis, en un intervalo de dos semanas, pero siguió manifestando la misma reacción, por lo que se decidió suspender el tratamiento con Lanadelumab.

En la actualidad, el paciente manifiesta cinco episodios al año (el último se registró en junio de 2023), con dolor abdominal, para lo que recibe Icatibant con adecuada respuesta. Hoy día permanece en seguimiento trimestral en el servicio de Alergología, en Tunja, Boyacá, Colombia, con buena adherencia al tratamiento médico. La última valoración, llevada a cabo en julio de 2023, informó: AECT: 16 - AE-QoL:13, evidenciando buen control de la enfermedad y mejoría en la calidad de vida. Es importante destacar que al momento de establecer el diagnóstico de la enfermedad, las escalas de clinimetría no fueron documentadas en la historia clínica, por lo que no se hizo la comparación de las mismas.

DISCUSIÓN

El caso aquí expuesto supone un desafío clínico significativo al abordar el angioedema hereditario tipo 1, en un paciente con antecedentes familiares de la enfermedad. La manifestación clínica se caracteriza por episodios recurrentes de edema facial y abdominal desde una edad temprana, y coincide con la bibliografía acerca del tema.

Los estudios realizados en 2015 reportaron concentraciones bajas del inhibidor funcional C1, antígeno y complemento C4, validando en angioedema hereditario tipo 1 en el paciente. El tratamiento inicial con Icatibant para el control de los episodios fue efectivo; sin embargo, la progresión de la enfermedad motivó la exploración de opciones profilácticas. La introducción de Danazol en 2021 no demostró eficacia, lo que llevó a la transición a Lanadelumab. Aunque esta terapia parecía prometedora, los efectos adversos locales persistieron (evidenciados por eritema e induración), por lo que se decidió suspenderlo. Esta reacción atípica plantea interrogantes de la variabilidad en las respuestas individuales al tratamiento y subraya la rareza de los efectos adversos locales significativos, especialmente en una terapia que se considera bien tolerada.

Es importante destacar que, actualmente en Colombia, dentro de la práctica clínica, Danazol y Lanadelumab se prescriben como tratamiento profiláctico a largo plazo. Si bien Lanadelumab es un medicamento de primera línea, en Colombia tiene disponibilidad limitada, debido al alto costo, por lo que al inicio del tratamiento no le fue indicado al paciente. Danazol es un fármaco con excelente costo-beneficio y de fácil disponibilidad, por lo que se le indicó al paciente de primera intención, a pesar de ser suponer un tratamiento de segunda línea.

La complejidad del angioedema hereditario tipo 1 se refleja en la diversidad de respuestas al tratamiento, y resalta la importancia de considerar enfoques personalizados, según el contexto clínico de cada paciente. La limitación principal en este caso radica en la falta de éxito con los tratamientos profilácticos prescritos hasta el momento.

Es importante realizar estudios e investigaciones adicionales acerca del angioedema hereditario tipo 1, con la finalidad de comprender mejor la patogénesis y, por ende, mejorar las estrategias de tratamiento actuales.

CONCLUSIONES

Del caso aquí reportado destaca la necesidad de un enfoque integral para el tratamiento del angioedema hereditario tipo 1, incorporando evaluaciones continuas y adaptando las estrategias terapéuticas según la evolución del paciente. La rareza de los efectos adversos locales recalca la importancia de la vigilancia estrecha y exploración de alternativas de tratamiento en pacientes con angioedema hereditario tipo 1 de difícil control.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

REFERENCIAS

1. Zafrá H. Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ* 2022; 121 (1): 48-53.
2. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021; 6 (3): 394-403. doi: 10.1002/lio2.555

3. Nieto S, Madrigal I, Contreras F, Vargas ME. Real-world experience of hereditary angioedema (HAE) in Mexico: A mixed-methods approach to describe epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *World Allergy Organ J* 2023; 16 (9): 100812. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100812
4. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1136-1148. doi: 10.1056/NEJMra1808012
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022; 77 (7): 1961-1990. doi: 10.1111/all.15214
6. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther* 2023; 40 (3): 814-827. doi: 10.1007/s12325-022-02401-0
7. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046
8. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31 (1): 1-16. doi: 10.18176/jiaci.0653
9. Bova M, Valerieva A, Wu MA, Senter R, et al. Lanadelumab Injection Treatment For The Prevention Of Hereditary Angioedema (HAE): Design, Development And Place In Therapy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3635-3646. doi: 10.2147/DDDT.S192475
10. Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy* 2021; 76 (4): 1188-1198. doi: 10.1111/all.14680
11. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy* 2022; 77 (3): 979-990. doi: 10.1111/all.15011
12. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (6): 2050-2057.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.038
13. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17 (1): 160. doi: 10.1186/s12955-019-1229-3