

# Edema angioneurótico hereditario en pediatría. Consideraciones a propósito de 3 casos

F. Álvarez Caro, J.J. Díaz Martín<sup>1</sup>, F. Álvarez Berciano<sup>2</sup>

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>1</sup>Servicio de Pediatría.

Hospital «San Agustín». Avilés. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias

## Resumen

El edema angioneurótico hereditario (EAH) es una enfermedad sistémica poco frecuente, autosómica dominante y caracterizada por ataques recurrentes de edema localizado del tejido subcutáneo de la piel o las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio alto.

Se origina por la ausencia o la deficiencia funcional del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), que en condiciones normales inhibe la actividad proteolítica de la primera fracción del complemento (C1). Ello origina la activación incontrolada de las cascadas del complemento, la coagulación, la fibrinólisis y las cininas, con la consiguiente producción de moléculas vasoactivas responsables de las crisis de angioedema.

Se presentan 3 casos de angioedema hereditario en pacientes pediátricos, de los que se revisan los aspectos clínicos y terapéuticos más relevantes de la entidad.

## Palabras clave

Angioedema hereditario, deficiencia de C1 esterasa inhibidor

## Introducción

El edema angioneurótico hereditario (EAH) fue descrito por primera vez por Robert Graves, en 1843. Su carácter hereditario fue señalado por Osler, en 1888, mientras que la identificación de su alteración bioquímica fue realizada por Donaldson y Evans en 1963<sup>1-3</sup>.

La prevalencia de la enfermedad es muy baja, entre 1/10.000 y 1/150.000 individuos según las series<sup>1-2</sup>; ello, unido a que más de la mitad de los pacientes afectados se mantienen asintomáticos hasta la segunda década de la vida, hace que la rareza de su presentación clínica en la infancia sea aún mayor.

El interés de nuestra publicación creemos que está justificado no sólo por la escasa frecuencia de presentación de la enfermedad en el niño, sino también por los problemas de diagnóstico diferencial que puede plantear cuando las crisis de dolor abdominal son la única manifestación clínica, como ocurre con alguna frecuencia en la infancia antes de que aparezcan posteriormente las tumefacciones cutáneas.

## Abstract

*Title:* Hereditary angioneurotic edema in pediatrics: report of three cases and related considerations

Hereditary angioedema is an uncommon autosomal dominant systemic disorder characterized by recurrent episodes of edema involving either the subcutaneous tissue of the skin or the mucous membranes of the gastrointestinal and upper respiratory tract.

It is caused by the absence or functional deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH), which normally inhibits the proteolytic activity of the first complement component (C1). This provokes the uncontrolled activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kinin systems, with production of vasoactive molecules that are responsible for episodes of angioedema.

The authors report three cases of hereditary angioedema in pediatric patients and review the main clinical and therapeutic aspects of the entity.

## Keywords

Hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 6 años de edad, que ingresa para el estudio de crisis recidivantes de dolor abdominal.

A los 3 años presentó un cuadro de edema facial tras un traumatismo, que se resolvió espontáneamente en 24 horas; desde entonces refiere abdominalgias recidivantes, a menudo de resolución espontánea, por las que precisó un ingreso hospitalario en varias ocasiones.

El padre presenta desde la adolescencia episodios recurrentes de dolor abdominal y tumefacciones localizadas, de aparición espontánea o ante mínimos traumas, que no fueron evaluados.

### Datos complementarios

La hematimetría, la bioquímica sérica, la radiografía simple de abdomen, la ecografía abdominal y la analítica urinaria fueron normales.

Las fracciones del complemento presentaron los siguientes parámetros: determinación de C2, 10,7 mg/dL (valores normales: 14-25); C3, 122 mg/dL (100-185); C4, 6 mg/dL (15-47); C1-INH, 5 mg/dL (22-34); actividad funcional de C1-INH normal; C1q, 16 mg/dL (10-25).

Evolutivamente, el niño ha presentado nuevos episodios de dolor abdominal que respondieron de forma favorable con ácido tranexámico por vía i.v. Dada la frecuencia de crisis de angioedema (menos de 1 vez por mes), no se ha instaurado por el momento tratamiento profiláctico.

### Caso 2

Niño de 8 años de edad, remitido por el servicio de medicina interna para una valoración, por haberse detectado en la madre y el abuelo materno un déficit de actividad funcional de C1-INH, manifestado por crisis de angioedema.

El niño ha presentado 3 episodios de tumefacción de una extremidad, con antecedente de traumatismo previo en una ocasión.

### Datos complementarios

Determinación de C2, 12 mg/dL (14-25); C3, 101 mg/dL (100-185); C4, 5 mg/dL (15-47); C1-INH, 60 mg/dL (22-34); actividad funcional de C1-INH disminuida; C1q, 14 mg/dL (10-25).

Evolutivamente, no ha presentado episodios de angioedema, por lo que no recibe tratamiento profiláctico, aunque precisó administración de concentrado purificado de C1-INH como profilaxis a corto plazo por intervenciones quirúrgicas programadas (extracciones y empastes dentarios).

### Caso 3

Niño de 3,5 años de edad, remitido por su pediatra con sospecha de alergia alimentaria por presentar episodios recurrentes de edema en diversas regiones corporales (extremidades, genitales, cara), sin aparición de elementos urticariales acompañantes (figura 1). Ha presentado más de 20 episodios de 1-2 días de duración, tratados con antihistamínicos y corticoides.

No presenta antecedentes familiares de angioedema.

### Datos complementarios

Pruebas cutáneas y determinación de IgE específica frente a panel completo de alimentos negativas.

Determinación de C2, 8,7 mg/dL (14-25); C3, 149 mg/dL (100-185); C4, 5 mg/dL (15-47); C1-INH, 85 mg/dL (22-34); actividad funcional de C1-INH disminuida; C1q, 18 mg/dL (10-25).

Evolutivamente, al presentar una elevada frecuencia de episodios de angioedema (más de 1 por mes y con ingresos hospitalarios frecuentes), fue tratado inicialmente con danazol (200 mg/día), con buena respuesta clínica y analítica (normalización del nivel de C4), pero con aparición de discreta macrogenitosomía, con cifras de testosterona basal normales y sin aceleración de la edad ósea. Por ello, se sustituyó el tratamiento androgénico por estanozolol, con buena respuesta y tolerancia, en dosis con una disminución progresiva hasta la supresión total. En la actualidad se mantiene asintomático.



Figura 1

TABLA 1	Características clínico-analíticas de los pacientes		
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Síntomas clínicos	Abdominalgias recurrentes	Tumefacción de las extremidades	Edemas diversos
C1-INH (mg/dL)	5	60	85
Actividad funcional de C1-INH	Normal	Disminuida	Disminuida
C2 (mg/dL)	10,7	12	8,7
C4 (mg/dL)	6	5	5
C1q (mg/dL)	16	14	18
Tipo de EAH	Tipo I	Tipo II	Tipo II
Tratamiento profiláctico	No	No	Danazol Estanozolol

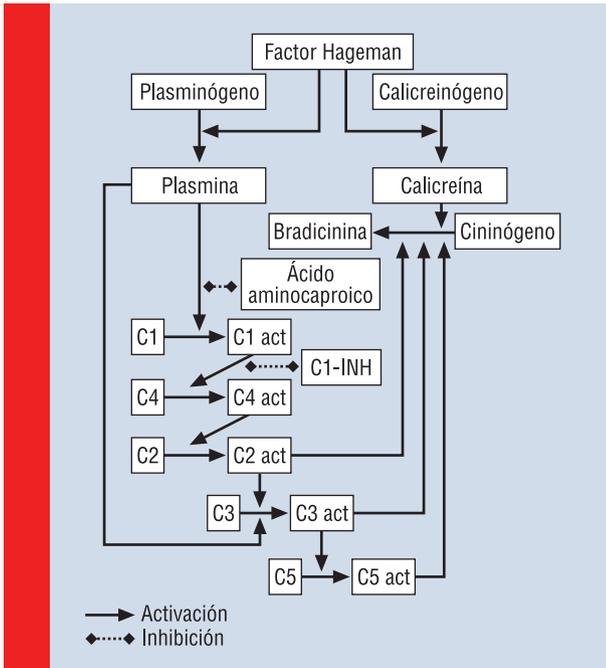
EAH: edema angioneurótico hereditario.

En la tabla 1 se muestran las características clínico-analíticas de los 3 pacientes.

## Discusión

El C1-INH es una globulina alfa-2 de síntesis hepática, cuya acción primordial es su unión irreversible con el sitio activo del C1s, que impide la actuación del C1 sobre sus sustratos naturales, C2 y C4, y previene la activación del sistema del complemento.

Su carencia o inactividad funcional determina la activación incontrolada de la vía clásica del sistema, lo que conlleva la liberación de mediadores vasoactivos, en especial bradicinina y C2-cinina. Así, cualquier situación que active el C1 (trauma-



**Figura 2.** Relación entre los sistemas de fibrinólisis, coagulación, complemento y cininas. act: activado

tismos, estrés o infecciones) provoca una rotura incontrolada de C4 y C2, con un consumo de éstos y la consiguiente disminución de los niveles séricos, en especial durante los ataques. Uno de los productos de escisión del C2 (C2b) no sólo favorece la producción de bradicina, sino que además se escinde por la plasmina para generar C2-cinina (figura 2).

El angioedema por déficit de C1-INH puede ser hereditario o adquirido. Este último, excepcional en el niño, suele ser secundario a una excesiva utilización o catabolismo del C1-INH en el contexto de procesos tumorales o a una neutralización por autoanticuerpos en el caso de enfermedades autoinmunitarias.

El angioedema hereditario se transmite con carácter autosómico dominante y es secundario a una síntesis deficiente o anómala de C1-INH, lo que permite distinguir dos formas clínicas<sup>2,4</sup>:

- Tipo I (85%). Se caracteriza por una producción deficiente de C1-INH funcionalmente normal. En esta forma, los valores antigénicos de C1-INH varían entre rangos indetectables y menos del 30% de los niveles normales.
- Tipo II (15%). Se caracteriza por una producción de cantidades normales de proteína, pero presenta una actividad funcional disminuida.

El gen que codifica la síntesis del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 (*locus* 11q12-q13)<sup>4,5</sup>; se han descrito cerca de 100 mutaciones distintas, la mayoría pequeñas inserciones o deleciones en pacientes no relacionados familiarmente<sup>5-8</sup>.

Recientemente, se ha descrito una tercera forma de angioedema recurrente, caracterizada por niveles séricos normales de C1-INH y una actividad funcional igualmente normal<sup>9</sup>. En

esta forma, a diferencia de los tipos anteriores, los niveles de C4 no están descendidos. Dada la ausencia de varones afectados, el tipo de herencia más probable es dominante ligada al cromosoma X, pero se desconoce cuál es el defecto subyacente.

Desde el punto de vista clínico, el EAH se caracteriza por episodios recurrentes de edema circunscrito no doloroso, no pruriginoso y no eritematoso, es decir, episodios de angioedema sin urticaria acompañante que afectan a un único órgano a la vez. Las localizaciones más frecuentes son el tejido subcutáneo de la piel y las mucosas gastrointestinal y respiratoria. Los cuadros tienen una duración de 2-5 días y pueden producirse espontáneamente o desencadenarse por mínimos traumas, estrés, infecciones o cirugía.

Los síntomas varían notablemente: desde pacientes sin ninguna manifestación clínica hasta formas graves con riesgo vital por una afectación laríngea.

La única manifestación pueden ser las crisis de dolor abdominal con náuseas y vómitos por edema de la pared intestinal, lo que plantea dificultades diagnósticas con otros cuadros de abdomen agudo<sup>10,11</sup>. Con todo, el principal problema es la posibilidad de un edema laríngeo durante los ataques (hasta en el 20-30% de los casos), con el consiguiente riesgo vital<sup>2,12</sup>.

El diagnóstico se confirma determinando los niveles séricos y la actividad funcional de C1-INH, y debe sospecharse ante todo paciente con antecedentes familiares e historia de episodios recurrentes de angioedema sin urticaria o con cuadros recurrentes de dolor abdominal con bajos niveles de C2 y C4. Estas dos fracciones están reducidas por un consumo incontrolado, en especial durante los ataques de angioedema. La enfermedad puede descartarse si durante los ataques el nivel de C4 es normal<sup>2,12-14</sup>.

La determinación de los niveles séricos y de la actividad funcional del C1-INH permite la confirmación diagnóstica.

La cuantificación del C1q es útil para diferenciar las formas hereditarias de las adquiridas, y está reducido en estas últimas por una degradación inducida por complejos antígeno-anticuerpo<sup>2,15</sup>.

El tratamiento incluye el manejo terapéutico de la crisis aguda y el preventivo para evitar la aparición de nuevas crisis.

El tratamiento de la crisis aguda está indicado ante una afectación de la vía respiratoria superior, un dolor abdominal intenso o la presencia de síntomas graves en otras localizaciones. Dada la ausencia de respuesta a los antihistamínicos, la epinefrina o los corticoides, el tratamiento de elección es la administración de concentrado de C1-INH humano purificado en dosis de 500-1.000 UI por vía i.v. (1-2 viales de Berinert®); la concentración del producto es 60 veces mayor que en el plasma normal, por lo que su administración eleva rápidamente los niveles de C1-INH, C4 y C2, con una rápida remisión de la sintomatología<sup>16</sup>. Su efecto terapéutico se inicia a los 30 minutos de su administración y la duración es de 3-5 días<sup>16-19</sup>.

Si no se dispone de este concentrado, se pueden emplear 2 U de plasma fresco congelado como alternativa para aumentar los niveles séricos del C1-INH; no obstante, se necesitan

grandes cantidades de plasma para elevar el nivel por encima de 7 mg/dL, cifra por debajo de la cual se desencadenan las crisis; además, esta opción también aporta el sustrato de esta enzima, por lo que es menos eficaz<sup>18</sup>.

Los antifibrinolíticos son otra de las alternativas terapéuticas propuestas. El ácido tranexámico (15-20 mg/kg/8 h i.v.) y el ácido épsilon-aminocaproico (50-100 mg/kg/6 h) han demostrado su utilidad en el tratamiento de las crisis de angioedema, en especial en las formas adquiridas<sup>2,16,20,21</sup>.

En caso de afectación de la vía respiratoria superior, es necesario efectuar un seguimiento en la unidad de cuidados intensivos, ya que puede requerirse intubación o traqueotomía<sup>21</sup>.

Las indicaciones del tratamiento profiláctico serían la existencia de episodios frecuentes (más de una crisis por mes), la afectación de la vía respiratoria superior o un dolor abdominal grave<sup>19</sup>.

Los mejores resultados se consiguen con la administración de andrógenos con débil efecto anabólico que estimulen la síntesis hepática de C1-INH<sup>12,20,22</sup>, como danazol (200-400 mg/día v.o. repartidos en 2 tomas) o estanozolol (2-3 mg/día v.o. en 2 tomas). Con ello, aunque no se logra normalizar los niveles séricos de C1-INH, las crisis no aparecen cuando se alcanzan cifras superiores al 30% del valor normal. El mejor indicador para controlar la eficacia del tratamiento es el valor de C4, cuyo aumento indica la existencia de niveles más adecuados de C1-INH funcionalmente activo.

Los efectos colaterales virilizantes son menos intensos con estanozolol, por lo que se prefiere para su uso en niños<sup>19</sup>. Para limitar sus efectos secundarios deberá emplearse la dosis mínima eficaz y, si es posible, a días alternos.

Los antifibrinolíticos, por su acción inhibitoria de la plasmína, también se emplean en la profilaxis de los ataques. Su eficacia es inferior a la de los andrógenos y tampoco están exentos de efectos secundarios, sobre todo por el riesgo de trombosis vasculares<sup>18,19</sup>. El ácido tranexámico (10-15 mg/kg/día v.o) y el ácido épsilon-aminocaproico (200-400 mg/kg/día v.o) serían alternativas que tener en cuenta en los niños con indicación de tratamiento profiláctico que presentaran efectos secundarios con la terapia androgénica.

El concentrado purificado de C1-INH, en las dosis terapéuticas por vía i.v., está igualmente indicado en la profilaxis a corto plazo de procedimientos quirúrgicos, en especial de manipulaciones dentarias u orofaríngeas, que pudieran actuar como desencadenantes<sup>1,2,13</sup>.

La decisión de instaurar un tratamiento profiláctico deberá ser individualizada. De nuestros tres pacientes, tan sólo uno fue sometido durante un corto periodo a una terapia androgénica, con buena respuesta.

Por tanto, la dificultad de indicación de la profilaxis para el control del EAH está determinada por la contraposición del riesgo/beneficio de un tratamiento profiláctico frente a la frecuencia y/o gravedad de los síntomas. Para cada paciente se debe proponer un esquema propio y controlar los posibles efectos adversos. ■

## Bibliografía

1. Visentin E, Yang VH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusion in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 475-461.
2. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1996; 25: 1.666-1.667.
3. Davis AE. C1 inhibitor gene and hereditary angioedema. En: Volnakis JE, Frank MM, eds. *The human complement system in health and disease.* Nueva York: Marcel Dekker, 1998; 455-480.
4. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol.* 2001; 98: 157-163.
5. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 1.147-1.154.
6. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1 inhibitor gene expression in patients with hereditary angioedema: quantitative evaluation by means of real time RT-PCR. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 638-644.
7. Freiberger T, Koralova L, Mejstrik P, Vyskocilova M, Kulinec P, Litzman J. Five novel mutations in the C1 inhibitor gene (C1 INH) leading to a premature stop codon in patients with type I hereditary angioedema. *Hum Mutat.* 2002; 19: 461-464.
8. Kang HR, Yim EY, Oh SY, Chang YS, Kim YK, Cho SH, et al. Normal C1 inhibitor mRNA expression level in type I hereditary angioedema patients: newly found C1 inhibitor gene mutations. *Allergy.* 2006; 61: 260-264.
9. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000; 356: 213.
10. Nzeako CU, Frigas E, Termaine WJ. Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34: 54-61.
11. Blanco A, Sedano ME, Carrascal MI, Sanchis ME. Angioedema hereditario de presentación exclusiva abdominal: ¿actitud terapéutica a seguir? *An Pediatr.* 2004; 61: 346-347.
12. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine.* 1992; 71: 206.
13. Nzeako CU, Frigas E, Termaine WJ. Hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2.417-2.429.
14. Liszewski BA, Atkinson JP. Inherited and acquired disorders of the complement system. *Up to Date* 2004; 12(3). Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
15. D'Incan M, Tridon A, Ponard D, Dumestre-Pérard C, Boudec MC, Bétail G, et al. Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency: is the distinction between type I and type II still relevant? *Dermatology.* 1999; 199: 227-230.
16. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy.* 1980; 44: 229-231.
17. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-INH concentrate. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1.630-1.634.
18. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol.* 2001; 38: 161-173.
19. Nzeako CU, Frigas E, Termaine WJ. Hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2.417-2.429.
20. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Spath P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med.* 1993; 95: 169-175.
21. Heymann WR. Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 611-615.
22. Shefer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80: 855-860.