

## ANGIOEDEMA HEREDITARIO. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE 9 CASOS.

### HEREDITARY ANGIOEDEMA. DESCRIPTIVE STUDY OF 9 CASES.

ANDREA IRENE MARIÑO<sup>1</sup>, PABLO MARTÍNEZ<sup>2</sup>, VIVIANA SEISDEDOS<sup>3</sup>, TOMAS BRAVI MARIÑO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Hospital Interzonal “Dr. José Penna”, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Unidades Sanitarias de la Secretaría de Salud de Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. <sup>4</sup>Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

#### RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas y evolución de la enfermedad de nueve pacientes con diagnóstico de Angioedema Hereditario (AEH), asistidos en la Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital Municipal de Agudos de Bahía Blanca. **Métodos:** Diseño del Estudio: De Corte Transversal, descriptivo y exploratorio, cuantitativo. Se utilizaron como instrumentos las historias clínicas de nueve pacientes y una encuesta enviada a cada uno de ellos por google drive para confirmación y comparación de los datos obtenidos. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado autorizando la utilización y potencial publicación de los datos obtenidos. **Resultados:** las encuestas fueron analizadas y expresadas con recursos de la Estadística descriptiva, donde la medida de frecuencia utilizada fue la de porcentaje, sin realizar métodos de estadística inferencial. **Conclusiones:** El AEH es una enfermedad compleja, hereditaria, de difícil diagnóstico y con gran afectación de la calidad de vida de quienes la padecen.

**Palabras Clave:** Angioedema; Hereditario; Edema; Epidemiología.

#### ABSTRACT

Aim of this study is to describe the epidemiological characteristics and clinical evolution of 9 patients with a diagnosis of Hereditary Angioedema (HAE), treated in the Allergy

**Correspondencia:** Dra. Andrea Irene Mariño. Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero” de Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
Email: aimarino1966@yahoo.com.ar

**Recibido:** 15 de Mayo de 2024. .

**Aceptado:** 12 de Julio de 2024.

and Immunology Unit of the Hospital Municipal de Agudos de Bahía Blanca. **Materials and Methods:** Study Design: Cross-sectional, descriptive and exploratory, quantitative. The clinical history of the 9 patients and a survey sent to each of them via Google Drive were used as data source for confirmation and comparison. In all cases, informed consent was obtained authorizing the use and potential publication of the data obtained. **Results:** the surveys were analyzed and expressed, and with resources of descriptive statistics, where the frequency measure used was percentage, without using inferential statistical methods. **Conclusions:** Angioedema is a complex hereditary disease, very difficult to diagnose with a great impact on the quality of life.

**Keywords:** Angioedema; Hereditary; Edema; Epidemiology

#### INTRODUCCIÓN

El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad poco frecuente causada por deficiencia o disfunción de la glicoproteína plasmática C1 Inhibidor (C1-INH) (1). En estados de deficiencia de C1-INH la Bradiquinina (BK) será la responsable del aumento de la permeabilidad capilar que culmina con la formación de angioedemas (2). El AEH se subdivide en Tipo I, que presenta una disminución en los niveles plasmáticos y en la función de C1-INH, y el Tipo II que presenta niveles normales o elevados de C1-INH con función disminuida (3-6). Posee una prevalencia estimada en 1 cada 10.000 a 50.000 personas, sin distinción de sexo o raza y con una morbilidad del 13% (1,2,7). El AEH, tanto si es tipo I como II, es autosómico dominante con afectación del gen del cromosoma (1,2,8). Las crisis de edemas subcutáneos y mucosos pueden afectar el rostro, la laringe, las extremidades, los genitales (1-3,9). En los niños son más

frecuentes los cólicos intestinales y edemas de extremidades (1,2,5,10). Si bien la edad de inicio habitual de los síntomas es alrededor de los 20 años el diagnóstico suele demorar más de 10 años (1,2). Se estima que el 40% de los pacientes sufre un primer episodio antes de los 5 años de edad y el 75% aproximadamente a los 15 años (1). La frecuencia de aparición y su severidad varían entre individuos y familias, incluso en la misma familia (2,11).

Los angioedemas desaparecen luego de 48 a 96 hs. de su aparición (2,4,6). Esta entidad no sólo requiere tratamiento en sus crisis instauradas sino también en profilaxis a corto o largo plazo (1,2,8). Su condición de enfermedad crónica con interurrencia de crisis, con riesgo de vida, traen aparejados cambios de condiciones de vida, de pareja, trastornos de ansiedad, depresión, es decir una gran afectación de la calidad de vida de pacientes y familias (2,8).

### OBJETIVOS

Describir las características epidemiológicas y evolución de la enfermedad de 9 pacientes asistidos en el Hospital

Municipal de Agudos de Bahía Blanca con AEH.

### MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño del Estudio:** De Corte Transversal, descriptivo y exploratorio, cuantitativo. Se utilizaron como instrumentos las historias clínicas de los 9 pacientes y una encuesta enviada a cada uno de ellos por google drive para confirmación y/o comparación de los datos obtenidos de las historias clínicas. La encuesta se encabeza con la siguiente inscripción: “Al completar la encuesta autorizo la utilización y publicación de estos datos anónimos para una investigación que realizará la Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital Municipal de Bahía Blanca”. Los resultados de las encuestas fueron analizados y expresados, por ser un trabajo descriptivo, con recursos de la estadística descriptiva, donde la medida de frecuencia utilizada fue la de porcentaje, sin realizar métodos de estadística inferencial.

### RESULTADOS

	Familia A	Familia A	Familia A	Familia B	Familia C	Familia C	Familia C	Familia D	Familia D
Paciente	1 - MG	2 - SG	3 - FFG	4 - MP	5 - JSF	6 - JF	7 - GF	8 - EG	9 - ORG
Sexo	F	F	M	M	M	F	M	M	M
Edad	68	59	33	36	45	13	9	33	63
Aparición síntomas (años)	20	15	2	17	6	-	7	5	9
Diagnóstico (años)	2015	2010	2010	2018	2019	2019	2019	2015	2012
Demora diagnóstica	40	30	17	14	34	0	0	25	42
Edema Miembros Superiores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Edema Miembros Inferiores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Edema Rostro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Edema Glotis	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Edema Genital	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Dolor Abdominal Recurrente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Vómitos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Urticaria	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Prurito	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Ardor	No	No	No	Sí	No	No	Sí	No	No
Dolor	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Color	Piel rosa	Piel rosa	Piel rosa	Piel rosa	Piel rosa	No	Rosa	Rosa	Rosa
Duración (días)	2-3	2-3	2-3	2-3	2-5	No	2	3	3
Desaparición con antialérgicos	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Cirugía abdominal	No	No	No	No	1	No	No	No	No
AE- Procedimiento Odontológico	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí
AE en Cirugías	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
AE en Infecciones	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
AE en Stress	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Abortos	No	Sí	-	-	-	No	-	-	-
Uso Servicios Emergencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	-	Sí	Sí
Internación en Sala	Sí	Sí	Sí	-	-	No	-	No	Sí
Internación en UTI	Sí	No	No	No	No	No	-	No	Sí
Familiares diagnosticados	Hermana sobrina primos	Hijo hermana primos	Madre tía	No	2 hijos de 3	Padre y hermano	Padre y hermana	Padre	Hijo
Profilaxis a largo plazo	No	No	Danazol	Lanadelumab	No	No	No	Lanadelumab	No
Tratamiento en Crisis	Icatibant	C1 INH DP EV Icatibant	C1 INH DP EV	Icatibant	Icatibant	-	Icatibant	Icatibant	Icatibant
Profilaxis en proced. Odontológicos	Icatibant	Icatibant	-	Icatibant	-	-	-	-	-
Profilaxis en Cirugías	Icatibant	Icatibant	-	Icatibant	-	-	-	-	-
C4	<4	<4	11	<4	<4	<4	<4	<4	<4
C1INH cuantitativo	<4	<4	7	<4	<4	4,3	7,6	5,93	6,5
C1INH funcional	12,9%	7,3%	14%	16,6%	12%	22,3%	48,9%	41%	42%

Tabla 1: F: Femenino; M: Masculino; UTI: Unidad de Terapia intensiva; C1 INH DP EV: C1 INH de rívado plasmático endovenoso; <: menor a...

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio los nueve casos provienen de cuatro familias sin relación entre las mismas: Familia A con tres integrantes; Familia B de un integrante; Familia C con tres integrantes y Familia D con dos integrantes. Son 7 pacientes adultos y 2 niños. Ambos niños fueron diagnosticados sin haber presentado síntomas, por estudio de núcleo familiar, de los cuales la niña sigue asintomática y el niño hace dieciocho meses que presenta síntomas de dolores abdominales y angioedemas en miembros.

La edad de aparición de los síntomas en nuestra serie varía entre 2 y 20 años. La demora en realizar el diagnóstico de la enfermedad en los adultos varió entre 14 y 40 años, siendo en la bibliografía el término promedio entre 8 y 13 años (1-3).

Los ocho pacientes sintomáticos realizaron angioedemas de miembros y dolores abdominales cólicos con vómitos; siete de ellos, además, asociaron angioedemas de rostro. Los cinco adultos varones presentaron edemas de zona genital mientras que ninguna de las dos mujeres sintomáticas lo realizó. Ninguno de los pacientes de nuestra serie presentó edema de glotis.

Los 8 pacientes sintomáticos refieren que las crisis se presentan con dolor, dos también declaran angioedemas con ardor, tres con lesiones tipo habones urticarianos sin prurito, y uno refiere que en algunas crisis presentó prurito sin habones.

En la bibliografía se destaca que es ocasional el angioedema que se acompaña de habones urticarianos (1-3). El color del angioedema en nuestros pacientes varía entre rosado y color piel y la duración del mismo varía entre 2 y 3 días, con un paciente donde se extiende a 5 días.

En ninguno de nuestros pacientes fue efectivo el uso de antihistamínicos, corticoides o adrenalina. En esta serie ocho pacientes realizaron angioedemas en episodios de stress psicofísico, cuatro durante el curso de cuadros infecciosos, cuatro presentaron angioedemas durante el transcurso de procedimientos odontológicos, uno en cirugía y un paciente fue intervenido quirúrgicamente por apendicitis con biopsia normal. Una de las mujeres adultas (2-SG) tiene un embarazo perdido.

En esta serie, los siete pacientes adultos han requerido internación en servicios de emergencia, cuatro de ellos con más de tres días de duración, cuatro pacientes también han sido internados en sala de clínica médica en más de tres ocasiones y dos pacientes debieron ser internados en UTI debido a la gravedad de su cuadro.

A los pacientes que se les realizó C4 todos registraron valores bajos, de menos de 4 a 11 mg/dl (valor normal de 15 a 40 mg/dl). Los valores de C1-INH cuantitativo varían entre <4 a 7,6 mg/dl (valor normal de 15 a 35 mg/dl) y los de C1-INH funcional de 7,6% a 48,9% (valor normal de 70 a 130%).

De los pacientes sintomáticos, el niño (7-GF) ha recibido tratamiento hasta el momento con Icatibant subcutáneo en

crisis con buenos resultados. Un paciente adulto (3-FFG) prefiere el tratamiento con Danazol en uso crónico, y en las crisis se le indica el tratamiento con C1 INH derivado plasmático endovenoso.

La paciente 2-SG es tratada exclusivamente con C1 INH derivado plasmático endovenoso en las crisis. Los restantes cinco adultos se han autoadministrado en las crisis Icatibant SC. Dos de los pacientes adultos jóvenes (3-FFG y 8-EG) actualmente, por la importante afectación de su calidad de vida, han comenzado tratamiento de profilaxis a largo plazo con Lanadelumab SC 1 ampolla (300 mg) cada 15 días, logrando desaparición completa de las crisis. Uno de ellos tuvo cefalea como único efecto adverso en la primera dosis y no volvió a repetirla.

Todos los pacientes declaran que han podido comprender las explicaciones del especialista en las consultas, que el profesional reconoce la complejidad de la enfermedad que padecen y que en consecuencia está siempre disponible para ellos.

## CONCLUSIONES

El AEH es una enfermedad compleja, hereditaria, de difícil diagnóstico y con gran afectación de la calidad de vida de quienes la padecen. Son pacientes con dolores abdominales cólicos inexplicables y angioedemas en cara y miembros, de color piel o rosado, que consultan reiteradamente en guardias médicas y consultorios.

Suelen quedar internados por horas o días y casi siempre con un diagnóstico de alergia inespecífico.

Es imprescindible que clínicos, pediatras y emergentólogos tomen conocimiento de esta enfermedad para poder realizar una aproximación diagnóstica temprana y una derivación oportuna de estos pacientes al inmunólogo. Este especialista es quien tendrá a cargo la evaluación pertinente y junto al bioquímico realizará los estudios de laboratorio correspondientes para el diagnóstico de certeza.

Finalmente tendrá la responsabilidad de llegar a un tratamiento consensuado con el paciente y su familia, entrenarlo para realizarlo correctamente y supervisar el desarrollo del mismo en forma periódica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Méndez Ayala I, Quiroga M. Angioedema Hereditario. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2018;49(1):13-23.
2. Vázquez D, Josviack D, Fantini C, Fili N et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. Rev Alerg Mex. 2021;68 Supl 2:s1-s22.
3. Calderón Llosa O, Gereda Solari J, Larco souza J, De Arruda Chávez E et al. Guía de Práctica Clínica: Tamizaje,

- Diagnóstico y Manejo de los Episodios Agudos y Profilaxis del Angioedema Hereditario (AEH). *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2021;5(3):3537-65.
4. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66:1604-11.
  5. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72:300-13.
  6. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
  7. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Berstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012 (11): 125-47 (Medline)
  8. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2019;15:72.
  9. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein 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 Pract* 2013;1:458-67.
  10. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1575-96.
  11. Fabiani JE, Avigliano A, Dupont JC. Hereditary angioedema. Long-term follow-up of 88 patients. Experience of the Argentine Allergy and Immunology Institute. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:267-71.