

## Metodología de creación del registro cubano de pacientes con angioedema hereditario

Ustariz-García CR, Chang-Monteagudo A, Macías-Abraham C, Merlin-Linares JC, de la Guardia-Peña O, Leyva A, Costales-Elizalde D, Sanchez-Segura M, Pino-Blanco D, Adams-Villalon Y, Marzan-Suarez V, Villaescusa-Blanco R, García-García MA, Urrutia Y, Fonseca-Polanco C, Borrell G, Graña-Ayllon G.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

Email: [catalino@infomed.sld.cu](mailto:catalino@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El angioedema hereditario (AEH), es una enfermedad genética hereditaria con herencia autosómica dominante, poco frecuente, que se presenta en ambos sexos con igual frecuencia, y no existen diferencias en el color de la piel. Hay un caso por cada 10 000 a 50 000 habitantes. Nos propusimos como objetivo crear el Registro cubano de AEH, introducir y validar las técnicas de laboratorio que permitan el diagnóstico de certeza, su clasificación y tratamiento. A los pacientes con diagnóstico clínico de AEH se les realizarán los siguientes complementarios: hemograma, eritrosedimentación, C2, C4, cuantificación y actividad funcional del C1-inhibidor, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Virus Hepatitis B y C, factor XII de la coagulación (Hageman), tiempo de protombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina(TPT), Química sanguínea, protein fosfato kinasa (CK), Alfa feto proteína y virus HTLV-1. La implementación de un registro cubano de angioedema hereditario permitirá el diagnóstico de certeza de AEH a todos los pacientes con diagnóstico clínico, incorporará a los médicos especialistas de Inmunología de todas las provincias del país y normalizará los criterios de diagnóstico y tratamiento así como permitirá la adopción de políticas nacionales de tratamiento.

**Palabras clave:** angioedema, edema angioneurótico, c1-inhibidor, sistema del complemento.

## **INTRODUCCIÓN**

El angioedema hereditario (AEH), es una enfermedad genética hereditaria con herencia autosómica dominante, poco frecuente, que se presenta en ambos sexos con igual frecuencia, y no existen diferencias en el color de la piel. Se caracteriza por presentar edemas en piel y en la mucosa de diferentes órganos, fundamentalmente el tubo digestivo y el aparato respiratorio. Las manifestaciones clínicas pueden ser ligeras o graves, en dependencia de su intensidad y localización. Las formas más graves son el edema de la glotis, y del tubo digestivo que puede producir deshidratación intensa y dolor abdominal que puede confundirse con un abdomen agudo e intervención quirúrgica innecesaria. Hay un caso por cada 10 000 a 50 000 habitantes. Para su diagnóstico es necesario hacer un interrogatorio minucioso y exámenes complementarios del sistema complemento. Se han descrito dos formas clásicas denominadas AEH tipo I y tipo II, el tipo I es el más frecuente. Recientemente se ha descrito el tipo III que se presenta solo en mujeres, sin alteración cuantitativa o cualitativa de C1-inhibidor (C1-inh) y se asocia con el consumo de medicamentos o anticonceptivos orales que contienen estrógenos. El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de andrógenos atenuados o de los antifibrinolíticos, así como evitando los factores de riesgos en caso de que se conozcan. En los casos de presentar cuadros agudos se puede utilizar el plasma fresco congelado y un concentrado purificado de C1- inhibidor (Berinert-500) de uso endovenosa y de respuesta rápida; aunque sin ser muy efectiva se puede usar la epinefrina subcutánea. Los esteroides y los antihistamínicos no tienen ninguna efectividad al ser usado en estos pacientes.

## **OBJETIVO**

Crear el Registro cubano de AEH, introducir y validar las técnicas de laboratorio que permitan el diagnóstico de certeza, su clasificación y tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se creará un registro nacional de pacientes con diagnóstico clínico de AEH a los que se les realizarán los siguientes complementarios: hemograma, eritrosedimentación, C2, C4, cuantificación y actividad funcional del C1-inhibidor, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Virus Hepatitis B y C, factor XII (Hageman) de la coagulación, tiempo de protombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), Química sanguínea, protein fosfato kinasa (CK), Alfa feto proteína y virus HTLV-1.

## RESULTADOS

El término angioedema se utiliza para designar la presencia de edema en la dermis, el tejido celular subcutáneo o la submucosa, debido a un incremento transitorio de la permeabilidad endotelial en los capilares profundos y de las capas submucosas. Las causas que inducen la presencia de estas manifestaciones se deben con mayor frecuencia a una respuesta del organismo a alérgenos que pueden ser exógenos o ambientales. En un menor número de casos existe una alteración hereditaria en algunas proteínas del sistema complemento que conducen a la presentación del angioedema que se conoce como AEH o edema angioneurotico familiar (EAF).

Según sus antecedentes hereditarios el Angioedema puede clasificarse en:

Angioedema familiar:

I. Angioedema hereditario:

- a) Tipo I
- b) Tipo II
- c) Tipo III

II. Angioedema adquirido:

- 1. Causas alérgicas.
- 2. Sustancias liberadoras de histamina.

3. Estimulación física.
4. Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA).
5. Enfermedades por inmunocomplejos.
6. Déficit adquirido de C1-inhibidor.

Tipo I: Enfermedades proliferativas u otras enfermedades sistémicas.

Tipo II: Anticuerpos anti C-1 inhibidor:

- a) Angioedema episódico con hipereosinofilia.
- b) Déficit de carboxipeptidasa-N.
- c) Déficit del inactivador de C3b.
- d) Angioedema idiopático.

El paciente clasificado para el estudio de AEH, utilizara el siguiente algoritmo diagnóstico:

#### I.-Cuantificación de C2, C4 y C1-inhibidor

##### A. Todos los valores bajos.

###### 1. Diagnóstico de AEH tipo I

###### 2. Se sospecha AEA, se realiza cuantificación de C1q.

a. C1 q valor normal: AEH tipo I

b. C1 q valor bajo: altamente compatible con AEA (diagnóstico de AEA en 75 % de los casos).

##### B.- C4 normal o bajo y C1-inh normal.

###### 1. Descartar AEH tipo II

a. Hacer actividad funcional de Ci- inh y C1q.



C1- inh funcional disminuida y C1 q normal: diagnóstico de AEH tipo II.

C1- inh funcional disminuido y C1 q baja: diagnóstico de AEA (75 % de los pacientes con AEA)

C.- Valores normales de C1-inh, C2, C4, y función normal del C1-inh no descarta AEH tipo III, o angioedema por consumo de medicamentos IECA.

Ante una sospecha de AEH es necesario realizar cuantificación en el suero de las proteínas del sistema complemento C4 y C1-inhibidor, si los niveles de ambos son bajos y no se sospecha AEA, el diagnóstico es compatible con AEH tipo I. Si el AEA es posible se requiere la cuantificación en el suero de C1 q, si los niveles son bajos el diagnóstico de AEH es altamente posible ya que el C1q está disminuido en el 75 % de los pacientes con HEA pero es normal en el AEH. Si el C 4 es normal o bajo y el C1-inh tiene niveles normales, pero existe la sospecha clínica, el AEH no es descartado, es necesario hacer estudios funcionales del C1-inh. Si la actividad funcional de C1-inh es baja con cuantificación de C1-inh normal o elevada y C1q normal, es compatible con AEH tipo II.

De acuerdo a los tratamientos recibidos por estos pacientes durante largos periodos de tiempo será necesario seguimiento médico desde el punto de vista clínico y de laboratorio.

## CONCLUSIONES

La implementación de un registro cubano de AEH permitirá el diagnóstico de certeza de AEH a todos los pacientes con diagnóstico clínico, incorporará a los médicos especialistas de Inmunología de todas las provincias del país y normalizará los criterios de diagnóstico y tratamiento así como permitirá la adopción de políticas nacionales de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angioedema. Clin Exp Immunol. 2009; 155 (3): 367-77.

2. Kreuz W, Martinez - Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009; 49: 187-95.
3. Zuraw B. HAE therapies: past, present and future. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 23.
4. Angiodema. <http://www.merck.com/mmpe/sec13/chl65/chl65bhtml>
5. Iglesias Diez L, Guerra Tapia A; Ortiz Romero PL, Tratado de Dermatología. 2a Ed. Madrid:Mc Graw-Hill Interamericana de España. S.A.M; 2004.

