

Reporte de caso

ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO I EN PACIENTE PEDIÁTRICO: REPORTE DE CASO*

María José Amaya-Mahecha¹, Ingrid González², María Claudia Correal³, Olga Lucia Castellanos³

1. Médico, Fundación Universitaria Sanitas. Miembro Semillero de Reumatología, Grupo de Inmunología Clínica Aplicada.

2. Médico Cirujano. Universidad del Bosque.

3. Médico Pediatra Hospital Central de la Policía Nacional Bogotá, Colombia.

RESUMEN

El angioedema hereditario es una enfermedad rara con gran heterogeneidad de síntomas. Aunque hay tres tipos, el más frecuente es el tipo I que es el resultado de una deficiencia del inhibidor C1 del complemento (C1-INH). La gravedad de los síntomas asociado a la necesidad de instaurar un adecuado manejo específico hace del diagnóstico un reto para el médico. Se reporta el caso de un paciente masculino de 8 años que acude al servicio de urgencias por disnea, disfagia y edema en cuello. Durante la valoración no se evidenció obstrucción de la vía aérea. Por antecedentes familiares se sospechó angioedema hereditario y se indicó toma de niveles de complemento (C4), C1-INH y función de C1-INH, resultados que confirmaron el diagnóstico. Es vital para el profesional de salud reconocer esta patología y dirigir el tratamiento tanto para solucionar el episodio agudo de angioedema como para la prevención de futuros episodios.

Palabras Clave: Angioedema hereditario tipo I, Obstrucción de las vías aéreas, Proteína Inhibidora del Complemento C1, Reporte de caso.

* Trabajo ganador del tercer puesto en modalidad presentación oral - 3er Encuentro de Jóvenes Semilleros: Importancia de los estudios descriptivos en la investigación. Noviembre de 2021

Recibido: 21/10/2022

Aceptado: 03/11/2022

Correspondencia: mjamayama@unisanitas.edu.co

HEREDITARY ANGIOEDEMA IN A PEDIATRIC PATIENT: CASE REPORT

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare disease with great heterogeneity in symptoms. Although there are three types, the most common is type I, which is the result of a deficiency of the complement inhibitor C1 (C1-INH). Symptom severity, along with the need to start an appropriate specific management, make the diagnosis challenging for the physician. We report the case of an 8-year-old male patient who presented to the emergency department with dyspnea, dysphagia and cervical edema. During the evaluation, no obstruction of the airway was evident. Due to family history, hereditary angioedema was suspected and complement (C4) and C1-INH levels, and C1-INH function were measured, with results confirming the diagnosis. It is vital for healthcare professionals to recognize this pathology in order to direct treatment to both resolve the acute episode of angioedema as well as to prevent future episodes from happening.

Keywords: Hereditary angioedema type I, Airway Obstruction, Complement C1 inhibitor protein, Case Report.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de ocho años quien ingresa al servicio de urgencias de la policía por sintomatología de cinco horas de evolución consistente en disnea, disfagia, disfonía y edema derecho del cuello. Adicionalmente, presentó edema a tensión en tercio medio y distal de antebrazo y mano derechos, doloroso a la palpación y con limitación en los arcos de movimiento (Figura 1).

FIGURA 1: Fotografías A) Mano derecha con edema a tensión B) Miembro superior derecho con edema a tensión C) Imagen comparativa de miembros superiores D) Edema en cara y cuello

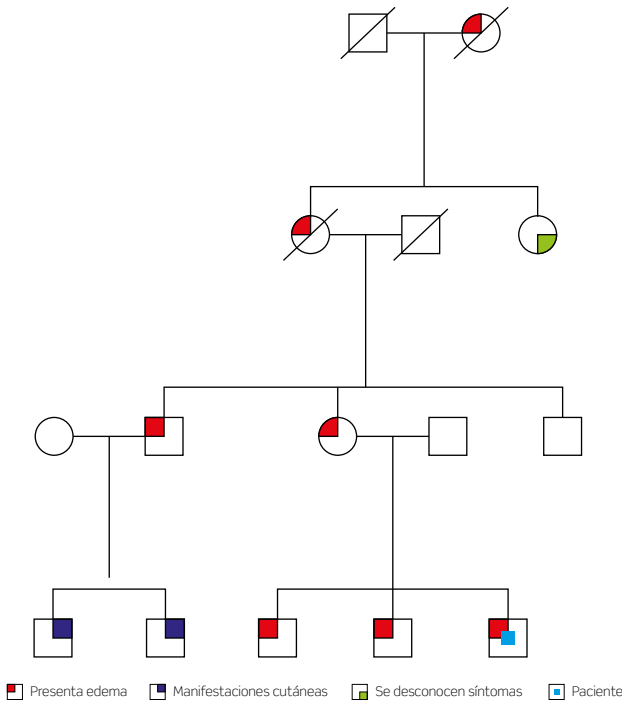


El día previo a la aparición de los síntomas debutó con lesiones múltiples en región interna del antebrazo ipsilateral con halo eritematoso no sobreelevadas. La madre del paciente refirió que en numerosas ocasiones había presentado sintomatología similar, consistente en la inflamación de los dedos no asociada a la ingesta de alimentos o a exposición ambiental o química. Asimismo, al indagar acerca de los antecedentes familiares se encontró que en la mayoría de los integrantes del linaje materno se presentaba frecuentemente inflamación de distintas regiones corporales, incluyendo dos desenlaces fatales por una obstrucción de la vía aérea superior (en la abuela a los 38 años) y una inflamación pulmonar no muy bien caracterizada (bisabuela) del paciente (Figura 2).

Durante su estancia hospitalaria no se evidenció alteración del patrón respiratorio. Ortopedia descartó síndrome compartimental en miembro superior derecho. Posteriormente, se realizó la medición de C3 y C4, obteniendo los siguientes resultados: C3: 166 mg/dl (valores de referencia: 90-180 mg/dl), C4: <2 mg/dl (valores de referencia: 10-40 mg/dl). Se evidenció consumo del C4 lo cual aumento la probabilidad diagnóstica de angioedema hereditario. Por lo anterior, se tomaron muestras para evaluar el valor y la función del inhibidor de esterasa C1 (C1-INH). Los reportes del C1-INH indicaron disminución de los niveles de

la proteína (valor: 8mg/dl valores de referencia 19-37 mg/dl) y disminución en la función de esta (valor: >30% valores de referencia >67%) corroborando la sospecha diagnóstica.

FIGURA 2. Diagrama de pedigrí materno



DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Angioedema hereditario (AEH) es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1:50.000 (1). Se caracteriza por aparición de edema en piel, tracto gastrointestinal, cara, laringe y otras regiones corporales (2). Puede presentarse con o sin episodios de urticaria y generalmente se autolimita de 24 a 37 h (3). Supone un reto diagnóstico para los profesionales de la salud discernir entre el angioedema hereditario y otros tipos de angioedema como la anafilaxia, angioedema alérgico sin anafilaxia, angioedema relacionado con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y angioedema idiopático (2), por este motivo se debe tener conocimiento de la existencia de la enfermedad

ya que su abordaje terapéutico es distinto a otros tipos de angioedema.

La fisiopatología está dada por acumulación de líquido extravascular en varios tejidos a través de un mecanismo no desencadenado por una respuesta inflamatoria o alérgica, sino que se presenta secundariamente a una baja producción o alteración en la función del inhibidor de esterasa C1 (C1-INH) (3). En las presentaciones de angioedema hereditario de tipo autosómico dominante se ha evidenciado mutación en el gen SERPING1 como principal etiología (3).

El C1-INH es una proteína con muchas repercusiones a nivel de la homeostasis celular, actúa sobre el sistema de contacto disminuyendo la producción de bradicinina, en el sistema fibrinolítico por su parte impide la conversión del factor XIIa en plasminógeno, también impide la activación del sistema de complemento y finalmente evita la creación de fibrina en la cascada de coagulación (4). Por ende, cuando existe una deficiencia bien sea en la concentración o en la funcionalidad del C1-INH los pacientes se enfrentarán a un aumento de las concentraciones de bradicinina. La bradicinina se une al receptor B2 en las células endoteliales, generando GMP, prostaciclina y óxido nítrico, generando relajación de las células del músculo liso, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y en consecuencia edema (4). Además, como activa el sistema de complemento, se evidenciará en los laboratorios un consumo significativo del C4 como en el caso expuesto.

Enfoque diagnóstico

El angioedema hereditario puede clasificarse de acuerdo con los niveles de C1-INH. Adicionalmente, es clínicamente relevante realizar medición del nivel del C1q dado que alteraciones en su valor serían compatibles con una etiología adquirida más que hereditaria (4). El diagnóstico de angioedema hereditario se realiza cuando existe alta sospecha clínica, lo que significa que se han excluido los posibles desencadenantes inflamatorios que son por supuesto más comunes en nuestro medio. Antecedentes familiares de edema o

urticaria sin etiología clara y con resolución sin tratamiento, edad de presentación menor a 40 años (5), sexo femenino, aumentan la probabilidad de diagnóstico. Los estudios de laboratorio que deben solicitarse son:

1. Niveles de C4, valores inferiores a 0.14 g/l ofrecen una sensibilidad del 81% y una especificidad del 85% de padecer la enfermedad (6).
2. Niveles de C1-INH, valores inferiores a 150 mg/l ofrecen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% de padecer angioedema hereditario tipo I (6).
3. Función del C1-INH.

Hay que recordar que un valor normal de C4 no descarta el diagnóstico de angioedema hereditario si la sospecha clínica es alta (5).

Enfoque terapéutico

Según las directrices del año 2020 de la Asociación Estadounidense de Angioedema Hereditario, para el tratamiento de las crisis de AH pueden utilizarse:

- Concentrados de C1INH derivados de plasma (pdC1INH, Berinert) y el C1INH humano recombinante (rhC1INH, Ruconest) se administran mediante inyección intravenosa (5).
- Inhibidor de la calicreína plasmática ecallantida y el antagonista del receptor de bradicinina B2 icatibant se administran por vía subcutánea (5).

El efecto de estos medicamentos se evidencia en 60 minutos.

La profilaxis a largo plazo puede realizarse con medicamentos de primera y segunda línea:

- Primera línea: Reemplazo de pdC1INH por vía intravenosa (Cinryze), reemplazo subcutáneo (SC) de pdC1INH (Haegarda) y un inhibidor monoclonal de la calicreína plasmática (lanadelumab, Takhzyro) (5).

- Segunda línea: Andrógenos anabólicos (es decir, danazol) y antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico) (5).

Seguimiento y resultados

El paciente fue remitido al grupo de genética de la institución, se inició el proceso para la obtención de los medicamentos indicados en crisis. Se entablo comunicación con los familiares afectados, se dio información respecto al diagnóstico realizado y posibles factores de riesgo que pueden desencadenarlo como cirugías, infecciones o medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y estrógenos (7,8). La familia consultará a su entidad prestadora de servicios de salud para dar a conocer el diagnóstico y evaluar la realización de estudios adicionales.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El angioedema hereditario pese a ser un diagnóstico diferencial en el contexto de edema, debe ser conocido por todos los profesionales de la salud dada su probabilidad de tener repercusiones importantes en la mortalidad de los pacientes. La medición de los niveles de complemento y la evaluación de la mutación en el gen SERPING1 es imprescindible para caracterizar el tipo de angioedema. El AEH tiene una alta heterogeneidad alélica, se ha demostrado que cada familia portadora tiene su propio defecto genético además de una pobre correlación genotipo-fenotipo. Hasta el momento se han identificado más de 500 alteraciones diferentes de SERPING1, repartidas por todos los exones del gen, principalmente sustituciones de tipo "missense" y/o "nonsense" (53%) e indeles pequeños (36%) (10,12).

Existen reportes en la literatura de pacientes que debutan con edema laríngeo sin disminución de los niveles de C1-INH por lo cual es importante no descartar el AEH tipo 2 sin realizar estudios adicionales (11). Asimismo, es crucial tener en cuenta desencadenantes de los síntomas como la pubertad y síntomas

tales como dolor abdominal frecuente sin evidencia de otra alteración y cambios dermatológicos que anteceden al edema.

Se evidenciaron limitaciones terapéuticas propias del sistema de salud en cuanto a la disponibilidad de medicamentos de primera línea para el AEH (concentrados de CIINH, Inhibidor de la calicreína plasmática, antagonista del receptor de bradicinina B2) lo cual interfirió con el inicio temprano y correcto del esquema terapéutico. Hay evidencia acerca de la utilidad de la profilaxis diaria con pdC1-INH en niños con AEH tipo I, en donde su administración previno la ocurrencia de ataques severos de AEH, redujo el ausentismo escolar y aumentó la calidad de vida de los pacientes (9). Por otro lado, el acceso a consulta especializada en genética fue otra dificultad que se observó en el caso, situación que retrasa la realización de un diagnóstico detallado y oportuno. Hallazgos previos en otros estudios, afirman que el diagnóstico se realiza de manera tardía dado que la enfermedad debuta con manifestaciones cutáneas y que los síntomas probablemente se vuelven más evidentes con la edad (13). Por tanto, los médicos de atención primaria deben sospechar esta patología y darles seguimiento a pacientes con antecedentes familiares de AEH.

El angioedema hereditario tipo I es causado por una disminución del nivel (tipo I) del inhibidor de C1. Los pacientes, experimentan episodios de angioedema que afectan sitios que incluyen la cara, las extremidades, el tracto gastrointestinal y la laringe (como paso en

este caso). El tratamiento implica medidas para aumentar los niveles de funcionamiento del inhibidor activo de C1 a través de la estimulación de vías endógenas o suplementos exógenos. Es vital para el profesional de salud reconocer esta patología y dirigir el tratamiento tanto para solucionar el episodio agudo de angioedema como para la prevención de futuros episodios.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y lo estipulado en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, esta investigación se realizó teniendo en cuenta los principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. El paciente y su acudiente firmaron asentimiento y consentimiento informado para el uso y publicación de su historia clínica e imágenes.

FINANCIACIÓN

No se recurrió a ninguna convocatoria o fuente de financiación externa para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores de este reporte de caso declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 5 de agosto de 2010;363(6):523-31. <https://10.1056/NEJMoa0905079>
2. Linkov G, Soliman AMS. Infections and Edema. *Anesthesiol Clin*. 1 de junio de 2015;33(2):329-46. <https://10.1016/j.anclin.2015.02.005>
3. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. enero de 2021;10(9):2023. <https://10.3390/jcm10092023>
4. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2021;6(3):394-403. <https://10.1002/lio2.555>

5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de enero de 2021;9(1):132-150.e3. <https://10.1016/j.jaip.2020.08.046>
6. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):513-6. <https://10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x>
7. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* junio de 2006;14(3):170-5. <https://10.1097/01.moo.0000193202.85837.7d>
8. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 1 de septiembre de 2005;53(3):373-88. <https://10.1016/j.jaad.2004.09.032>
9. Krüger R, Dahlinger N, Magerl M, von Bernuth H, Wahn V. Daily subcutaneous administration of human C1 inhibitor in a child with hereditary angioedema type 1. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* marzo de 2016;27(2):223-4. <https://10.1111/pai.12495>
10. Ebo DG, Blaumeiser B, Kooy FR, Beckers S, Van Gasse AL, Saerens M, et al. Association of hereditary angioedema type 1 with developmental anomalies due to a large and unusual de novo pericentromeric rearrangement of chromosome 11 spanning the entire C1 inhibitor gene (SERPING1). *J Allergy Clin Immunol Pract.* abril de 2019;7(4):1352-1354.e3.
11. Rivera-Valenzuela MG, Rivera-Valladares L, Radojicic C, Gonzalez-Estrada A. Laryngeal Edema in a Child with Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract.* junio de 2019;7(5):1627-8. <https://10.1016/j.jaip.2019.01.008>
12. Grivčeva-Panovska V, Košnik M, Korošec P, Andrejević S, Karadža-Lapić L, Rijavec M. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Macedonia: clinical characteristics, novel SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype. *Ann Med.* mayo de 2018;50(3):269-76. <https://10.1080/07853890.2018.1449959>
13. Ozkars MY, Keskin O, Bayram N, Keskin M, Bayram H, Sahin Y, et al. A hereditary angioedema screening on an index case: Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* septiembre de 2019;37(3):154-61. <https://10.12932/AP-060218-0257>