

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"Dr. JOSE ASSEF YARA."
CIEGO DE AVILA.

**Angiodema familiar. Revisión bibliográfica.
Familiar Angioedema. Bibliographic review.**

José De Los Reyes Farías (1), Kenia Téllez Frandín (2), Mariluz Quesada Borroto (3), Maria Dolores Vargas Abad (4).

RESUMEN

El angiodema hereditario o familiar es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, es consecuencia de una deficiencia genética cuantitativa o cualitativa del C1-inhibidor que se transmite con carácter autosómico dominante, con penetrancia incompleta y alteración localizada en el cromosoma 11. La prevalencia de esta enfermedad se estima en 1:10-150.000 habitantes. Afecta a todas las razas y no tiene predominio por el sexo. La ausencia de historia familiar no descarta la posibilidad del diagnóstico, ya que el 15 % de los casos se deben a una mutación espontánea del gen. Existen tres formas clínicas: tipo I (85 %), defecto de síntesis; tipo II (15 %), síntesis de proteína disfuncional y tipo III, ligada al X con cantidades normales de C1-INH cuantitativa y cualitativamente. Su tratamiento resulta polémico por el gran número de aspectos inmunológicos involucrados. La importancia de un diagnóstico correcto nunca puede ser minimizada y es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias.

Palabras clave: ANGIOEDEMA, EDEMA DE QUINCKE, C1 INHIBIDOR.

1. Especialista de 1er Grado en Alergología. Profesor instructor.
2. Especialista en MGI. Diplomado en Alergia.
3. Especialista de 1er Grado en Alergología. Profesor asistente.
4. Especialista en MGI.

INTRODUCCION

Angioedema, también conocido por su epónimo edema de Quincke y por el término antiguo edema angioneurótico, es la hinchazón (edema) de la piel, mucosas y tejidos submucosos. El Angioedema Hereditario o familiar es una rara y seria afección genética. Robert Graves en 1843 lo describió por primera vez en sus lecturas clínicas. Luego fue descrito por Milton (1876), y Quincke lo dio a conocer en 1882; donde comunicó que existían tumefacciones circunscriptas (1). Osler describió su asociación familiar y hereditaria en 1888, y Donaldson y Evans en 1963 identificaron la alteración bioquímica responsable (2-4). Es consecuencia de un déficit cuantitativo o cualitativo del C1-inhibidor que se transmite con carácter autosómico dominante. El C1-inhibidor (C1INH) es una glicoproteína de 478 aminoácidos. Estructuralmente consta de una única cadena polipeptídica. El C1INH modula la activación de varias vías, incluidas las del complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas, pertenece a la superfamilia de inhibidores de proteasas denominadas serpinas. Se sintetiza principalmente en los hepatocitos pero también puede ser sintetizado en los monocitos sanguíneos, en los fibroblastos de la piel y en las células del endotelio umbilical. El gen que codifica el C1INH se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica una proteína de cadena única compuesta por 478 residuos de aminoácidos. El déficit de esta proteína permite la activación del componente C1 del complemento por enzimas proteolíticas como plasmita y trombina y la generación de bradiginina por acción de la calicreína sobre el cininógeno (5). Parece ser que mediante un estímulo externo se activaría el factor Hageman, que en ausencia de este inhibidor provocaría una activación excesiva del sistema de

coagulación (vía intrínseca), el sistema de las cininas (bradicinina), el sistema fibrinolítico y el sistema del complemento, ocasionando con ello el desarrollo del edema (6). La producción insuficiente o el mal funcionamiento del C1 Inhibidor impiden que éste realice adecuadamente su función reguladora, provocando un desequilibrio bioquímico que trae como consecuencia la producción innecesaria de péptidos. Estos péptidos inducen a los capilares a liberar líquidos en los tejidos de alrededor causando de esta manera, el edema (7). El déficit cualitativo o cuantitativo de C₁ inhibidor, conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores C₄ y C₂; durante dicha activación, se liberan mediadores vaso activos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema (8-10). Con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica de esta enfermedad es que hemos realizado el siguiente trabajo.

DESARROLLO

La prevalencia de esta enfermedad se estima en 1:10-150.000 habitantes, según distintas series. El 50% de los pacientes se mantienen asintomáticos a los 7 años de vida. El angioedema hereditario se transmite en forma autosómica dominante: un niño tiene una probabilidad del 50 % de heredar la enfermedad si uno de sus padres la tiene. Sin embargo, la ausencia de historia familiar no descarta la posibilidad de Angio Edema Hereditario (AEH), ya que el 15 % de los casos se deben a una mutación espontánea del gen (11).

Afecta a todas las razas y no tiene predominio por el sexo (12). En la gran mayoría de los casos, la edad de comienzo, suele ser los primeros 6 años de vida, aunque el diagnóstico suele tardar en realizarse (13). Nielsen y cols. 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 (14).

Los brotes pueden estar desencadenados por diversas causas, entre las que destacan traumatismos, infecciones, alteraciones emocionales, cirugía o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente. La frecuencia y la gravedad de los episodios son impredecibles. En las mujeres, la menstruación y el embarazo parecen tener una fuerte incidencia sobre la enfermedad. Algunas mujeres reportaron un importante incremento de ataques durante los períodos menstruales. Durante el embarazo, algunas pacientes notaron un incremento en la frecuencia de los ataques, mientras que otras han observado una disminución. El uso de anticonceptivos orales está asociado con la frecuencia y severidad de los ataques, los cuales están contraindicados en estas pacientes. Otros fármacos implicados en el desencadenamiento del angioedema son los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (15).

Tradicionalmente, esta enfermedad ha sido clasificada en dos tipos. La forma más común de esta enfermedad Tipo I se caracteriza por bajos niveles cuantitativos de C1 inhibidor y afecta a alrededor del 85 % de los pacientes. El Tipo II afecta al otro 15 % de los pacientes y se caracteriza por niveles normales o elevados del C1 Inhibidor, pero éste no funciona normalmente. Un trabajo publicado en el 2000 en Inglaterra (Lancet) menciona otra forma de AEH que solo afecta a las mujeres de la familia y que no es causado por deficiencia del C1 Inhibidor. Se ha propuesto que se la denomine AEH Tipo III (16).

La enfermedad se manifiesta en forma de episodios de hinchazón (angioedema) localizada a nivel de cualquier parte de piel o mucosas, aunque con mayor frecuencia aparece en cara, manos, pies, brazos, genitales o nalgas. A nivel de mucosas, puede haber afectación en el tubo digestivo con manifestaciones de dolor abdominal que puede ser muy intenso y persistente llegando incluso a confundirse con una apendicitis u otro proceso de abdomen agudo. De hecho, muchos pacientes con esta enfermedad antes de ser diagnosticados, han llegado a ser operados por sospecha de apendicitis que se excluyó posteriormente. Los ataques abdominales de AEH comienzan generalmente con dolor cólico que progresa a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (con obstrucción parcial del tracto gastrointestinal). A veces, tras la resolución del ataque, bastante líquido del edema pasa de la pared intestinal a la luz intestinal, produciendo una diarrea leve. Se puede acompañar de hipotensión ortostática y deshidratación, probablemente de forma secundaria al descenso de ingesta de líquidos, así como al secuestro de líquido en la pared intestinal. En las radiografías con contraste pueden observarse signos de edema de mucosa en la fase aguda. En la ecografía abdominal pueden detectarse ascitis y edema de la pared intestinal.

La otra forma de afectación en mucosas es a nivel de vía aérea superior (laringe). Esta es la manifestación más peligrosa de la enfermedad y la única que puede conllevar a la muerte del paciente en relación con obstrucción total de la vía respiratoria y asfixia consecuente (17). Algunos pacientes han reportado cosquilleo o tensión en el lugar donde se va producir el edema de 30 minutos antes a varias horas después. En algunos casos esta sensación puede estar presente desde 12 horas hasta 24 horas antes del comienzo del edema. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con Angioedema Hereditario experimentan una erupción eritematosa en todo el cuerpo con manchas de bordes rojos antes y durante los ataques. El edema propiamente dicho generalmente dura entre 24 a 72 horas. Los edemas en las extremidades son incómodos, molestos, y en algunas ocasiones dolorosos de acuerdo al lugar afectado. Los síntomas de una inminente obstrucción de las vías respiratorias incluyen dificultad al tragar y un cambio en el tono de voz. Algunos pacientes deben ser hospitalizados por baja tensión arterial, deshidratación y control del dolor. Como ya se mencionó, los ataques abdominales pueden confundirse con un abdomen quirúrgico y muchos pacientes han sido sometidos a cirugías exploratorias innecesarias. Los síntomas relacionados con otras localizaciones son mucho más infrecuentes como es el caso de la retención urinaria, tos, dolor pleural y otros (18).

El diagnóstico de AEH solo se confirma mediante análisis de laboratorio o exámenes genéticos. Hay dos análisis de sangre específicos para confirmar el diagnóstico de AEH: la cuantificación del C1-Inhibidor cuantitativo (antigénico) y C1- Inhibidor funcional.

Hay tres tipos de tratamientos para los pacientes de Angioedema Hereditario: Tratamiento preventivo a largo plazo, tratamiento preventivo a corto plazo y el tratamiento agudo. No todos los pacientes requieren tratamiento continuo o prolongado. En algunos pacientes los ataques son leves o muy poco frecuentes y no se requiere de este tipo de tratamiento. Los profesionales recomiendan tratamiento a largo plazo a aquellos pacientes que tienen más de un ataque por mes, o para aquellos que creen que la enfermedad interfiere significativamente con su estilo de vida. Las drogas actualmente usadas para el tratamiento preventivo a largo plazo son los andrógenos atenuados como el danazol (stanazolol y oxandrolone). Estos agentes producen un aumento en los niveles del C1 Inhibidor, aunque el mecanismo de cómo lo hacen todavía no está claramente definido. La literatura médica y la experiencia profesional confirman que los corticoides, antihistamínicos, y la Epinefrina no son eficaces en el tratamiento del angioedema producido por deficiencia del C1 Inhibidor. De todas maneras, un estudio reciente demostró la eficacia de inhalar Epinefrina para evitar la total obstrucción de las vías respiratorias. El tratamiento a corto plazo es necesario para aquellos pacientes que no requieren tratamiento continuo pero que tienen que someterse a procedimientos dentales o cirugías. Actualmente se recurre a la terapia con andrógenos en forma diaria una semana antes y una después de una cirugía. Para procedimientos de emergencia, se puede transfundir plasma fresco para evitar crisis. El concentrado de C1 Inhibidor es el tratamiento de elección en los casos agudos. El plasma fresco es usado con efectividad por algunos profesionales, pero hay opiniones encontradas al respecto porque existe la posibilidad de agravar el ataque. El tratamiento con C1 Inhibidor logra reducir el angioedema en 30 minutos a dos horas, con una total remisión de los síntomas en 24 horas (19). Un fármaco llamado ácido aminocaproico en ciertos casos puede acabar con un ataque de angioedema hereditario. La respiración puede quedar rápidamente bloqueada, y es posible que durante un ataque agudo sea necesario colocar un tubo respiratorio en la tráquea. Administrar inhibidor C1 purificado puede evitar ataques de angioedema hereditario, pero aún no está disponible para uso general. Para una prevención prolongada, los anabólicos esteroides orales (andrógenos) como el Estanozolol o el Danazol pueden hacer que el cuerpo produzca más inhibidor C1. Como estos fármacos pueden tener efectos secundarios masculinizantes, las dosis se evalúan y controlan cuidadosamente cuando quien los utiliza es una mujer (20). 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, andrógenos atenuados que aumentan la síntesis hepática de C₁ 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 odontógenas, 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 (21).

Un estudio en fase III a doble ciego frente al ácido tranexámico ha demostrado que Icatibant es seguro y bien tolerado para el tratamiento del angioedema hereditario. Los resultados fueron presentados en el marco del XV Congreso de la Academia Europea de Dermatología y Venereología celebrado en la ciudad griega de Rodas (Grecia). La sustancia, un péptido mimético sintético, ofrece "una nueva e innovadora estrategia" en el tratamiento del AEH al bloquear el receptor B2 de la bradicinina, que se encuentra en niveles elevados en las personas afectadas de esta enfermedad y es responsable de que se desarrolle un edema durante los episodios de la misma. Los resultados tras finalizar la fase III del ensayo clínico FAST-2, en el que participaron 1.110 pacientes y voluntarios, confirman que Icatibant es seguro y bien tolerado para el tratamiento del AEH (22). En un ensayo clínico previo de fase II el tratamiento con Icatibant por vía subcutánea alivió rápidamente los síntomas con un período medio de 27 minutos, según describieron los pacientes. Hasta la fecha, se han administrado más de 250 tratamientos en condiciones abiertas en ambos ensayos de fase III. Se espera que este fármaco se comercialice en una jeringa lista para su uso que los pacientes podrán auto administrarse al inicio de un episodio. Y es que, en caso de producirse un episodio laríngeo, la posibilidad de administrar el tratamiento con prontitud resulta crucial para la vida del paciente.

CONCLUSIONES

La importancia de un diagnóstico correcto nunca puede ser minimizada y es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias. Los pacientes que sufren de angioedema hereditario deben ser controlados regularmente por un profesional que esté familiarizado con la enfermedad.

ABSTRACT

The hereditary or familiar angioedema is a primary immunodeficiency not much frequent, is the consequence of a genetic deficiency quantitative or qualitative of C1-inhibitor that is transmitted with dominant autosomal character, with incomplete penetrance and localized alteration in 11 chromosome. The prevalence of this disease is estimated in 1:10-150.000 inhabitants. It affects all races and doesn't have dominance of sex. The absence of familiar history doesn't eliminate the possibility of diagnosis, because the 15 % of the cases are the result of a spontaneous mutation of the gene. There are three clinical ways: type I (85%), synthesis fault; type II (15%), synthesis of malfunctioning protein and type III, linking to X with normal quantities qualitative and quantitative of C1-INH. Its treatment is polemic because of the great number of the involved immunological aspects. The importance of an adequate diagnosis can be never minimized and is fundamental to avoid fatal consequences such as obstruction of the air passages or unnecessary abdominal surgeries.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Quincke H. Uber akutes ummschriebensses. Haut Mon Prakt Dermatol.1882; 1(2): 129-39.
2. Visentin E, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusion in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80:457-61.
3. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary Angioedema. N Engl J Med .1996; 25:1666-7.
4. Waytes AT, Rosen FS. Treatment of hereditary angioedema with vapor-heated C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med. 1996; 334:1630-4.
5. Bologna JL, Jorizzo JL. Dermatología. Madrid: Elsevier; 2004.
6. Fitzpatrick O. Dermatología en Medicina General. 5 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001.
7. Angioedema hereditario. [Página en internet] 2005 [citado 17 Abr 2007] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.angioedemahereditario.com/ae3.dwt>
8. Leonart R, Vida F, Puig X. Dolor abdominal como manifestación de angioedema hereditario. Med Clin. (Barc) 1992; 99:435.
9. Marcos C. Angioedema hereditario. [página en Internet] 2005 [citado 16 Abr 2007] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.angioedemahereditario.com/ae3.dwt>

10. 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.
11. Fabián J. Angiodema heredofamiliar. [página en Internet] 2005 [citado 16 Abr 2007] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.alergovirtual.org.ar/ponencia>
12. Angiodema hereditario. [homepage en Internet]. España: Federación Española de Enfermedades Raras; 2000 [citado 8 Ene 2006] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.es>
13. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ. Angiodema hereditario. *Dermatol.* 2003; 148:719-23.
14. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wuillemin W, Hack CE, Mollnes TE. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during attacks of hereditary angioedema. *Imm Pharmacol.* 1996; 33: 359-60.
15. Laurent J. Guinnepain MT. Les angio-oedemes par deficit en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol.* 1997; 37: 585-594.
16. Quintana Gómez F, Salazar L, Díaz C, Hernández H. Edema angioneurótico hereditario. Manipulación exitosa del sistema inmune. V Congreso Nacional de Inmunología y Bodiagnóstico. 2-3 de Febrero del 2006. Hosp. Clínico Quirúrgico Docente Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba: MINSAP: 2006.
17. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusión.* 1998; 23(3): 38:540.
18. Alonso M, Santos E. Angioedema hereditario: formas infrecuentes de presentación. *Alergol Inmunol Clin.* 1999; 14(4): 228-231.
19. Ocampo Bustos F. Angiodema hereditario. Artículo de revisión. *Rev Centíf Soc Ecuatoriana Dermatol.* [página en Internet] 2006 [citado 10 Abr 2007] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.websalud.com/articulo.html?xref>
20. Manual Merk de información médica para el hogar. Angioedema hereditario. Trastornos del sistema inmunitario. [monografía en Internet] 2006 [citado 12 Abr 2007] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.websalud.com/articulo.html?xref>
21. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(2): 153-61.
22. Saiz Corada E. Un nuevo fármaco resulta eficaz frente al angioedema hereditario. [página en Internet] 2006 [citado 23 Abr 2007] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.websalud.com/articulo.html?xref>