

## INFORME DE CASO

# Angioedema adquirido. Informe de caso

Dr. Augusto Oyarzábal Guerra<sup>1</sup>, Dr. Osmany López Ruiz<sup>1</sup>, Dr. Luis Felipe Oyarzábal Guerra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo Rivero”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Policlínico “Manuel Piti Fajardo”, Santo Domingo, Villa Clara, Cuba

### RESUMEN

**Introducción:** el angioedema adquirido es una rara enfermedad. Se clasifica en hereditario y adquirido. Las causas son variadas, pueden ser secundarios a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos y otras neoplasias. Esta enfermedad ocurre por un mediador químico. La bradiginina explica todos los fenómenos que tienen lugar en un paciente con angioedema hereditario y adquirido. El tratamiento consta de fármacos modernos que se encuentran en desarrollo. **Presentación del caso:** la paciente ingresó con edema de cara, cuello y tronco y mostró refractariedad a la terapia convencional. Se empleó para su remisión plasma por carencias medicamentosas y se logró estabilidad clínica. **Conclusiones:** ante un paciente con angioedema resistente a la terapia convencional, sin urticaria asociada ni otros familiares en igual estado, hay que pensar en el angioedema adquirido.

**Palabras clave:** angioedema; bradiginina; tratamiento

### ABSTRACT

**Introduction:** acquired angioedema is a rare disease. It is classified as hereditary and acquired. The causes are varied, they can be secondary to autoimmune diseases, lymphoproliferative syndromes and other neoplasms. This disease occurs through a chemical mediator. Bradykinin explains all the phenomena that occur in a patient with hereditary and acquired angioedema. The treatment consists of modern drugs that are in development. **Case report:** the patient was admitted with face, neck and trunk edema and showed refractoriness to conventional therapy. Plasma due to drug deficiencies was used for its remission and clinical stability was achieved. **Conclusions:** in a patient with resistant conventional therapy angioedema, without associated urticaria nor other relatives in the same state, it must think about acquired angioedema.

**Key words:** angioedema; bradykinin; treatment

### INTRODUCCIÓN

El angioedema (AE) no es un motivo infrecuente de consulta en la práctica médica diaria cuando está producido por la histamina como mediador; otra modalidad, mediada por la bradiginina, si resulta rara y es la que motiva los cuadros de edema descritos en este caso.

La primera descripción de angioedema fue realizada en 1882 por Heinrich I. Quincke; posteriormente, en 1888, Osler definió su carácter hereditario. El angioedema adquirido (AEA) no se identificó hasta 1972.<sup>1</sup>

Esta rara o infrecuente enfermedad tiene una prevalencia estimada de un caso por cada 50 000 habitantes y, posiblemente, esté infradiagnosticada debido a la ausencia de estudios epidemiológicos significativos y al desconocimiento entre los profesionales. En España se estima una prevalencia de 1,09 casos por cada 100 000 habitantes.<sup>1</sup>

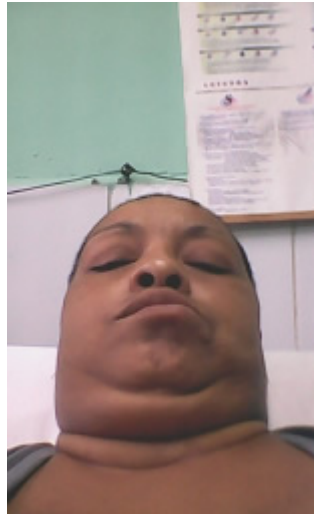
El AE es un edema subcutáneo y submucoso (o ambos) que se presenta de manera brusca y que desaparece sin secuelas después del episodio. Se obtiene por dos mecanismos fundamentales: la desgranulación del mastocito con la consiguiente liberación de la histamina y el mediado por la bradisinina, que explica el edema no asociado a urticaria y la refractariedad de los síntomas a la terapia esteroidea y antihistamínica.<sup>2</sup> El AEA es infrecuente, pero su aparición siempre tiene relación con otras afecciones. Muchas veces es la consecuencia de un trastorno autoinmune, como son la presencia de anticuerpos contra la proteína inhibidora de la fracción C1 del complemento (C1 inh) y las alteraciones linfoproliferativas en este orden de frecuencia (según estudios realizados en el Reino Unido): leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de la zona marginal, linfoma folicular y macroglobulinemia de Waldenström.<sup>3</sup>

El tratamiento de este trastorno consta de concentrado de C1 inh, C1 recombinante y antagonistas de los receptores constitutivos B<sub>2</sub> de la bradisinina (icatibant) para los episodios agudos. Como parte del tratamiento profiláctico a corto plazo se emplea el concentrado de C1 inh intravenoso lento a dosis de 500 a 1 500 unidades previo al procedimiento intervencionista y, para el tratamiento de fondo, antifibrinolíticos (ácido tranexámico o aminocaproico) y andrógenos, que solo se emplean en el tratamiento de mujeres con estos trastornos (danazol y clormadinona). Existen, en estos momentos en desarrollo, concentrados de C1 inh administrados por vía subcutánea, inhibidores orales o inyectables de la caliceína e inhibidores del factor de Hageman.<sup>2</sup>

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina, enfermera de profesión, de 43 años de edad, con antecedentes de marcapaso permanente por trastorno del ritmo cardíaco, asma bronquial desde la infancia y diabetes mellitus tipo 2; durante el cumplimiento de una misión internacionalista en Venezuela tuvo zika y dengue. Sus padres padecen diabetes mellitus y sus hijos asma.

Fue ingresada en el Hospital Militar Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, después de varias asistencias al Cuerpo de Guardia de esa institución por múltiples brotes de inflamación en los labios, la cara, el cuello, los párpados (figura 1), el abdomen y, en una ocasión, de la laringe, que requirió una traqueostomía de urgencia. Negó la presencia de urticaria y enrojecimiento en algún momento de su enfermedad. Las crisis tenían un carácter recurrente, con acortamiento de los períodos de tiempo entre uno y otro brote, y motivaron su ingreso en múltiples ocasiones.



**Figura 1.** Se observa la distribución en los labios, la cara, los párpados y el cuello

### **Hallazgos clínicos y de laboratorio**

Al examen físico no se apreciaron elementos de interés y solo se detectó la inflamación en los sitios afectados. Llamaron la atención la duración de los episodios inflamatorios, su severidad y su intensidad, y la refractariedad de los síntomas a la terapia esteroidea y antihistamínica por vía parenteral. Se interconsultó con el Especialista en Alergología para identificar alérgenos y, a pesar del estricto cumplimiento de la dieta indicada, la enferma tuvo nuevos episodios. Se indicaron complementarios que mostraron:

Hemoglobina: 8,9g/l

Leucograma:  $8,1 \times 10^9/l$

Polimorfonucleares: 69,9

Linfocitos: 20,5

Mid: 9,6%

Plaquetas:  $280 \times 10^9/l$

Eritrosedimentación: 6mm/h

Conteo absoluto de eosinófilos:  $0,3 \times 10^9/l$

Glicemia: 4,96mmol/l

Creatinina: 96micromol/l

Urea: 5,94mmol/l

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 32U/l

Transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 24U/l

Colesterol: 6,07mmol/l

Triacilglicéridos (TAG): 1,86mmol/l

Proteínas totales: 61g/l

Albúmina: 42g/l

Globulina: 19g/l

Ácido úrico: 367mmol/l

Tiempo de protrombina (TP): control 14 segundos, paciente 20 segundos

Tiempo de coagulación: 8xminuto y medio

Tiempo de sangramiento: 1xminuto

Grupo y factor: O<sup>+</sup>  
Endoscopia: normal  
Ultrasonido abdominal (US): normal  
Rayos x de tórax posteroanterior: normal  
Parcial de orina: normal.

### **Intervención terapéutica**

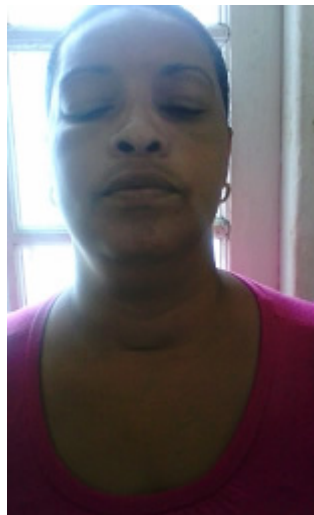
Después de múltiples intentos terapéuticos fallidos con antihistamínicos y esteroides sistémicos endovenosos se le suministró plasma fresco, lo que llevó al edema a la total resolutivez.

Se consideró la falta de proteína inhibidora de C1 la causa fundamental de este evento porque una vez que quedan descartadas otras causas por falta de elementos clínicos (las neoplasias, los fármacos y las enfermedades del tejido conectivo) es esta la que se considera. En Cuba no existe el concentrado de proteína inhibidora de C1 para la terapia y, como este péptido se encuentra en proporciones terapéuticas en el plasma, se decidió suministrarle tal solución (de forma endovenosa lenta durante cuatro horas) y se obtuvieron resultados satisfactorios.

### **Seguimiento y resultados**

Un mes después del egreso la paciente asiste a la Consulta de Inmunología, de la que es remitida a una especializada en la capital, la Ciudad de La Habana, en la que se le impone tratamiento con danazol y ácido tranexámico. Desde que se inició esta terapia se alteraron las cifras de glicemia, las que se consideraron secundarias al danazol como medicamento esteroideo. Este tratamiento prolongó más las crisis pero, a pesar de él, en varias ocasiones fue recibida en el Cuerpo de Guardia y se le suministró plasma fresco.

En la actualidad la paciente se encuentra mejor (aunque persiste el edema parpebral -figura 2-) y mantiene una vida normal, bajo medicación; en caso de crisis acude al cuerpo de guardia hospitalario más cercano para recibir el plasma endovenoso.



**Figura 2.** La enferma se encuentra mejor pero persiste el edema parpebral

## DISCUSIÓN

La paciente recibió múltiples ingresos por episodios de exacerbación. Durante todo su tratamiento se pensó en la posibilidad de un angioedema adquirido y secundario a una alteración del metabolismo de la bradicinina por la refractariedad a la terapia habitual, la ausencia de urticaria, la edad y la mejoría espectacular tras la administración de plasma como método correctivo del déficit de C1 inh. Como no había este antecedente en otros miembros de la familia se desechó la causa hereditaria y se valoró la adquirida. En la paciente no existían elementos clínicos para pensar en las causas tumorales y carecían de fundamentación las enfermedades del tejido conectivo.

Sin historia de consumir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y por tratarse de una mujer se pensó en la posibilidad de un AEA secundario a anticuerpos contra la esterasa de C1 inh.

El AE por déficit adquirido de C1 inh es una enfermedad infrecuente, se estima su prevalencia en la población entre 1:100 000 y 1:500 000.<sup>4</sup> Recientemente se ha descrito que el AEA representa un 6% de todos los casos de AE. La baja incidencia de esta enfermedad hace que su diagnóstico inicial y un tratamiento adecuado sean difíciles de establecer. Zingale y colaboradores presentaron una serie de 136 casos de AEA en la que encontraron enfermedad subyacente en el 85% de los casos; de todos el 35% fueron síndromes linfoproliferativos, el 32% padecía gammapatía monoclonal de significado incierto, se asociaron a enfermedades autoinmunes el 8% y a adenocarcinomas y a otros tumores malignos el 6%.<sup>3,5</sup>

Cuba no cuenta con los fármacos de primer nivel para el tratamiento de estos casos, como el icatibant, que tan buenos resultados ha demostrado en el control de los síntomas.

Un conjunto de investigadores de distintas nacionalidades realizaron un estudio con 30 casos de AE y demostraron la mayor eficacia del antagonista del receptor B<sub>2</sub> de bradicinina en el tratamiento del angioedema hereditario con respecto al adquirido.<sup>4</sup> En otro estudio quedó demostrado que mediante el empleo de este fármaco en la edad pediátrica se obtiene una reducción en la frecuencia de los ataques.<sup>6</sup>

Existe una forma rara de presentación de esta afección que consiste en dolor abdominal recurrente de días de duración e hipotensión que se acompaña de engrosamiento de las paredes intestinales con ascitis durante las exacerbaciones.<sup>7</sup> Es más frecuente en la forma familiar del edema que en la adquirida y constituye uno de los diagnósticos a tener en cuenta en caso de una laparotomía blanca en presencia de un abdomen agudo difuso. El Doctor Jorge Sánchez presentó un caso con AEA secundario a una leucemia linfoide crónica que desarrollaba dolor abdominal esporádico con tumefacción del yeyuno por tomografía.<sup>8</sup>

Ante un caso con AE sin urticaria que tenga un difícil control y muestre refractariedad a la terapia esteroidea y antihistamínica y mejoría con el empleo de plasma siempre hay que pensar en la bradicinina como mediador. En esta situación se estará en presencia de un AEA si no hay antecedentes familiares de

la enfermedad y tiene un debut después de la adultez.

Mucho queda por saber del AEA y sus futuras opciones de tratamiento en desarrollo, que tienen en Francia el sitio de perfeccionamiento. En Cuba, como país subdesarrollado, se buscan alternativas, como el empleo del plasma para el aporte del péptido C1 inh.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca Aizpuru EM, Rodríguez Ávila EE, Arias Miranda I, Nuño Mateo FJ. Angioedema hereditario y adquirido: características clínicas de ocho pacientes y revisión de la literatura. Rev Clin Española [Internet]. 2009 Aug [citado 8 Feb 2018];209(7):332-336. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001425650971817X>
2. Bouillet L. Angioedemas hereditarios y adquiridos. Dermatitis de los estados inflamatorios exceptuando los eccemas hereditarios y adquiridos. EMC-Dermatología [Internet]. 2016 Mar [citado 8 Feb 2018];50(1):1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289616763345?via%3Dihub>
3. Lara-Jiménez MA, Ruiz-Riverab L, Magro-Checac C. Angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor secundario a linfoma B esplénico de la zona marginal. Rev Clin Esp [Internet]. 2014 Dic [citado 8 Feb 2018];214(9):e107-e109. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256514002422?via%3Dihub>
4. Longhurst H, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. The Icatibant Outcome Survey: Observational data in patients with angioedema due to acquired C1 inhibitor (C1-inh) Deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2015 Feb [citado 8 Nov 2017];135(2):279. Disponible en: <https://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2814%2903631-8/fulltext>
5. Angioedema adquirido tipo 2 [Internet]. México: Federación Mexicana de Enfermedades Raras; 2014 [actualizado 2018; citado 8 feb 2018]. Disponible en: <http://www.femexer.org/2168/angioedema-adquirido-tipo-2/>
6. Soteres D, Jacobson K, Moldovan D, Christensen J, Van Leerberghe A, Wang Y, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of C1 inhibitor for prevention of angioedema attacks in children with hereditary angioedema (HAE). Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2016 Nov [citado 8 Nov 2017];117(5):47. Disponible en: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(16\)30724-4/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(16)30724-4/fulltext)
7. Angioedema mediado por bradisinina [Internet].Vienna: 9th European Conference on Rare Diseases and Orphan Products10-12 May 2018; 2017 [actualizado 7 Feb 2018; citado 8 Feb 2018]. Disponible en: [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/AngioedemaBradisinina\\_ES\\_es\\_EMG\\_ORPHA658.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/AngioedemaBradisinina_ES_es_EMG_ORPHA658.pdf)
8. Sanchez J, Mawar S, Taha H, Nanchal R. Recurrent abdominal pain and hypotension: a rare presentation of acquired angioedema. Chest [Internet]. 2014 Oct [citado 8 Nov 2017];146(4):311. Disponible en: <https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692%2816%2949569-3/fulltext>

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 20-3-2018

Aprobado: 14-11-2018

**Augusto Oyarzábal Guerra.** Hospital Militar Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Complejo Cultural "Abel Santamaría Cuadrado". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: (53)42206061 [augustoog@infomed.sld.cu](mailto:augustoog@infomed.sld.cu)