

Angioedema Hereditario. A propósito de dos casos. Un reto terapéutico.

A raíz de haber estudiado 2 pacientes que consultaron por haber presentado varias crisis de angioedema en diversas localizaciones acompañado en algunas ocasiones de síntomas digestivos severos como dolor intenso y distensión, consideré importante escribir sobre esta rara entidad e informar sobre las dificultades que existen actualmente en el país para realizar un diagnóstico certero en un laboratorio especializado y poder aplicar el tratamiento actualizado y aceptado internacionalmente.

Paciente No 1.

Paciente adulta de 60 años de edad que desde el año 2005 presenta crisis de angioedema. Estas crisis se repiten aproximadamente entre 3 y 6 veces al año. Se producen después de traumatismos, manipulaciones odontológicas o presión sostenida en algún sitio de la piel como por ejemplo cargar bolsos o carteras y desaparecen espontáneamente a los 3 ó 4 días.

En varias ocasiones ha presentado junto con los episodios de edema dolor y distensión abdominal que se han prolongado hasta 9 días y han requerido atención de emergencia, con las más intensas se ha producido ascitis. Los estudios gastroenterológicos reportaron Yeyunitis Severa y Enteritis Autoinmune. Se descartó malignidad gastrointestinal, pancreática u ovárica.

Antecedentes: Angioedema de localización variable inducidos por traumatismos. Tromboflebitis en el 2003 tratada con

anticoagulantes que no precisa. No hay antecedentes atópicos. Familiares: Hija con dolor abdominal frecuente y edemas de distintas localizaciones.

Laboratorio:

C3 128mg/dl VN 89-187mg/dl

CH50 34U/ml VN 40-620/dl

Ac antiC1q 3U/ml VN <10U/ml

C4 7mg/dl VN 10-40mg/dl

C1 Inh 6mg/dl VN 21-39 mg/dl

C1 esterasa Inh funcional 21% VN >67%

Resto de los exámenes paraclínicos DLN.

Diagnóstico: Angioedema Hereditario con afectación de mucosa intestinal.

Tratamientos de elección: Se debe tratar con C1INH concentrado (Cinryse®) o recombinante (Ruconest) o Icatibán (Inhibidor de los receptores B2 de la bradiquinina), o Ecallantide (inhibidor de la Kallikreina) ninguno de estos existen en el país. En su defecto, pueden tratarse las crisis con la aplicación de plasma fresco congelado. Se habló con Banco de Sangre para que la paciente quede registrada y acuda a recibir el tratamiento al momento de las crisis o cuando sospecha que puede presentarla, como por ejemplo, cuando necesita realizarse procedimientos odontológicos. Para registrarse debe realizarse el tipiaje y llevar donantes.

Otras opciones terapéuticas en Venezuela actualmente son danazol (testosterona) o ciclokaprón (ácido tranexánico).

Paciente No 2

Paciente adulta femenina de 47 años que desde hace varios años presenta edema localizado en sitios de presión o traumatismo. En diciembre del año 2015 presentó crisis de angioedema severo en cara que se acompañó de dificultad respiratoria. Son crisis frecuentes y auto limitadas que duran entre 4 y 5 días. Recientemente ha presentado con periodicidad mensual crisis de dolor y distensión abdominal que pueden coincidir o no con angioedema en diferentes localizaciones de piel.

Antecedentes: Hace 10 años espasmo hemifacial de causa desconocida que ha sido tratada por neurólogo con toxina botulínica sin mejoría evidente. Cesárea a los 21 años. Apendicectomía a los 21 años. Cirugía por folículo ovárico roto a los 22 años. Presenta adherencias en órganos abdominales por las múltiples intervenciones quirúrgicas. Madre con diagnóstico de Angioedema Hereditario diagnosticado por pruebas inmunológicas. Hijo de 27 años con asma y rinitis alérgica.

Diagnóstico: Angioedema Hereditario.

Laboratorio: Hematología DLN, Química: DLN, **Transaminasa Oxalacética (TGO/AST) 53 U/L (VN 0-40), Transaminasa pirúvica (TGP/ALT) 73 U/L (VN 0-40).** VDRL no reactivo. Orina DLN. AAN: Negativo, **CH50 <12 U/mL (VN 40-61), C3 112 mg/dL (VN 90-180), C4 <3 mg/dL (VN 10-40).** La paciente no pudo realizarse los

exámenes C1 INH cuantitativo y funcional por los costos tan elevados de estos exámenes.

Se debe tratar con C1INH concentrado (Cinryse®) o recombinante (Ruconest) o Icatibán (Inhibidor de los receptores B2 de la bradiquinina), o Ecallantide (inhibidor de la Kallikreina) ninguno de estos existen en el país.

En su defecto se harán gestiones en Banco de Sangre para asegurarnos que la paciente pueda recibir plasma fresco congelado con las crisis o preventivo si se espera el desarrollo de una crisis.

Evitar traumatismos o presión sobre los tejidos que induzca las crisis.

CicloKapron tabletas o Danazol esteroides anabolizantes con este tratamiento se debe ajustar la dosis para disminuir al máximo los efectos secundarios anabolizantes.

Comentario:

El AEH es una enfermedad poco frecuente que se hereda en forma autosómica dominante y afecta a 1 de cada 50.000 individuos en el mundo.

El AEH se caracteriza por episodios de edema en las capas más profundas de la piel o tejido celular subcutáneo o en mucosas y puede ser en extremo desfigurante, debilitante o incluso fatal particularmente si afecta las vías respiratorias o digestivas. Un episodio puede manifestarse con la aparición de edema repentino en las manos, pies, cara, brazos y piernas, tubo digestivo, laringe o

tráquea, sobre todo después de traumatismos, es típico observar como durante una intervención odontológica se produce angioedema de labios, mucosa oral o cara. Por ser una enfermedad crónica lleva una carga económica importante.

El AEH se asocia con una deficiencia del inhibidor del componente C1 del complemento (**C1-INH**) esta deficiencia puede ser una disminución de los niveles de C1-INH (Tipo I) o una falla en su funcionamiento (Tipo II). El Tipo III del AEH es independiente del C1-INH y recientemente se ha establecido que se debe a una mutación del **factor XII** de la coagulación sanguínea, lo cual induce también la producción exagerada de bradiquinina.

Fisiopatología

La acción fisiológica del C1-INH (Figura1) incluye una función reguladora tanto en la coagulación sanguínea como en el sistema del complemento. Además de actuar en la defensa en el organismo, es un modulador de la inmunidad adquirida. Tiene otras funciones, es el factor que guía la calidad y magnitud de la activación celular y dirige varios procesos fisiológicos y patológicos, tales como la eliminación de agentes extraños, el sistema de la coagulación, la regeneración tisular y la inflamación. El C1 INH es una serina proteasa que se sintetiza en el hígado, su función la cumple modulando la vía clásica del complemento, inhibe el factor XII de la coagulación y también sobre el llamado sistema de contacto, influye en la conversión de pre kallikreina a Kallikreina, por lo tanto inhibe la formación de bradiquinina. Su disminución cuantitativa o funcional produce una activación incontrolada de la cascada del complemento, observándose una disminución de C4 y C2 durante

las crisis, tal como lo observamos claramente en las pacientes presentadas.

El edema se debe a una salida de líquido de vénulas y capilares debido a la producción de aminas vasoactivas por la activación incontrolada de la cascada del complemento, donde sustancias como la bradiquinina son las responsables de este proceso.

El sistema de contacto está formado por el kininógeno de alto peso molecular, 2 pre kallikreinas, y el factor XII- La bradiquinina se libera del kininógeno como resultado del clivaje enzimático realizado por kallikreinas y actúa activando su receptor B2 localizado en células endoteliales y del músculo liso. La bradiquinina se transforma en péptidos por la acción de enzimas, entre ellas la enzima convertidora de angiotensina.

Alteraciones genéticas

Los mapas genéticos para el C1INH se han establecido mediante hibridación *in vitro* en pacientes con AEH. Los defectos del gen C1INH se deben a duplicaciones o cortes para C1 IHN en pacientes con AEH lo que produce una estructura alterada de estos genes, por ejemplo, metilaciones de citosina fosfato guanina, deaminación de timina entre otras alteraciones con sustituciones de aminoácidos que derivan en incapacidad de sintetizar la proteína o excesivo consumo de ésta. Se han encontrado más de 150 mutaciones.

La obtención de conocimientos más profundos de la fisiopatología del AEH ha dado lugar a la aparición de nuevos tratamientos, entre ellos **Icatibán, 30 mgs** para episodios agudos, inhibidor del receptor

B2 de la bradiquinina, **Ecallantide, 30 mgs** para episodios agudos, inhibidor de la kallikreina, se cuenta también actualmente con el C1INH humano concentrado **Cinryse®** y el C1INH recombinante **Ruconest**, un umbral de la línea de base de 0,38 U/ml de la proteína es suficiente para prevenir las crisis. No contamos en el país con estos novedosos tratamientos, de allí al reto que significa para el médico el control de estos pacientes.

Actualmente podríamos utilizar en nuestros pacientes ácido tranexánico 1 a 3 g/d como profilaxis y danazol regulando la dosis individualmente a cada paciente en colaboración con el endocrinólogo. Como tratamiento tanto para las crisis como preventivo en el momento en que se sospeche la posibilidad de una crisis, el plasma fresco congelado en colaboración con el hematólogo y el Banco de Sangre.

El mejor manejo de los pacientes con AEH está basado en el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de las crisis, así como en utilizar esquemas terapéuticos de mantenimiento cuando sea necesario.

En la última década la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes han disminuido a consecuencia de un mejor manejo terapéutico que se programa individualmente con el paciente, pues es el mismo individuo afectado el que puede identificar en muchos casos cuando desarrollará una crisis y hasta la intensidad de esta. El paciente conoce que los traumatismos, la manipulación odontológica y algunos otros episodios inducen las crisis del AEH.

La identificación de los biomarcadores para los diferentes fenotipos clínicos de AEH podría beneficiar el enfoque de los nuevos tratamientos en el futuro.

La mayoría de los tratamientos que se ofrecen actualmente son costosos; por lo que para disminuir ese costo se deben realizar análisis económicos y enfatizar en que los tratamientos se indiquen adecuadamente. Además, aquellos pacientes que ya han obtenido mejoría de su calidad de vida podrían disminuir la necesidad de utilizar tratamientos de mantenimiento y con esto lograr disminuir los costos para el control de esta enfermedad.

Es una patología que necesita un enfoque y un control multidisciplinario, con especialistas como hematólogos, endocrinólogos, inmunólogos y dermatólogos.

Espero las opiniones de los colegas en este sentido para discutir la mejor manera de orientar los esquemas terapéuticos que deben recibir las pacientes que presentamos en esta publicación.

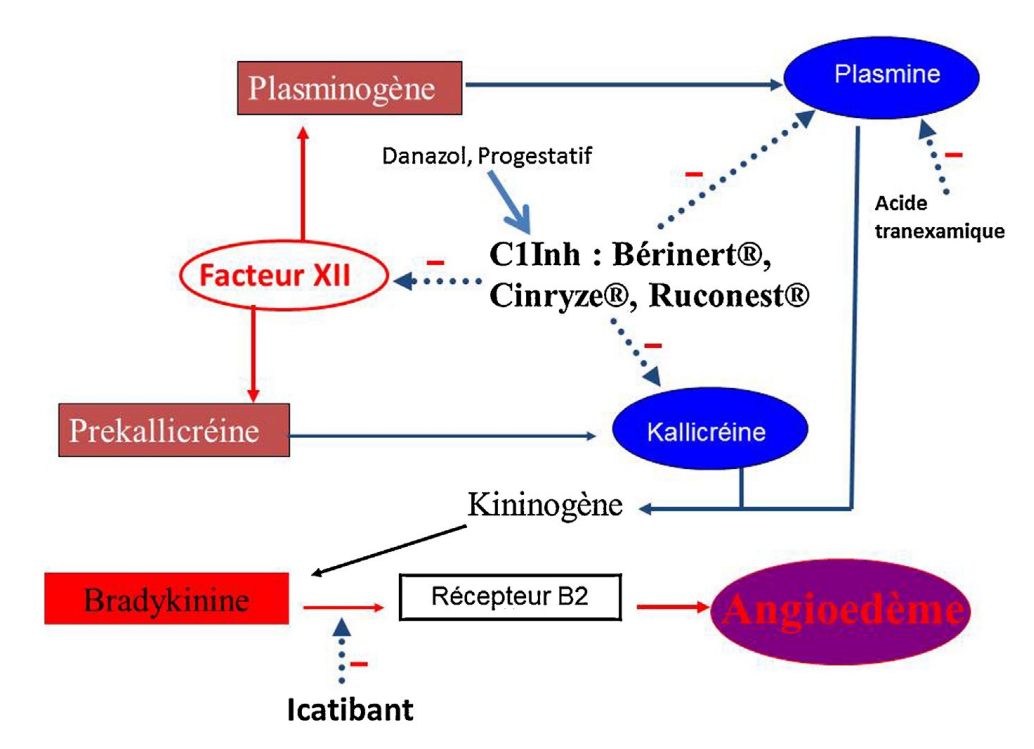
Bibliografía:

Wum A, Zanichelli A, Mausi M y Cicardi M Current treatment options for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency Expert Opinion Pharmacotherapy 2016 7(1) 27-40

Zerolide S, Levi M Hereditary and acquired C1INH deficiency angioedema from pathology to treatment Annals Med 2016 48(4) 256-267

Banergy A, Ried M Managing the female patient with hereditary angioedema Woman's Health 2016

Figura 1



Mecanismo de acción de los tratamientos para AEH/bradiquinina

Tomado de Bouillet L et al. Consenso 2014 de Bordeaux. La Presse Medicale