

CASO CLÍNICO

Angioedema hereditario: formas infrecuentes de presentación

M. E. Alonso^a, M. Branco-Ferreira^b, A. Spínola-Santos^b, E. Pedro^b y A. G. Palma-Carlos^c

^aMédico Residente de Inmunoalergología. ^bMédico Adjunto de Inmunoalergología. ^cProfesor Catedrático de Inmunología y Medicina. Unidad de Inmunoalergología. Servicio de Medicina III. Hospital Santa María. Lisboa (Portugal)

El déficit de C1-inhibidor es una causa poco frecuente de angioedema. La gravedad clínica y el riesgo potencial de esta enfermedad justifica el estudio exhaustivo y el uso de una terapia preventiva en estos pacientes. Se describen tres casos de angioedema hereditario, con formas poco frecuentes de presentación. Dos de los pacientes aquejaban dolor abdominal, acompañado de ascitis en un caso; en el otro, el dolor abdominal recidivante constituyó la única manifestación clínica. Un tercer paciente presentó un período libre de síntomas de más de cuarenta años. El conocimiento de casos atípicos de angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor ayudaría al diagnóstico temprano correcto y evitaría maniobras iatrogénicas y atrasos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Angioedema hereditario / C1-inhibidor / Dolor abdominal.

Hereditary angioedema: uncommon presentation forms

Genetic deficiency of C1-inhibitor is a rare cause of angioedema. Clinical severity and potential risk of this disease justifies a complete diagnostic study and the use of a preventive therapy in these patients. Three cases of hereditary angioedema with uncommon presentation forms are reported. Two patients complained of abdominal pain. Abdominal pain was accompanied by ascites in one case, whereas in the other, recurrent abdominal pain was the only clinical manifestation of the disease. The third patient presented a symptom-free period of more than 40 years. Awareness of atypical cases of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency would contribute to establish a correct diagnosis early and to avoid iatrogenic maneuvers and treatment delays.

KEY WORDS: Hereditary angioedema / C1 Inhibitor / Abdominal pain.

El angioedema hereditario es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1:150 000 individuos^{1,2}. Es consecuencia de un déficit cuantitativo o cualitativo del C1-inhibidor^{3,4} que se transmite con carácter autosómico dominante, con penetrancia incompleta y alteración localizada en el cromosoma 11. El C1-inhibidor modula la activación de varias vías, incluidas la del complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas. Se ha postulado como probable mecanismo fisiológico del cuadro clínico del angioedema una producción aumentada de cininas.

La gran mayoría de los pacientes (75-85 %) tienen un déficit cuantitativo del C1-inhibidor (tipo I)

y sólo del 15 al 25 % presentan un déficit funcional o cualitativo (tipo II)⁵.

La enfermedad adopta una forma de presentación en crisis recidivantes, normalmente con una participación cutánea/subcutánea exuberante, que se traduce en un angioedema no doloroso, no pruriginoso ni eritematoso, con localización variable pero que afecta sobre todo a los miembros, cara y genitales externos. Es característica la ausencia de asociación de esta forma de angioedema con lesiones de urticaria. Sin embargo, puede ir acompañado de dolor o ardor en el lugar de la lesión, o bien, ir precedido de una erupción eritematosa.

En la clínica puede darse tanto una afección submucosa como del sistema nervioso central y puede

ser la causa de cefalea, hemiplejia o apoplejia. En el caso de una participación submucosa la localización puede ser también muy variable. Las localizaciones faríngeas y laríngeas son de singular gravedad, con una mortalidad del 15 al 30 % en pacientes no diagnosticados⁵.

La localización gastrointestinal es muy frecuente, con edema de la pared intestinal que origina una obstrucción transitoria que conlleva la aparición de dolor abdominal de tipo cólico, náuseas y/o vómitos y, a veces, un breve episodio de diarrea acuosa. El dolor abdominal puede, incluso, ser la primera y única manifestación del angioedema hereditario; con frecuencia, los pacientes afectados acaban siendo operados de urgencia, erróneamente.

Los síntomas relacionados con otras localizaciones son mucho más infrecuentes como es el caso de la retención urinaria, tos, dolor pleural y otros.

Se han descrito factores precipitantes que van desde el estrés a traumatismos accidentales o quirúrgicos, que pueden ser mínimos. Las hormonas sexuales femeninas también pueden influir en la aparición del cuadro clínico y es relativamente frecuente la aparición de crisis de angioedema durante el período premenstrual y, sobre todo, durante la toma de anticonceptivos orales que contengan estrógenos, los cuales están contraindicados en estas pacientes. Otros fármacos implicados en el desencadenamiento del angioedema son los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina⁶.

En este artículo, se presentan tres pacientes con formas de presentación clínica menos características, las cuales deben ser conocidas con el fin de permitir actitudes correctas tanto diagnósticas como terapéuticas.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1. Varón de 17 años, diagnosticado de angioedema hereditario desde los 7 años, en tratamiento con danazol (100 mg/día), que cumplía de manera irregular. La frecuencia media de los episodios de angioedema era de 3 a 4 por año, localizados en la cara, miembros y a veces acompañados de dolor abdominal. Refería antecedentes familiares positivos, ya que la madre, la abuela y la bisabuela maternas sufrían o habían sufrido episodios recidivantes de angioedema.

Tres días antes del ingreso comenzó con dolor abdominal generalizado que se agravaba con la ingesta, sin náuseas, vómitos ni diarrea y sin angioedema visible. La temperatura axilar era de 37,2°C. En la exploración física destacaba únicamente una palpación abdominal dolorosa de forma difusa, más acentuada en el cuadrante inferior izquierdo, con ruidos intestinales conservados. La exploración rectal era normal. En la bioquímica había un ligero aumento de las transaminasas (GOT 58 IU/L, valores normales 1-30; GPT 43 IU/L, valores normales 1-30); el resto de los parámetros, incluidas las concentraciones sanguíneas y urinarias de amilasa, eran normales. En la radiografía de tórax y abdomen no había alteraciones significativas. Se realizó una ecografía abdominal que mostró la existencia de una ascitis moderada en todos los cuadrantes. El resultado de la paracentesis efectuada fue de un exudado. La tomografía computadorizada abdominal reveló un espesamiento moderado del intestino delgado en el cuadrante inferior izquierdo. En el estudio inmunológico se encontraron valores de C4 y C1-inhibidor disminuidos con valores de C3 y C1q normales.

Se ingresó al paciente y se inició tratamiento con sueros, ácido ϵ -amino caproico por vía intravenosa y danazol (400 mg por día). A las 48 horas de iniciado el tratamiento el cuadro clínico se resolvió y 4 días después, la ecografía abdominal, las enzimas hepáticas y los valores de C4 se habían normalizado.

Caso 2. Mujer de 15 años, con episodios de dolor abdominal siempre sin angioedema visible, que se repetía hasta 6-7 veces por año, con una duración aproximada de 2-3 días y que se resolvía espontáneamente. No existía relación con la menstruación (menarquia a los 14 años).

En los antecedentes personales cabe destacar la existencia de dos intervenciones quirúrgicas abdominales a los 10 y a los 13 años por dolor abdominal, con resultado negativo. Los antecedentes familiares eran positivos (madre con angioedema hereditario).

En uno de estos episodios, debido a la mayor intensidad del dolor abdominal, acudió al servicio de urgencias. La exploración física fue normal, excepto una palpación abdominal dolorosa de forma difusa. El hemograma, la bioquímica y el análisis de orina fueron normales. En el estudio inmunológico efectuado, los valores de C1-inhibidor y C4 estaban muy disminuidos; los valores de C1q y C3 eran normales.

La paciente se trató con ácido ϵ -amino-caproico por vía oral, con desaparición del dolor abdominal en menos de 24 horas. Debido a la frecuencia relativamente baja de los episodios y a los efectos secundarios que supone el tratamiento con danazol en una mujer joven, la paciente se trató únicamente con ácido ϵ -amino-caproico durante estos episodios y se dejó sin tratamiento en los intervalos asintomáticos.

Caso 3. Varón de 65 años, con historia de angioedema de la cara en la infancia, cuya frecuencia era de 2-3 veces al año, con una duración aproximada de 1-2 días, y resolución espontánea. Desde los 20 años había quedado asintomático y a los 63 años reinició la aparición de episodios de angioedema de cara, con características semejantes a lo referido anteriormente, sin factores precipitantes conocidos y sin otros síntomas asociados.

En el estudio inmunológico efectuado se obtuvieron valores de C1-inhibidor y C4 disminuidos, con un valor normal de C1q. En el resto de los exámenes complementarios realizados no hubo alteraciones significativas.

El paciente está en tratamiento con ácido ϵ -amino-caproico oral sólo en las crisis y se deja sin tratamiento en los intervalos libres de enfermedad.

DISCUSIÓN

Cuando la clínica del angioedema hereditario es típica, el diagnóstico de sospecha es fácil y se confirma con los niveles de C1-inhibidor (cuantitativo y funcional si fuese necesario), C4 y C1q. Sin embargo, incluso con formas clínicas de presentación típicas, es frecuente que exista un tiempo medio de más de cinco años entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico definitivo⁷.

Cuando la enfermedad aparece con formas de presentación menos típicas, el diagnóstico ni siquiera es sospechado y es común que los pacientes sean sometidos a varias maniobras terapéuticas y diagnósticas innecesarias, ineficaces y potencialmente traumáticas.

Los dos primeros casos muestran la importancia de considerar el angioedema hereditario en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo, ya que el edema de la pared intestinal puede originar dolor abdominal con características semejantes a un abdomen agudo. De manera adicional, estos dos casos llaman también la atención por la posibilidad de

existencia de cuadros clínicos con dolor abdominal sin la aparición de angioedema visible. En esta situación, particularmente en el caso 2 en el que nunca había existido localización subcutánea, la dificultad diagnóstica está claramente aumentada, pero el carácter recidivante de las crisis, su duración, la resolución espontánea y la historia familiar positiva son elementos que deben permitir una sospecha diagnóstica, que se confirmará en el laboratorio con la determinación de los factores del complemento. Otros síntomas abdominales, como la ascitis descrita en el primer caso, son menos frecuentes. La ascitis, descrita en algunos casos de angioedema hereditario^{4,5,8,9} está causada por la extravasación del líquido del edema de la pared intestinal al interior de la cavidad peritoneal. Se ha propuesto que la investigación ultrasonográfica de ascitis es útil para el diagnóstico temprano de angioedema hereditario tanto en niños como adultos, fundamentalmente en los casos de dolor abdominal recidivante⁹. Aunque la existencia de ascitis con exudado pueda llevar a pensar en una enfermedad abdominal primaria con eventual peritonitis, el primero de los casos descritos muestra claramente que tanto el dolor abdominal como la ascitis con exudado fueron consecuencia del episodio de angioedema, como prueba la evolución clínica, biológica y ecográfica de este paciente.

Los episodios de angioedema aparecen normalmente en la primera infancia o en la adolescencia, con una duración variable, desde horas hasta una semana; lo más frecuente es una duración media de uno a tres días¹⁰. La frecuencia de aparición de las crisis es muy variable, desde semanalmente en los casos graves hasta periodos asintomáticos de meses o años en los casos más benignos¹⁰. A pesar de todo, es raro observar un intervalo libre de cuarenta años, como se relata en el tercer caso, con síntomas en la adolescencia y reaparición a los 63 años; en este grupo etario, la aparición de angioedema por déficit de C1-inhibidor es más característico de las formas no hereditarias pero la historia de los episodios durante la adolescencia y los valores normales de C1q son datos favorables para el diagnóstico de angioedema hereditario.

El angioedema hereditario, por déficit de C1-inhibidor, es una situación rara pero potencialmente fatal, que aunque pueda ser fácilmente reconocido en el contexto de formas clínicas típicas, a veces puede pasar desapercibido cuando se manifiesta bajo formas clínicas menos frecuentes. Se debe estar

atento para estos aspectos con el fin de realizar un diagnóstico precoz correcto y evitar así, maniobras iatrogénicas y atrasos terapéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donaldson VH. Hereditary angioneurotic edema. *Dis Mon* 1979; 26: 1-37.
2. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibidor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-215.
3. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med.* 1963; 35: 37-44.
4. Branco Ferreira M, Pedro E, Pereira Barbosa MA, Palma-Carlos AG. Ascitis in hereditary angioedema. *Allergy* 1998; 53: 543-545.
5. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema an infrequent cause of abdominal pain with ascitis. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 471-473.
6. Laurent J, Guinnepain MT. Les angio-oedèmes par déficit en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol* 1977; 37: 585-594.
7. Goring HD, Bork K, Spath PJ, et al. [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. *Hautarzt* 1998; 49: 114-122.
8. Laurent J, Guinnepain MT. Hereditary angioedema with ascitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 999.
9. Burghardt W, Wernze H. Ultrasonography for early diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 1987; 2: 165.
10. Oehling A. Edema angioneurótico de Quincke y edema-heredo-familiar de Osler. En: Oehling A, ed. *Alergología e inmunología clínica*. Madrid: Mc. Graw-Hill-Interamericana de España, 1995; 187-197.