

ABDOMEN AGUDO Y AEH CON CI INHIBIDOR NORMAL: CONFUSIÓN DIAGNÓSTICA Y CIRUGÍAS INNECESARIAS EN UNA PATOLOGÍA GENÉTICA POCO CONOCIDA

Acute abdomen and HAE with normal C1 inhibitor: diagnostic confusion and unnecessary surgeries in a little-known genetic pathology

Florencia Baillieau

RESUMEN

El dolor abdominal agudo es una consulta frecuente en la guardia de urgencia y en los consultorios de cirujanos expertos, pero cuando se presenta en pacientes con angioedema hereditario (AEH) es confundido con un abdomen agudo quirúrgico, pudiendo conducir a cirugías innecesarias.

Se presenta el caso de una paciente de 19 años intervenida quirúrgicamente en 2 oportunidades con un diagnóstico erróneo, a pesar de tener antecedentes de episodios dolorosos abdominales invalidantes que le impedían realizar las actividades diarias. Previo a las cirugías no tenía diagnóstico de esta rara condición genética, que resultó ser una variante aún menos frecuente como es el AEH con C1 inhibidor normal.

Palabras clave: angioedema hereditario con C1 inhibidor normal, dolor abdominal no quirúrgico.

ABSTRACT

Acute abdominal pain is a frequent consultation in the emergency room and in the offices of expert surgeons, but when it occurs in patients with hereditary angioedema (HAE) it can be mistaken for a surgical acute abdomen, potentially leading to unnecessary surgeries.

We present the case of a 19-year-old patient who underwent surgery twice with an erroneous diagnosis, despite having a history of disabling abdominal pain episodes that prevented her performing daily activities. Prior to the surgeries, she had not been diagnosed with this rare genetic condition, turned out to be an even less frequent variant, HAE with a normal C1 inhibitor.

Keywords: hereditary angioedema with normal C1 inhibitor, non-surgical abdominal pain.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2023;54(1):8-11

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal agudo es un motivo de consulta frecuente en las guardias y consultorios hospitalarios y puede constituir una verdadera urgencia médica. Generalmente no es fácil decidir si se trata de un abdomen agudo médico o uno que requiere intervención quirúrgica¹. Se utilizan diversas herramientas clínicas, de laboratorio e imágenes para llegar a un correcto diagnóstico y si bien, ante la duda, se prefiere intervenir, esta decisión conlleva una gran responsabilidad. Como todo en medicina, no siempre lo que parece ser termina siendo, ya que hay patologías que cursan con este síntoma tan poco específico y su trata-

miento es exclusivamente médico, lejos de una intervención quirúrgica.

Los pacientes con angioedema hereditario (AEH) presentan un trastorno familiar resultante de la deficiencia o disfunción del inhibidor de la proteína del complemento C1, denominado inhibidor de C1 (C1-Inh), que conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento, al consumo de los factores C4 y C2 y a la liberación de mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar, lo que provoca el angioedema². Esta rara enfermedad se caracteriza clínicamente por tumefacciones recurrentes (edemas) de la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos (pared de las vísceras huecas, incluido el intestino), que puede afectar cualquier parte del cuerpo; típicamente involucra las extremidades, la cara, la vía respiratoria y el aparato digestivo^{1,3}.

Históricamente, el AEH se describía como de tipos I y II, pero en el 2000, dos grupos diferentes de investigadores, publicaron descripciones de otra forma familiar de angioedema, en la que los individuos afectados tenían niveles y actividad normales de C1-Inh, siendo la mayoría mujeres y asociados con consumo de estrógenos⁴.

Especialista en Pediatría y alergia e Inmunología Clínica. Docente de la Escuela Superior de Medicina UNMdP. Centro de Alergia Mar del Plata

Correspondencia: Florencia Baillieau. fbailleau@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 01/11/2022 | Aceptado: 30/11/2022

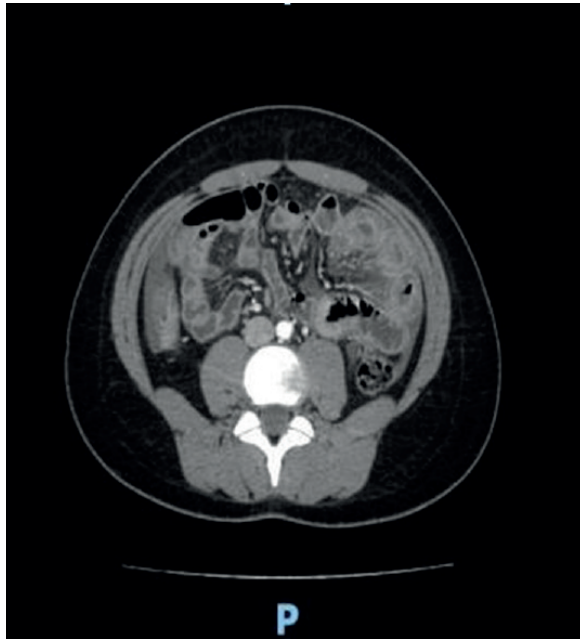


Figura 1.

Posteriormente, se describieron varias familias adicionales, en una serie de 88 familias. De estas investigaciones surgió el término “dependiente de estrógenos” propuesto para describir este trastorno considerado exclusivo en mujeres, hasta que posteriormente se comprobó que los hombres también pueden verse afectados, por lo que, en una declaración de consenso de un panel internacional de expertos, se establece que el trastorno se designe como “AEH con CI-Inh normal”⁵.

Lo diferente de esta variante es que, ante la presencia de angioedemas recurrentes con características no histamínicas y la sospecha clínica de angioedema hereditario, todas las determinaciones analíticas del complemento son normales (C4, C1 inhibidor antigénico y funcional). Esto desconcierta al investigador y produce dudas diagnósticas que retrasan los tratamientos y pueden generar complicaciones e incluso poner en peligro la vida del paciente, que suele presentar esta condición sin saberlo.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 19 años que, desde la infancia, presenta dolores abdominales recurrentes que fueron interpretados como gastroenteritis agudas. En la anamnesis surge que la tía y primas de rama materna presentaron edemas en labios, de forma aislada, asociados a traumatismos y a situaciones poco claras, siendo el diagnóstico de alergia el sospechado en todos los casos.

La niña presenta su menarca en el año 2017 y un año después comienza con ingesta de anticonceptivos orales (drospirenona 0,3 mg / etinilestradiol 0,03 mg). Continuó con

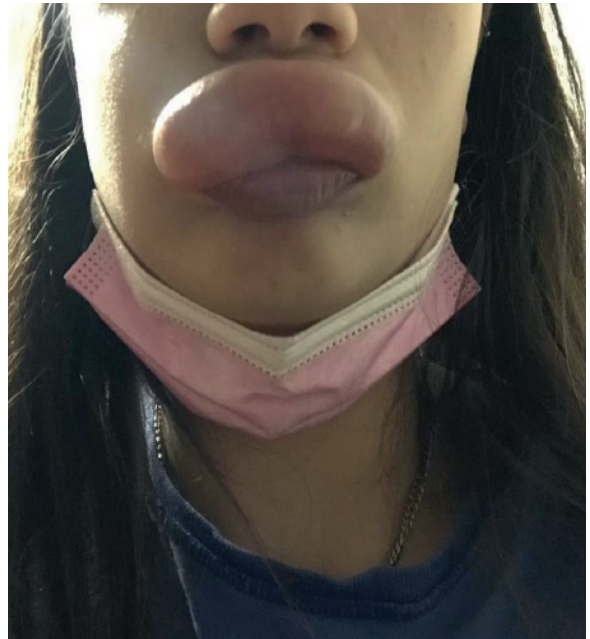


Figura 2.

dolores cólicos abdominales que en varias oportunidades se asociaban al ciclo menstrual, pero de todas maneras no siempre coincidían, presentándose de forma recurrente. Uno de los episodios se asoció con vómitos, por lo que consultaron en guardia y quedó internada por 2 días sin un diagnóstico claro. En los estudios realizados se halló cuadro inflamatorio inespecífico que no mermaba el dolor con antiespasmódicos habituales, lo cual desconcertaba sin arribarse a una causa específica que lo explicara.

En ese mismo año tuvo angioedema de labio, que se interpretó como una reacción alérgica, pero llamativamente no mejoraba con antihistamínicos ni corticoides. En mayo del 2021, vuelve a tener otro episodio de dolor abdominal intenso, que luego de su evaluación, con una ecografía que mostraba líquido libre en el fondo de saco de Douglas, interasas y en cavidad abdominal a predominio de flanco y FID y aumento de la ecogenicidad de la grasa mesentérica sugerente de cambios edematosos, fue diagnosticado como apendicitis

Se realizó una cirugía por laparoscopia sin complicaciones y una semana luego del alta vuelve a ser intervenida quirúrgicamente ya que el dolor era intenso y constante, mostrando en la TAC una obstrucción ileocecal que se interpretó como complicación tardía de la apendicetomía.

En mayo de este año, consulta a un centro especializado en alergia, posteriormente al alta de una nueva internación por angioedema de labio. Sin respuesta a antihistamínicos orales ni EV, internada durante 2 días sin diagnóstico de certeza, pero con sospecha de que algo más que una sensibilización alérgica existía de manera subyacente.

DISCUSIÓN

El angioedema hereditario es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento y el dolor abdominal asociado al angioedema de las paredes intestinales es confundido con un abdomen agudo pudiendo conducir a cirugías innecesarias⁶. En el caso de esta paciente, a sus 19 años ha sido intervenida quirúrgicamente en 2 oportunidades sin un diagnóstico quirúrgico real que lo justifique y ha tenido episodios invalidantes que le impidieron realizar las actividades diarias ante los episodios de angioedema. El tener esta condición la hace susceptible de posibles angioedemas en otras partes del organismo: manos, pies, párpados, e incluso angioedema laríngeo y de glotis, teniendo en este último caso riesgo de vida y, eventualmente, consecuencias fatales. El edema laríngeo que también sufren estos pacientes puede ocasionar la muerte por asfixia³.

También es motivo de duda para el médico de emergencia ya que puede confundirse con edema de glotis en un contexto de anafilaxia, pero en estos casos no es la adrenalina el medicamento que salvará su vida, sino el conocimiento de su historia personal y familiar con antecedentes que hagan sospechar de angioedema hereditario, debiéndose indicar una infusión de plasma fresco congelado, de no contarse con medicación específica, concentrado de C1-Inh o el antagonista específico y selectivo de los receptores B2 de bradicinina, icatibant^{5,6}.

En los tipos I y II de AEH, se ha demostrado de forma convincente que la generación excesiva de bradicinina, una potente sustancia vasoactiva, es el principal mecanismo que conduce a la formación de angioedema. En el AEH con C1-Inh normal, no está tan claro que la bradicinina sea el principal mediador del angioedema, aunque la eficacia del icatibant es un fuerte indicador indirecto de que la bradicinina es importante. En esta patología tan compleja, las vías de generación de cininas interactúan con las vías de coagulación (sistema de contacto) y fibrinolítica, y las anomalías de las proteínas en estas vías también podrían conducir a la generación anormal de angioedema^{4,5}.

Se han identificado varias mutaciones específicas de AEH en familias con AEH con C1-Inh normal, siendo el patrón de familiares afectados en generaciones sucesivas un modo de herencia autosómica dominante. Hasta la fecha, se han identificado mutaciones específicas de AEH en los genes de las siguientes proteínas en familias con AEH con C1-Inh normal: factor de coagulación XII, plasminógeno, angiopoyetina-1, cininógeno-1, mioferlina, heparán sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6.⁷

En la paciente presentada, se ha identificado la variante c.983C>A en el exón 9 del gen *F12* en heterocigosis, lo que confirma el diagnóstico de AEH con C1-Inh normal con mutación del factor XII. Con este resultado, se realiza asesoramiento genético y se planea estudio de *pedigree* familiar (árbol genealógico). Se indica medicación específica, icatibant, que tiene efectos rápidos en la desaparición del AE mejorando la calidad de vida del paciente y evitando probables complicaciones que puedan comprometer la vida.

CONSIDERACIONES

Es un desafío para el médico sospechar patologías como esta, en donde la primera impresión no es la que cuenta. Ante la presencia de angioedema, la asociación casi inmediata a una reacción alérgica nubla toda otra posibilidad y, por frecuencia, la hace el diagnóstico más probable. Todavía más difícil de sospechar es una patología genética, familiar y muy poco frecuente como esta, donde la expresión clínica no solo es a nivel de piel y mucosas, sino que la enfermedad puede afectar órganos internos como el intestino, con un síntoma tan poco específico como el dolor abdominal, que por ser de gran intensidad, tipo cólico y de duración prolongada, induce a que culminen en actos quirúrgicos. Y en este tipo de angioedema se suma otro factor de confusión para el investigador, que quizás tuvo la idea de pensar en AEH, pero ante estudios de laboratorio que muestran factores del complemento y sus inhibidores totalmente normales, es muy posible que abandone ese camino y comience a buscar otra causa. El conocer esta variante, en donde la sospecha clínica y la historia familiar apoyan fuertemente la sospecha, obliga a continuar en búsqueda de una explicación certera y precisa de la patogenia del AEH C1-Inh normal, tan diferente de la alérgica pero que son alteraciones que comparten igual o muy similar sintomatología.

CONCLUSIONES

Cualquier edema de glotis, laringoespasma o crup laríngeo que no responde a corticoides, antihistamínicos o adrenalina puede ser un AEH, así como cualquier abdomen agudo que dura muchas horas, recidivante, que no responde a antiespasmódicos, puede ser un AEH.

El AEH con C1-Inh normal suele ser desconocido por el paciente y puede tener o no antecedentes familiares, por lo que la sospecha clínica es la herramienta de mayor valor para su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz-Marín C. Dolor abdominal por angioedema hereditario. Presentación de casos. *Rev Cub Hemat Inmunol y Hemot* 2017;36:1-7.
2. Salazar-Torres L. El angioedema hereditario: causa poco común de dolor abdominal. *Rev Cub Hemat Inmunol y Hemot* 2019;35(3):1-4.
3. Salas-Lozano NG, Meza-Cardona J, González-Fernández C, et al: Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *Cir Cir* 2014;82:563-6.
4. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):289.
5. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):918-25.
6. Blanco del Vala A, Sedano Martínez ME, Carrascal Arranza MI, et al. Angioedema hereditario de presentación exclusiva abdominal: ¿actitud terapéutica a seguir? *An Pediatr (Barc)* 2004;61(4):344-52.
7. Bork K, Gul D, Hardt J, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120(11):987.