

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL

Mónica Marocco

El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad poco frecuente, tiene una incidencia de 1:50.000 habitantes.

Es genética, se transmite en forma autosómica dominante por lo que afecta a ambos sexos, y se clasifica dentro de las Inmunodeficiencias primarias, por déficit de factores del complemento.

Se caracteriza clínicamente por la aparición de episodios de angioedemas recurrentes que pueden afectar cara, lengua, miembros, genitales, intestino y laringe. Las crisis son prolongadas, ya que son mediadas por bradiquinina, pueden durar entre 3 y 5 días, y no responden a corticoides ni antihistamínicos como otros tipos de angioedemas.

El AEH tiene riesgo de vida cuando se presenta con edema de glotis, el cual tiene una mortalidad estimada en un 30% cuando no se dispone de la medicación específica, debido a esto es sumamente importante llegar al diagnóstico de certeza e indicar el tratamiento adecuado.

Durante varias décadas el AHE se clasificó en tipo I y tipo II. El tipo I se debe a una deficiencia cuantitativa de C1 inhibidor y constituye más del 80% de los casos. El tipo II se produce por una deficiencia cualitativa de C1 inhibidor con alteración de su funcionalidad, y agrupa a un 15% de los pacientes.

En el año 2000 fue identificada una nueva forma de AEH cuya apariencia clínica recuerda a los tipos 1 y 2, pero sin alteración de C1 inhibidor.

En pacientes con esta nueva forma de AEH, los niveles plasmáticos de C1 inhibidor y su función son normales, por lo cual se la denomina AEH con C1 inhibidor normal (AEH-nC1inh).

En un grupo de pacientes con AEH-nC1inh se han identificado mutaciones que afectan al gen de Factor XII de la coagulación y más recientemente se han identificado otras que afectan a los genes de angiopoyetina y plasminógeno.

Sin embargo en la gran mayoría de estos pacientes los genes responsables siguen siendo desconocidos.

La mayoría de los pacientes con AEH-nC1inh por mutación de Factor XII, son mujeres jóvenes que comienzan a experimentar síntomas de angioedema durante los embarazos o la toma de anticonceptivos orales. Los hombres pueden portar la mutación y permanecer asintomáticos comportándose como portadores sanos o presentando formas más leves de la enfermedad, esto se debe a que estas mutaciones de Factor XII tienen una penetrancia variable.

Las series más grandes han sido reportadas por Bork en Alemania quien describió inicialmente una serie de 49 familias en las cuales los síntomas predominantes fueron en un 50% ataques abdominales, 50% edemas de lengua y 25% edemas laríngeos.

Los estrógenos exacerbaban la enfermedad en la mayoría de los pacientes pero no en todos; los inhibidores de angiotensina también suelen empeorar los síntomas al igual que ocurre en los pacientes con AEH por déficit de C1 inhibidor.

Los embarazos tienen un impacto variable en la severidad de los síntomas, e incluso pueden ser diferentes de un embarazo a otro en la misma paciente. Debemos recordar que los niveles de C1 inhibidor pueden tener una disminución significativa en el embarazo, aun en mujeres normales. Por lo cual se han documentado deficiencias transitorias de C1 inhibidor en el embarazo de mujeres con AEH con C1 inhibidor normal que experimentaron incremento de los episodios de angioedema. Considerando que la activación de los sistemas de contacto de plasma causa clivaje de C1 inhibidor, no está claro si la caída funcional de los niveles de C1 inhibidor son causa o consecuencia del incremento de los ataques de angioedema en estos casos.

Hasta el momento se han identificado cuatro mutaciones genéticas que afectan a Factor XII, siendo la más común Thr309Lys, sobre todo en Europa. De las cuatro mutaciones identificadas hasta el momento, dos son por pérdida, una por deleción y una por duplicación. Estas mutaciones causan un cambio en la secuencia de aminoácidos en la región rica en prolina de la proteína Factor XII de la coagulación y están vinculadas al subtipo AEH-XII. Estas variantes crean un clivaje en el sitio para plasmina que facilita la activación de factor XII y la generación de bradiquinina, sin embargo muchos aspectos de la patogénesis permanecen poco claros, incluyendo el rol de los estrógenos.

Más recientemente se han identificado dos mutaciones nuevas: ANGPT1 que codifica a angiopoyetina y PLG que codifica a plasminógeno. Las mismas están vinculadas respectivamente a AEH-ANGPT1 y AEH-PLG.

En el AEH-ANGPT1 se altera la capacidad de limitar la permeabilidad vascular por parte de la angiopoyetina, la cual es responsable de ensamblar y desarmar el endotelio de los vasos sanguíneos, así como de participar en el control de la permeabilidad microvascular.

En el AEH-PLG el gen del plasminógeno es afectado, pero el mecanismo de acción es desconocido.

A la fecha, aproximadamente un tercio de los casos de pacientes con AEH-nC1inh corresponden a Factor XII y la gran mayoría son por mecanismos desconocidos (AEH-unknown). Por lo tanto, los pacientes con AHE pueden clasificarse del siguiente modo:

- AEH tipo I
- AEH tipo II
- AEH con C1 inhibidor normal (AEH-nC1inh)
  - AEH-FXII
  - AEH-ANGTPI
  - AEH-PLG
  - AEH-unknown

El grupo AEH-unknown o desconocido, continúa siendo el más numeroso dentro del AEH-nC1inh y abarca todos aquellos en que la mutación no ha podido ser encontrada y por lo tanto se desconoce en detalle su patogénesis. Sin embargo hay evidencia clínica de que la bradiquinina juega un rol principal en estos pacientes.

El diagnóstico de AEH-nC1inh se establece de acuerdo a criterios clínicos surgidos de los consensos realizados entre especialistas y son los siguientes:

Historia de angioedemas recurrentes en ausencia de urticaria concomitante y de uso de medicación conocida como causante de angioedema

C4 y C1 inhibidor cuantitativo y funcional documentados como normales

Y uno de los siguientes:

o Demostración de mutación de FXII, plasminógeno o angiopoyetina

o Historia familiar positiva de angioedema y evidencia documentada de falta de eficacia de antihistaminicos crónicos a altas dosis (cetirizina 40mg/día o equivalente) al menos durante un mes y/o un intervalo de 3 o más ataques de angioedema.

# ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON C1 INHIBIDOR NORMAL

Mónica Marocco

Estableciendo un cuadro comparativo entre los pacientes con AEH por deficiencia de C1 inhibidor y aquellos con C1 inhibidor normal, podemos resumir las siguientes características principales:

	<b>AEH por déficit de C1inh</b>	<b>AHE con C1inh normal</b>
<b>Comienzo de síntomas</b>	11,7+/- 7,7 años	26,8 +/- 14,9 años
<b>Genero</b>	F = M	F > M
<b>Crisis abdominales</b>	Casi todos los pacientes	50% de los pacientes
<b>Síntomas faciales</b>	Ocasional	Frecuente
<b>Edema de lengua</b>	Poco común	Frecuente
<b>Eritema marginado</b>	Común	Nunca
<b>Ataque <u>multiorgánico</u></b>	Común	Poco común
<b>Intervalo sin crisis</b>	Generalmente cortos	Pueden ser prolongados
<b>Penetrancia de mutación</b>	Alta	Variable o baja

Se han intentado diversas experiencias terapéuticas en pacientes con AEH-nC1inh, los ataques de angioedema no responden a corticoides ni a antihistamínicos, aún a dosis altas, esto deja en evidencia que el mediador final no es histamina, sino que se trata de angioedemas bradiquininérgicos, al igual que en AEH por déficit de C1 inhibidor.

Icatibant y ecallantide, bloqueadores de bradiquinina y de calicreína respectivamente, han demostrado ser efectivos en su uso a demanda durante las crisis. Sin embargo la respuesta a Icatibant suele ser más lenta que en los pacientes con AEH por déficit de C1 inhibidor y puede requerirse la administración de más de una dosis para la resolución completa de los síntomas.

Del mismo modo, teniendo en cuenta su similitud clínica con los AEH I y II, se comenzó a utilizar C1 inhibidor concentrado endovenoso en el ataque agudo y se vio que resultaba eficaz en reducir la duración y la intensidad de las crisis, a pesar del hecho de que la patogénesis por definición no es causada por deficiencia de C1 inhibidor.

Para la profilaxis a largo plazo con el objetivo de disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis, se ha ensayado el uso de progestágenos, ácido tranexámico y andrógenos atenuados. Se han logrado resultados alentadores en algunos pacientes pero no en todos y por el momento no hay evidencia suficiente para recomendarlos por consenso.

En cambio sí hay acuerdo sobre la evitación de los gatillos tales como anti-conceptivos orales, terapia estrogénica de reemplazo, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 e inhibidores de neprilina.

En síntesis, el AEH-nC1inh es una entidad nueva, que ha sido descrita hace veinte años, de muy baja frecuencia, que se caracteriza por angioedemas recurrentes que no responden a antihistamínicos ni corticoides y que remedan clínicamente a los AEH por déficit de C1 inhibidor tipos I y II, pero con niveles y funcionalidad normal de C1 inhibidor y fracción C4 de complemento.

Es hereditaria, genética, autosómica dominante con penetrancia variable, que afecta con más frecuencia al sexo femenino y en la cual hasta el momento se han identificado cuatro subtipos: AEH-FXII, AEH-ANGTP1, AEH-PLG y AEH-unknown de acuerdo a la mutación genética encontrada.

El tratamiento deberá ser realizado por un médico especialista en el tema y se enfocará en evitar los gatillos conocidos y en tratar las crisis de angioedema con medicamentos que han demostrado ser eficaces en disminuir la intensidad y la duración del ataque como icatibant, ecallantide y concentrado de C1 inhibidor. Quedan pendientes de conocimiento muchos aspectos de la enfermedad, los que cuando sean esclarecidos seguramente redundaran en un mejor tratamiento y mejor calidad de vida de los pacientes.

## Bibliografía

- *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel: B Zuraw, M.D., K Bork, M.D., K Binkley, M.D., A Banerji, M.D., S Christiansen, M.D., A Castaldo, M.P.A., A Kaplan, M.D., M Riedl, M.D., C Kirkpatrick, M.D., M Magerl, M.D., C Drouet, Ph.D., and M Cicardi, M.D. (Allergy Asthma Proc 33:S145-S156, 2012; doi: 10.2500/aap.2012.33.3627)*
- *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update M Maurer, M Magerl, I Ansoategui, E Aygören Pürsün, S Betschel, K Bork, T Bowen, H B Boysen, H Farakas, A Grumach, M Hide, C Katelaris, R Lockey, H Longhurst, W Lumry, I Martinez-Saguer, D Moldovan, A Nast, R Pawankar, P Potter, M Riedl, B Ritchie, L Rosenwasser, M Sánchez-Borges, Yuxiang Zhi, B Zuraw, T Craig. doi: 10.1111/all.13384*
- *Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy 2016; DOI: 10.1111/all.13076.*
- *Betschel et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2014, 10:50 <http://www.aacjjournal.com/content/10/1/50>*
- *Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. Allergy 2015; 70: 1004-1012*
- *de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenecker CP, Nagtegaal W, Koekman A, van Dooremalen S, Pasterkamp G, de Groot PG, Cicardi M, Renné T, Maas C. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in hereditary angioedema with Factor XII mutations, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016), doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.021*