

## Angioedema hereditario, una enfermedad de fácil confusión en su diagnóstico

### Hereditary angioedema, a disease of easily diagnosis confusion

Osmany Álvarez Paneque, Mirelis Milagros Portelles Ferrero, Ricardo Martínez Ramírez, Aurora Pérez González

Policlínico "René Ávila Reyes". Programa "Más Médicos", Brasil

---

#### RESUMEN

El angioedema hereditario es una enfermedad genética rara, autosómica dominante, con una aparición de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes, que presenta como síntoma principal episodios de edema definido, doloroso, deformante con ausencia de prurito, generalmente localizado en las extremidades. El diagnóstico se realiza basado en anamnesis, examen físico y determinación de C4, C1 – INH, cuyos niveles séricos deben encontrarse bajos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 33 años que asiste a consulta con un edema deformante en el rostro y en las extremidades superiores, refiere que en su familia un abuelo presentó un cuadro semejante y sus dos hijos tienen estos síntomas. Los exámenes realizados reflejaron: C3: 87 mg/dL, C4: 10 mg/dL y actividad funcional de C1-INH: 33 %; el resto de los estudios hormonales e inmunológicos mostraron valores dentro de los rangos normales. Se diagnosticó como angioedema hereditario tipo II y se impuso tratamiento profiláctico con Danazol (200 mg); el paciente lleva cuatro meses sin episodios.

**Palabras clave:** angioedema hereditario, enzima inhibidora C1 esterasa, icatibanto.

---

#### ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare genetic autosomal dominant disease with an appearance from 1:10 000 to 1:50 000, which main symptom is defined episodes of painful deforming edema with absence of pruritus, usually located in extremities. Diagnosis is based on anamnesis, physical examination and determination of C4, C1-INH, where low serum must be found. We present a male patient aged 33, who

attends a consultation with disfiguring edema in the face and upper extremities reporting that in his family a grandfather presented a similar symptom as well as his two sons. The tests made reflected: C3: 87 mg / dl, C4: 10 mg / dl and functional activity of C1-INH: 33 %; other hormonal and immunological studies showed values within normal ranges. He was diagnosed as hereditary angioedema type II and received prophylactic treatment with Danazol (200 mg); the patient has now been four months without episodes.

**Keywords:** hereditary angioedema, enzyme C1 esterase inhibitor, icatibanto.

---

## INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AH), es una enfermedad genética rara con una aparición de 1:10 000 a 1:50 000 habitantes, de tipo autosómico dominante de penetrancia incompleta,<sup>1-2</sup> caracterizada fisiopatológicamente por deficiencia de la enzima inhibidora del C1-INH, la cual regula vías de inflamación como la de la bradicinina, trastorno causal de las manifestaciones clínicas.

Existen tres tipos I, II y III. El primero se debe a un déficit cuantitativo de la C1-INH; en el tipo II el déficit es cualitativo; el tipo III se asocia a niveles normales de C1-INH.<sup>3-4</sup>

Los síntomas son principalmente: episodios de edema definido, doloroso, deformante que no provoca prurito, generalmente en las extremidades, pero también puede alcanzar el rostro, faringe, órganos internos, etc. Cuando afecta la faringe provoca trastornos de la deglución y obstrucción de la vía aérea superior, asfixia y hasta la muerte; la afección de la mucosa gástrica puede provocar náuseas, vómitos, diarreas, dolor intenso. También se han descrito casos asintomáticos. Las crisis suelen durar de 24 a 48 horas y pueden estar antecedidas de una infección viral, situaciones de estrés, traumas, etc. El diagnóstico se realiza con el interrogatorio, anamnesis, examen físico y la determinación de niveles séricos de C4, C1-INH y otros estudios, con el objetivo descartar otros posibles diagnósticos.<sup>5-7</sup>

No tiene tratamiento definitivo y a diferencia de otros angioedemas, no responde a antihistamínicos o esteroides. El tratamiento medicamentoso se divide en profiláctico y el tratamiento de la crisis. La profilaxis se realiza principalmente con andrógenos atenuados como el Danazol, otras opciones suelen ser el ácido tranexámico, agentes antifibrinolíticos como el ácido epsilon aminocaproico; las nuevas terapéuticas van a favor del uso de los antagonistas del receptor de la bradicinina tipo II (icatibanto) o concentrados del inhibidor C1.<sup>8</sup> En las crisis agudas pueden ser opciones terapéuticas, reposiciones de volumen, plasma fresco, el icatibinato y los concentrados del inhibidor C1 (pdC1INH).<sup>9-12</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 33 años que asiste a consulta con un edema deformante en el rostro (figura) y en las extremidades superiores, sin prurito. Al interrogatorio refiere que el cuadro comenzó en los brazos y luego en la cara, lleva 48 horas de evolución; además, refiere que no es la primera vez que acontece, que le viene sucediendo después de la adolescencia pero que en el rostro solo ha ocurrido unas tres veces, comenta que a un abuelo paterno le pasaba lo mismo y que a sus dos niños de ocho y diez años también les pasa, pero con menos frecuencia y más leve. Refiere que los cuadros desaparecen solos porque cuando ha ido a emergencia le aplican hidrocortisona y no encuentra mejoría. Refiere que hace dos días estaba con gripe.



**Fig.** Edema deformante del rostro, con predominio en labios, nariz, mejilla y región periorbital derecha.

En el examen físico se constató el edema facial, circunscrito, y en los brazos, ligeramente enrojecido, normo térmico y doloroso. Orofaringe sin alteraciones. Frecuencia cardiaca: 83/min, tensión arterial: 120/80 mmHg, frecuencia respiratoria: 16/min.

Hipótesis Diagnóstica: angioedema hereditario.

Se remite a emergencia con la indicación de aplicar plasma fresco y realización de estudios complementarios que mostraron los siguientes resultados: hemoglobina: 132 g/L, leucocitos:  $6\,500 \times 10^9$  /L, eosinófilos: 6 %, linfocitos: 26 %, monocitos: 7 %, neutrófilos: 55 %, trombocitos (plaquetas):  $220\,000 \times 10^3$  /L, grupo y factor Rh: O+

Creatinina: 0,7 mg/dL (0,60 a 1,30 mg/dL); ácido úrico: 4,8 mg/dL (3,6 a 7,7 mg/dL); transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 39 U/L (hasta 41,0 U/L); transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 18 U/L (hasta 40,0 U/L); colesterol total: 234 mg/dL (< 200 mg/dL); lipoproteína de baja densidad (LDL): 164 mg/dL (< 129,0 mg/dL); lipoproteína de alta densidad (HDL): 53mg/dL (superior a 60,0 mg/dL); lipoproteína de muy baja densidad (VLDL): 47 mg/dL (10,0 a 50,0 mg/dL); triacilglicéridos: 122 mg/dL (<150,0 mg/dL); glicemia: 83 mg/dL (70,0 a 99,0 mg/dL); hemoglobina glicosilada (SA1c) 4,1 % (3,9 a 6,1 %); prueba serológica para sífilis (VDRL): no reactivo; prueba de anticuerpos para virus de inmunodeficiencia humana (VIH): no reactivo.

Al quinto día después del cuadro sintomático inicial, presentó un nuevo episodio, en esta ocasión circunscrito a los miembros superiores. Se inició tratamiento con Danazol (200 mg) y posteriormente se evaluó clínica y serológicamente.

Los nuevos estudios complementarios realizados mostraron los siguientes resultados: C3: 87 mg/dL (84 a 160 mg/dL); C4: 10 mg/dL (12 a 36 mg/dL); actividad funcional de C1-INH: 33 % (70 a 130 %); anticuerpo antinucleares (ANA): no reactivo; inmunocomplejos circulantes (ICC): 1,3 µg Eq/mL (< 4,4 µg Eq/mL);

triyodotironina (T3): 72,3 ng/dL (60,0 a 215,0 ng/dL); tiroxina (T4): 5,3 µg/dL (4,8 a 13,7 µg/dL); hormona estimulante de las tiroides (TSH): 0,742 µUI/mL (0,500 a 5,000 µUI/mL).

Los exámenes confirmaron el diagnóstico clínico de angiodema hereditario tipo II. Se continuó con el tratamiento de Danazol (200 mg) y se aumentó la dosis a 600 mg/día por 2 meses, hasta que el paciente se encontró sin síntomas; luego se redujo a 200 mg/día como dosis profiláctica. Se mantiene seguimiento de función hepática. Desde el comienzo del tratamiento, el paciente lleva 4 meses sin episodios.

## DISCUSIÓN

Se realizaron varios estudios para descartar otras posibles causas del cuadro sintomático presentado por el paciente. Los valores insuficientes de la actividad funcional de C1-INH fueron concluyentes para el diagnóstico de la enfermedad.

La posibilidad de una confusión en el diagnóstico en estos casos es muy común, ya que la clínica del AH, es muy semejante a otras reacciones alérgicas e intoxicaciones. La anamnesis es la única vía de sospechar el diagnóstico y de actuar consecuentemente en estos casos, porque el paciente podría llegar a los servicios de emergencia con cuadros graves, incluso asfixia por obstrucción de las vías aéreas, donde los tratamientos acostumbrados a utilizar en otras reacciones inflamatorias no resuelven.

En este paciente, los resultados obtenidos de los ICC y ANA se encontraban normales lo que descarta la posibilidad de enfermedades autoinmunes.

En el lipidograma se encontró ligera elevación del colesterol total y LDL, lo cual es un hallazgo no procurado que requiere de tratamiento y sugerencias alimentarias, pero no guarda relación con el diagnóstico ni la clínica presentada.

Los exámenes hormonales se encontraron dentro de los límites normales. Los estudios inmunológicos confirmaron el diagnóstico, como se esperaba, C4 disminuido con una consecuente disminución de la actividad funcional de la C1-INH.

García Cobas presentó un paciente de 27 años con resultados en los exámenes parecidos a los de este paciente.<sup>13</sup> En su caso no encuentra el factor desencadenante principal; sin embargo, por el interrogatorio realizado y los antecedentes, se llegó a la conclusión que el factor principal que provoca las crisis son las infecciones virales. En su presentación de casos, Fernández Romero presenta pacientes con características similares a las del paciente descrito.<sup>14</sup>

Luego del diagnóstico, se decidió aumentar la dosis de Danazol a 600 mg por día hasta que desaparecieron los síntomas y luego utilizar 200 mg como dosis de mantenimiento. A partir de los resultados reportados por Lara Becerra en su presentación de casos, los cuadros inflamatorios pueden ser ocasionados por múltiples etiologías y cada una responde a diferentes tratamientos.<sup>15</sup> Realizar una

anamnesis adecuada favorece la interpretación de los signos y síntomas y esclarece el diagnóstico y la conducta a seguir.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado AF, Thomaz JE, Neto HJC, Riedi CA, Rosário NA. Agiodema Hereditário: Uma Atualização. Revista Médica da UFPR. 2015;2(1):33-8.
2. Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero DS. Angioedema hereditario: Tratamiento del ataque agudo en la Argentina. Medicina (Buenos Aires). 2014; 74(3):198-200.
3. Giavina-Bianchi P, França AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Rev bras alerg imunopatol. 2010;33(6):242-52.
4. Osorio HE, Rodríguez JA. Hereditary angioedema. Acta Medica Colombiana. 2012;37(1):34-7.
5. Salas Alanís J, Ocampo Garza J, Ocampo Candiani J. Urgencias dermatológicas. Dermatol Rev Mex. 2015;59:26-38.
6. Valle SO, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. Rev bras alerg imunopatol. 2010; 33, 80-7.
7. Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. Am J Managed Care. 2013;19: S103-10.
8. Boccon-Gibod I, Bouillet LL. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. Clin Exp Immunol. 2012;168(3):303-7.
9. Pineda Figueroa L, de Ariño Suárez M. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. Cirugía y Cirujanos. 2014;82(5):563-66.
10. Clavero FI, Uriarte AG, Medel GT, Setién PG. Uso profiláctico de icatibant en un caso de angioedema hereditario tipo III. Rev Española de Anestesiología Reanimación. 2014;61(7):375-81.
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014;69:602-16.
12. Zuraw BL, Banerji A, Bemstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. J Allergy Clin Immunol Practice. 2013;1:458-67.
13. Cobas CYG, Díaz SNG, Cruz AA, Weinmann AM, Hernández MDC. Manifestación atípica de angioedema hereditario. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. Rev Alergia México. 2006;53(5):189-93.

14. Fernández Romero DS, Di Marco P, Malbrán A. Angioedema hereditario: Historia familiar y manifestaciones clínicas en 58 pacientes. Medicina (Buenos Aires). 2009;69(6):601-6.

15. Becerra AL, Morales DV. Angioedema hereditario: serie de casos y actualización de la bibliografía. Rev Alergia Mexico. 2009;56(2):50-2.

Recibido: mayo 04, 2015.

Aceptado: agosto 31, 2015.

Dr. Osmany Álvarez Paneque. Policlínico "René Ávila Reyes". Programa Más Médicos. Brasil. Email: osmanyalvarez861122@gmail.com