

NEUMOLOGÍA

ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO 1 Y 2: DIAGNOSTICO Y MANEJO DE ATAQUES AGUDOS

Edgar Majluf Gómez*

SUMMARY

Hereditary Angioedema (HAE) is an uncommon disease with possible fatal or serious outcomes during acute episodes and often there is a lack of knowledge for adequate diagnosis and therapy by health care providers. A vast number of sources of information were reviewed including the World Allergy Organization (WAO), 2012 guidelines for management of HAE. The aim of this article is to provide detailed and accessible information about HAE to Costa Rican health care providers and create a paradigm for guidelines to further appropriate diagnosis

and management of patients with HAE in the country.

CASO CLÍNICO

Un paciente de 26 años de edad se presenta al servicio de emergencias con historia de 4 horas de evolución de sensación de masa en cuello, dificultad respiratoria y edema facial. Mientras esperaba a ser atendido se agrava su dificultad respiratoria y colapsa por fallo ventilatorio. Es llevado a sala de operaciones donde no se logra intubar y se decide realizar traqueotomía la cual fue exitosa. Se inicia tratamiento con adrenalina y se deja internado en la Unidad

de Cuidados Intensivos (UCI). Edema y sintomatología resuelven al cabo de 3 días y el paciente es egresado. De haber conocido la patología de este paciente se pudo evitar la realización de la traqueotomía y posible fatalidad. El enfoque de esta revisión es dar a conocer y facilitar información a profesionales de la salud sobre HAE y crear un paradigma apropiando así el diagnóstico y tratamiento de exacerbaciones agudas.

FISIOPATOLOGÍA

En HAE, el angioedema resulta por producción excesiva de

* Licenciatura en Medicina obtenida en UCIMED 2016. Bachillerato en Ciencias de la Salud.

bradiquinina, mediador potente vasodilatador. En episodios agudos se puede detectar niveles de bradiquinina hasta siete veces más altos de los niveles normales. El C1-INH se encuentra en el espacio intravascular como parte del plasma y forma parte de la superfamilia serina-proteasa inhibidor, y es el inhibidor principal de varias proteasas de la cascada de complemento, de proteasas del sistema de contacto e inhibidor menor de la proteasa de plasmina fibrinolítica y proteasa de factor XIa de la cascada de la coagulación. En estudios recientes se ha dilucidado a la bradi-quinina como el mediador principal del edema en HAE 1 y HAE 2. Entre las funciones más importantes de la bradi-quinina se detallan: homeostasis corporal, respuestas inmunitarias normales, inflamación, tono vascular, y permeabilidad vascular. En HAE la permeabilidad vascular esta mediada por activación

del receptor de bradiquinina B2. Conocimiento de estos tres sistemas es la base fisiológica para el tratamiento adecuado de episodios agudos de HAE tipo 1 y 2.

DIAGNOSTICO

El diagnostico de HAE tipo 1 y 2 se debe basar en una historia clínica y examen físico sugestivos de angioedema con episodios recurrentes, historia familiar positiva, ataques de dolor abdominal recurrentes, edema de vía respiratoria superior, edema sin respuesta a antihistamínicos, glucocorticoides o adrenalina y síntomas o pródromos antes de inicio del edema.

Se recomienda realizar screening de C1-INH en los siguientes pacientes:

- Angioedema recurrente sin urticaria.
- Episodios recurrentes, autolimitados, tipo cólico

e inexplicables de dolor abdominal.

- Historia familiar de angioedema.
- Único episodio de edema laríngeo inexplicable.
- Niveles de C4 bajos .

Los niveles en suero de C4, proteína inhibidora C1 y actividad funcional de C1 inhibidor son los exámenes utilizados para el diagnóstico de HAE tipo 1 y 2 como demostrado en la figura 1.

MANEJO

Los eventos agudos del HAE son potencialmente mortales. El rol más importante que un médico debe de realizar es el manejo de los ataques laríngeos. En contraste con ataques gastrointestinales, estos se resuelven al cabo de unas horas y no presentan complicaciones graves a menos que al paciente se le realice alguna intervención quirúrgica innecesaria ya que la patología no

Tabla 1. Clasificación de Angioedema, Tomado de WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema, Craig et al. December 2012, World Allergy Organization Journal.

Classification of Angioedema						
Bradykinin-Induced AE				Mast Cell Mediator-Induced AE		Unknown Mediator Idiopathic AE
C1-INH Deficiency/Defect		C1-INH Normal		IgE Mediated	Non-IgE Mediated	
Inherited	Acquired	Inherited	Acquired	Angioedema with anaphylaxis Urticaria	Angioedema with urticaria	—
HAE-1	AAE	HAE-3	ACE-I	—	—	—
HAE-2						

AAE, acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; ACE-I, angiotensin-converting enzyme-induced angioedema; AE, angioedema; HAE-1, hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2, hereditary angioedema due to C1 Inhibitor defect; HAE-3, hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels.

Tabla 2.

Diagnósticos Diferenciales de HAE tipo 1 y 2
HAE-3
Deficiencia de C1-INH adquirida (AAE)
Angioedema inducido por enzima convertidora de angiotensina (angioedema inducido por drogas) dermatitis de contacto
Condiciones Autoinmunitarias
Lupus Eritematoso Sistémico
Polimioscititis,
Dermatomioscititis
Sd.Sjorgen
Enfermedades Tiroideas
Sd. Vena Cava superior
Queilitis Granulomatosa
Angioedema Idiopático

se logra identificar en el momento. Los tratamientos de primera línea para los episodios agudos son: Concentrado de C1 inhibidor el cual solo se encuentra en EEUU y algunos países europeos, C1 inhibidor recombinante, antagonista B2 de receptor de bradiquinina, inhibidor de kalikreina (solamente disponibles en los Estados Unidos), y plasma fresco congelado. Este último es la única opción terapéutica en Costa Rica, la cual debe de administrarse 2 unidades inmediatamente y se puede volver a colocar una unidad cada 3-4 horas hasta mejoría de los síntomas.

Es recomendable cuando ya se establezca el diagnóstico iniciar con entrenamiento sobre la aplicación de plasma fresco congelado al paciente y sus familiares para que así dispongan de una terapia inmediata y no retardar la aplicación del mismo. Como línea alternativa terapéutica se considera la intubación o traqueotomía temprana en contexto de edema laríngeo progresivo. Es necesario, además, considerar terapia adyuvante, manejo del dolor, fluidos intravenosos, terapia de soporte los cuales varían con cada paciente y se requiere individualización de cada caso. Entre los tratamientos que comúnmente son administrados, pero debido a bases fisiológicas no provocan ningún efecto sobre la sintomatología se encuentran: adrenalina, antihistamínicos, antifibrinolíticos y glucocorticoides. Se recomienda pensar en un posible HAE cuando se presenta edema resistente a estos tratamientos.

CONCLUSIONES

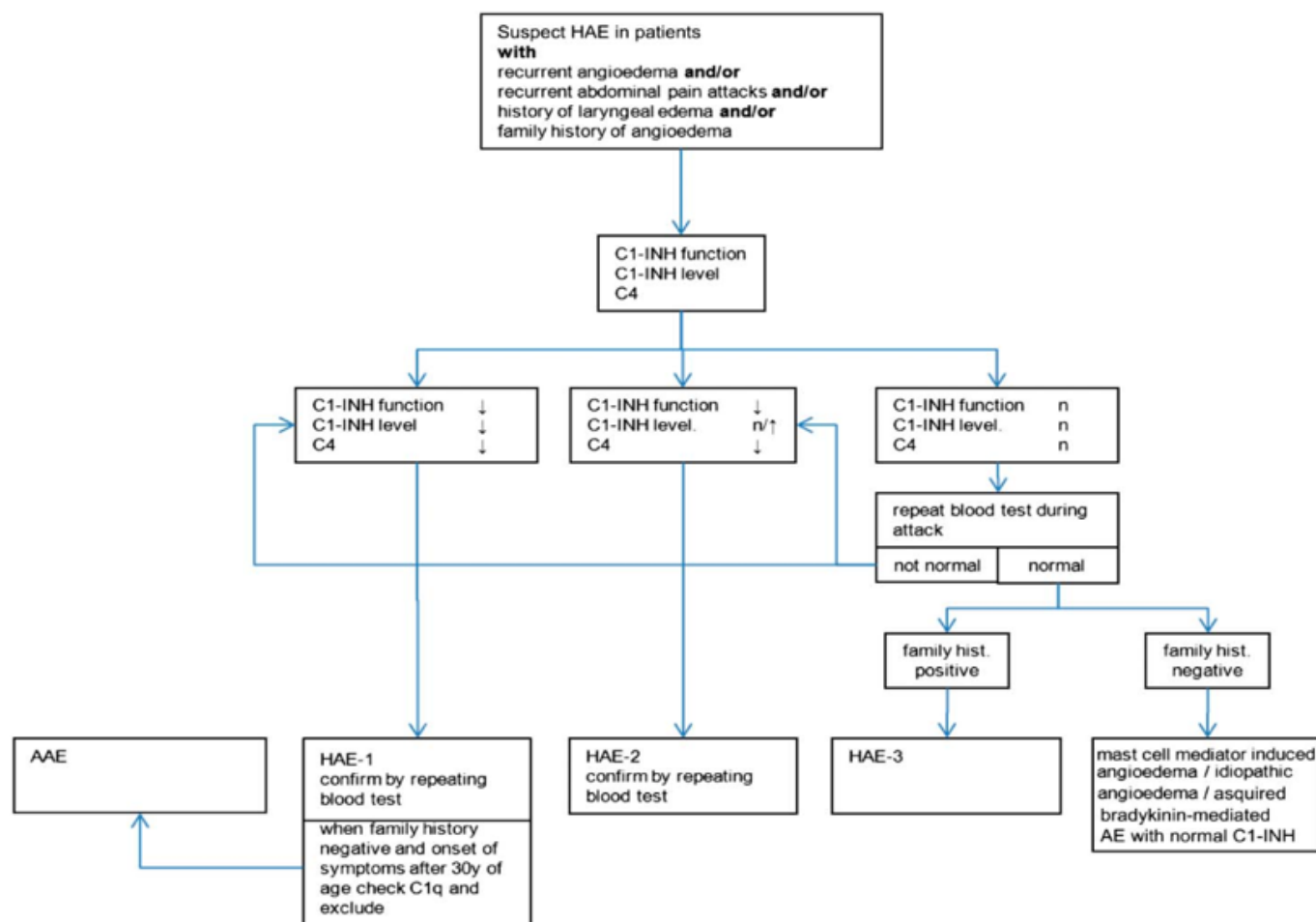
El Angioedema Hereditario tipo 1 y 2 es una enfermedad rara, cuyo diagnóstico se basa en historia clínica y examen físico sugestivos, medición de C4, función de C1 inhibidor y niveles de C1 inhibidor. El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos

es esencial para la consideración de la terapia durante episodios agudos. El manejo inicial se basa en aplicación de medicamentos de primera línea de los cuales solo se cuenta con uno de ellos en Costa Rica, plasma fresco congelado, así como medidas de soporte adicional. Si no se logra evitar el progreso de la enfermedad se recomienda realizar intubación o traqueotomía temprana. El pronóstico de esta enfermedad suele ser muy bueno si se establecen terapias de manejo agudo por parte de los pacientes.

RESUMEN

HAE es una enfermedad poco común, con agudizaciones que pueden llegar a ser fatales y comúnmente no se conoce el abordaje correcto en estos casos. HAE es caracterizada por episodios recurrentes de angioedema, una reacción vascular de la dermis profunda y tejidos subcutáneos con dilatación y aumento de la permeabilidad capilar localizada comúnmente en vías respiratorias superiores, tracto gastro-intestinal, extremidades y cara. El edema es auto limitado sin embargo puede llegar a ser fatal por compresión laríngea con eventual asfixia. El angioedema podría estar mediado por bradiquinina o por mediadores de mastocitos como la histamina como demostrado en la Tabla 1.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para HAE 1 y 2. Tomado de WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema, Craig et al. December 2012, World Allergy Organization Journal.



El angioedema en esta patología ocurre debido a una disfunción o deficiencia de inhibidor C1 (C1-INH). Se han definido tres formas de HAE: 1. HAE por deficiencia de C1-INH caracterizado por niveles bajos de C1-INH funcionales (HAE tipo 1); 2. HAE por disfunción de C1-INH, con niveles normales de C1-INH y funcionalidad baja (HAE tipo 2); y 3. HAE con niveles y funcionalidad normal de C1-INH (HAE tipo 3).

Palabras Clave:

Angioedema Hereditario (HAE); World Allergy Organization (WAO); angioedema; Inhibidor C1 (C1-INH); bradiquinina; screening.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:619.
2. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH,

Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163:1229.

3. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161:714.
4. Bowen T, Brosz J, Brosz K, et al. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:20.
5. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus

- algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:24.
6. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67:147.
 7. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:801.
 8. Craig, Timothy, Emel Aygören Pürsün, Konrad Bork, Tom Bowen, Henrik Boysen, Henriette Farkas, Anete Grumach, Constance H. Katelaris, Richard Lockey, Hilary Longhurst, William Lumry, Markus Magerl, Immaculada Martinez-Saguer, Bruce Ritchie, Alexander Nast, Ruby Pawankar, Bruce Zuraw, and Marcus Maurer. "WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema." *World Allergy Organization Journal* 5.12 (2012): 182-99. Web.
 9. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:379.
 10. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am J Med* 2012; 125:937.e17.
 11. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:22.
 12. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:11.