

Diagnosis of hereditary angioedema after thirty years of clinical manifestations

Diagnóstico de angioedema hereditario después de treinta años de manifestaciones clínicas

Luiz Fernando Bacarini,¹ Ana Luisa Vieira,¹ Mariana Camargo,¹ Tainá Mosca,² Wilma Carvalho Neves-Forte²

Abstract

Introduction: Diagnosis and treatment of hereditary angioedema (HAE) are necessary to improve the quality of life and even the survival of patients.

Case report: A 52-year-old woman with angioedema for 30 years, which affects the face, tongue, and hands. It is asymmetric, with neither pruritus nor urticaria, without response to antihistamines or corticosteroids, with spontaneous resolution in 48 hours to 72 hours; with a family history of angioedema. Normal physical examination between exacerbations. Autoimmune and lymphoproliferative diseases were ruled out. Values of C1q, C4, C1-INH were normal. The diagnosis of HAE type C1-INH normal subtype Unknown was established. The total resolution of the crises was achieved after two months with androgen therapy. Outpatient follow-up has been given for four years and no angioedema crisis has been reported, which is associated with a radical change in the quality of life.

Conclusions: The patient was diagnosed with HAE after 30 years of clinical manifestations, after acquired angioedema was ruled out.

Key words: Angioedema; Hereditary angioedema; Complement C1; Bradykinin

Resumen

Introducción: El diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) son necesarios para mejorar la calidad de vida e incluso la supervivencia de pacientes.

Reporte de caso: Mujer de 52 años con angioedema desde hace 30 años, que afecta cara, lengua y manos, asimétrico, sin prurito ni urticaria, sin respuesta a antihistamínicos ni corticoides, resolución espontánea entre las 48 a 72 horas, historia familiar de angioedema. Examen físico normal entre las exacerbaciones. Se descartaron enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas. Los valores de C1q, C4, C1-INH fueron normales. Diagnóstico de AEH tipo C1-INH normal subtipo *unknown*. Tratamiento iniciado con andrógenos: resolución total de las crisis a los dos meses. Seguimiento ambulatorio durante cuatro años, sin crisis de angioedema, asociado con un cambio total en la calidad de vida.

Conclusiones: La paciente fue diagnosticada de AEH solo después de 30 años de manifestaciones clínicas, después de descartar angioedema adquirido.

Palabras clave: Angioedema; Angioedema hereditario; Complemento C1; Bradicina

¹Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Sector de Alergias e Inmunodeficiencias, São Paulo, Brasil

²Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, Brasil

Correspondencia: Tainá Mosca.
taina.mosca@gmail.com

Recibido: 18-02-2021

Aceptado: 29-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.874

Introducción

El angioedema se define como la presencia de edema autolimitado a la piel o las membranas mucosas.¹ El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por edema localizado, repetitivo, asimétrico, no urticarial, no pruriginoso, de más de 12 horas de duración, con resolución entre las 48 a las 72 horas. Afecta piel, tejidos subcutáneos y mucosas, generalmente manos y pies, labios, párpados, lengua, genitales, laringe y sistema digestivo; puede producir edema de glotis y muerte.^{2,3,4} Puede que solo haya dolor abdominal, culminando en cirugía de emergencia o la muerte por falta de diagnóstico. La recurrencia de las exacerbaciones es variable: unos días o esporádicas. No responde a antihistamínicos, corticosteroides o adrenalina. Los desencadenantes pueden ser: traumatismos, estrés, exposición al frío o los procedimientos quirúrgicos.⁴ Hay antecedentes familiares en 75 % de los casos.³ En ausencia de tratamiento, las manifestaciones persisten durante toda la vida.

La incidencia de AEH varía desde un caso en 10 000 personas, hasta un caso en 150 000 personas, y predomina en las mujeres. Las exacerbaciones del AEH provocan entre 15 000 y 30 000 consultas de emergencia por año en los Estados Unidos.³

El propósito de este informe es recordar al AEH entre el diagnóstico diferencial del angioedema, en un intento de contribuir al diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad, para permitir una mejor calidad de vida e incluso la supervivencia del paciente.

Reporte de caso

La información sobre el caso se obtuvo después de la aprobación del Comité de Ética de la institución y el consentimiento del paciente.

Una mujer de 52 años refirió que hace 30 años venía presentando zonas de edema recurrente (una/dos veces por semana) en la cara, lengua y dorso de las manos, asimétrico, indoloro, no pruriginoso, no urticarial, de intensidad leve a moderada, con resolución espontánea entre 24 a 72 horas, con exacerbaciones producidas por ansiedad, traumatismos y algunas por infecciones. Negó síntomas gastrointestinales. En un solo episodio presentó disfonía y disfagia, con lenta progresión de la sintomatología, sin haber la necesidad de realizar procedimientos invasivos. Los edemas eran impredecibles y afectaba su vida psicológica y social. Sin otras manifestaciones o uso de medicamentos. Al buscar atención médica, recibió antihistamínicos y corticosteroides, pero sin mejoría. Mencionó que cinco familiares padecían de angioedema: tres sobrinos y dos hermanos. A la exploración física sin datos de llamar la atención en los periodos libres de edemas.

Las pruebas de laboratorio mostraron: CH50 312 U/mL (VR:130-330); C4 29 mg/dL (9-36); C1-INH 26.1 mg/dL (15-34); actividad funcional de C1-INH 120 % (80-130);

C1q 16 mg/dL (10-25). Enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes fueron descartadas: anti-C1-INH, ANA, factor reumatoide, TSH, T4 libre, antitiroglobulina, antiperoxidasa tiroidea, VHS, PCR, urea, creatinina, TGO, TGP, electroforesis de proteínas, tomografía de cráneo y ecografía abdominal total sin alteraciones. Variantes investigadas en el exón 9 del gen F12 no mostró variantes patogénicas. Se realizó investigación de variantes en el gen *Serpine-1*: sin variantes patogénicas en las regiones analizadas, según la literatura de los bancos de datos.

Se le diagnosticó AEH tipo C1-INH normal subtipo *unknown*. Se inició tratamiento con andrógenos atenuados: oxandrolona 2.5 mg cada ocho horas. Después de dos meses de tratamiento, no tuvo más ataques de angioedema. Seguimiento durante cuatro años, sin crisis, sin efectos adversos de la medicación, refiriéndose a un marcado cambio en la calidad de vida.

Discusión

La hipótesis de AEH de la paciente se hizo con base en las manifestaciones clínicas: angioedema repetitivo en cara, lengua y dorso de las manos, asimétrico, de más de 12 horas, sin respuesta a antihistamínicos ni corticoides, a partir de los 22 años y la historia de cinco familiares con angioedema, además de la falla en el tratamiento.

El diagnóstico fue tardío: solo tras 30 años de haber tenido molestias. El AEH permanece poco divulgado, muchas veces tardío, lo que implica ausencia de tratamiento y mala calidad de vida.⁴ A menudo se inicia durante la adolescencia o la edad adulta joven, como en el presente informe, es rara en el niño por razones no bien explicadas.⁵

El paciente presentó solo un episodio de edema laríngeo, de intensidad moderada. En ausencia de tratamiento específico, la manifestación clínica más grave del AEH es el edema de glotis, que lleva a intubación y mortalidad estimada en 30 %.³

El AEH es el resultado de la deficiencia de C1-INH, que inhibe el sistema del complemento y regula la coagulación y la fibrinólisis. La deficiencia de C1-INH da como resultado una sobreactivación del sistema calicreína-cinina y un exceso de bradicinina. La unión de la bradicinina al receptor B2 presente en el endotelio incrementa la permeabilidad vascular, provoca vasodilatación y producción de óxido nítrico.⁶ El componente sérico del complemento C1q se utiliza como prueba de detección de AEH; si está disminuido, junto con C1-INH, ayuda en el diagnóstico diferencial del angioedema adquirido por C1-INH.⁷ El componente C4 está disminuido en 95 % de los casos. Después de C4, sigue la evaluación cuantitativa y cualitativa de C1-INH. Si son normales, se debe realizar un análisis genético, como se realizó en el presente caso.⁸

Se describen tres tipos de AEH: deficiencia cuantitativa de C1-INH (80-85 % de los casos); disfunción de C1-INH;

C1-INH normal, subdividido en cinco subtipos: mutaciones del factor XII (más prevalente), angiopoyetina-1, cininógeno-1, plasminógeno y *unknown* (historia positiva, sin mutación genética conocida),^{3,9,10} motivo por el que el paciente es del tipo C1-INH normal subtipo *unknown*.

Concluimos que la hipótesis del AEH es necesaria ante angioedema repetitivo, asimétrico, no urticariforme, de más de 12 horas de duración, autolimitado, con historia familiar, sin respuesta a antihistamínicos y corticosteroides, después de descartar angioedema adquirido.

Referencias

- Holguín-Gómez LM, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. Rev Alerg Mex. 2016;63(4):373-384. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/220/384>
- Araujo A, Pinto J, Almeida P, Pinheiro B, Morete A. Angioedema hereditário: a importância da suspeita clínica e do tratamento adequado. Medicina Interna (Lisboa). 2018;25(1):40-42. DOI:10.24950/rspmi/CC/146/1/2018
- Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48. DOI: 10.5935/2526-5393.20170005
- Neves-Forte WC. Imunologia do básico ao aplicado. Brasil: Editora Atheneu; 2015.
- Larrauri B, Hester CG, Jiang H, Malbran A, Bork K, Kaplan A, et al. Sgp120 and the contact system in hereditary angioedema: a diagnostic tool in HAE with normal C1 inhibitor. Mol Immunol. 2020;119:27-34. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.01.003
- Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. The Clin Risk Manag. 2016;12:701-711. DOI: 10.2147/TCRM.S86293
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet. 2000;356(9225):213-217. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
- Guimarães PV, Bastos RM, Valle SOR, Neves ARR, Levy SAP, Reis FAA, et al. Angioedema hereditário com inibidor de C1 normal-relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2007;30(6):247-249.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Bowen T, Potter P, Zuraw B, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73(8):1575-1596. DOI: 10.1111/all.13384
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein J, Castaldo AJ, Craig T, 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.046

ORCID

Luiz Fernando Bacarini, 0000-0002-5581-0444; Ana Luisa Vieira, 0000-0001-6390-5091; Mariana Camargo, 0000-0003-2861-8550; Tainá Mosca, 0000-0001-5944-3138; Wilma Carvalho Neves-Forte, 0000-0002-9358-1822