



ANGIOEDEMA:
en la variedad está el gusto



LUZ MARINA CASTELLANOS RUIZ
R3 ALERGOLOGÍA
HGUA

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 45 años que acude a CCEE de Alergología el 10/01/17 por episodios de **angioedema facial**, remitido por el servicio de Urgencias del HGUA.

- 1º hace 4 años, en domicilio, mientras hacía trabajos de carpintería. Infección respiratoria.
- 2º en Julio de 2016, en contexto de infección respiratoria y conjuntivitis. Había tomado Azitromicina VO y administrado Ciprofloxacino en colirio, **ninguno usado anteriormente**.
- Desde hace 4 años también, episodios de dolor abdominal de horas de evolución con cortejo vegetativo, no relacionados con la ingesta.

Refiere corizas exudativas a diario y en contacto con gatos, desde hace más de 10 años.

AP/

- No RAMc. Trombocitopenia por AAS (diagnosticado en 2002).
- No enfermedades médicas de interés. Niega tratamiento habitual.
- **ANTECEDENTES ALERGOLÓGICOS:** Informático. Vive en Alicante, en piso, sin alfombras ni moquetas, sin manchas de humedad, sin animales. No alergias alimentarias. No antecedentes de angioedema en la familia.

CASO CLÍNICO

PC/

- Prick test: Gato 8 mm; DP (Dermatophagoides pteronyssi) 14 mm; DF (Dermatophagoides farinae) 11 mm; Gramíneas 7 mm. Histamina 7 mm.

JC/

- Angioedema facial a estudio.
- Dolor abdominal inespecífico.
- Rinitis alérgica con sensibilización ácaros, gato y gramíneas.

Plan/

- Tratamiento con antihistamínicos si precisa, según síntomas nasales.
- Se solicita analítica de sangre, con complemento.

CASO CLÍNICO

Revisión el 06/03/17: No nuevos episodios.

PC/ Resultado de análisis de sangre:

- IgE total: **335 UI/mL**
- IgE específica a ácaros:
 - DP **23 KU/L**; DF **30 KU/L**
- Eosinófilos **8,9% (0,77 10e9/L)**
- Inmunoquímica:
 - C3 112 mg/dL (N 75.0 - 140.0)
 - **C4 < 1,7 mg/dL** (N 10.0 - 34.0)
 - **C1 esterasa inhibidor cuantitativo**
4,1 mg/dL (N 18.0 - 34.0)
 - **C1q 1,8 mg/dL** (N 15.0 - 30.0)
 - **Complemento hemolítico total**
(CH50) < 5 Uds CAE (N 80.0 - 160.0)

Hospital General
Universitari d'Alacant

JC/ Angioedema adquirido
con déficit de C1-INH (AEA-
C1-INH)

Hospital General
Plan/
Universitari d'Alacant

- Antihistamínicos si precisa
por rinitis
- **Danazol 200 mg/día**
- **IC urgente a Hematología.**

Hospital General
Universitari d'Alacant

CASO CLÍNICO

Revisión el 26/06/17: No nuevos episodios.

PC/

- **IC hematología: Gammapatía monoclonal de significado incierto.**

JC/ ANGIOEDEMA ADQUIRIDO CON DÉFICIT DE C1-INH SECUNDARIO A GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

Plan/

- Continuar con Danazol 200 mg/día.
- Revisión en 6 meses con analítica y ecografía abdominal para control de la medicación prescrita.

CASO CLÍNICO: BIBLIOGRAFÍA

The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity.

[Wu MA](#), [Castelli R](#).

Abstract

Bradykinin, a potent vasoactive peptide, released from high molecular weight kininogen when it is cleaved by plasma kallikrein (a serine protease controlled by C1-INH), is the mediator of symptoms. **In total 46% of AAE patients carry an underlying hematological disorder including monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) or B cell malignancies.**

Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship.

[Castelli R](#)¹, [Zanichelli A](#), [Cicardi M](#), [Cugno M](#).

Author information

Abstract

Angioedema due to the acquired deficiency of C1-inhibitor is a rare disease known as acquired angioedema (AAE), which was first described in a patient with high-grade lymphoma and is frequently associated with lymphoproliferative diseases, **including expansion of B cell clones producing anti-C1-INH autoantibodies, monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) and non-Hodgkin lymphoma (NHL).**

Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency.

[Castelli R](#), [Deliliers DL](#), [Zingale LC](#), [Pogliani EM](#), [Cicardi M](#).

Abstract

We report 32 patients with acquired C1 inhibitor deficiency: **23 have anti C1-inhibitor autoantibodies; 13 have monoclonal gammopathies of unknown significance and 9 have non-Hodgkin's lymphoma.** Our series suggest that different forms of B cell disorders coexist and/or evolve into each other in acquired angioedema.

ANGIOEDEMA

CONCEPTO

- Inflamación localizada y autolimitada de los tejidos subcutáneos y/o submucosos
- Localizada en la dermis profunda, pueden afectar al tejido subcutáneo
- Aumento transitorio de la permeabilidad vascular secundaria a la liberación de mediadores vasoactivos como **histamina** o **bradicinina**
- Puede asociarse a urticaria (lesiones que afectan a la dermis superior)
- Puede ser doloroso (tirantez)



ANGIOEDEMA

CLASIFICACIÓN

- **POR ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS (HISTAMINA)**

- Alérgico: alimentos, fármacos, látex, veneno de himenópteros
- No alérgico
 - Liberación directa de mediadores mastocitarios (opiáceos, relajantes musculares, contrastes radiológicos)
 - Alteración del metabolismo de ácido araquidónico: AINEs
 - Causa inmunológica no IgE mediado: idiopático



- **POR GENERACIÓN DE BRADICININA**



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

ANGIOEDEMA MEDIADO POR BRADICININA



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

ANGIOEDEMA MEDIADO POR BK

CLASIFICACIÓN

ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)

- Con déficit de C1-INH (AEH-C1-INH)
 - Tipo I (cuantitativo): 85%
 - 25% mutaciones de novo
 - Tipo II (cualitativo): 15%
- Con C1- INH normal (AEH-nC1-INH):
 - Con mutación en el gen F12 (AEH-FXII)
 - Sin mutación en el gen F12 (AEH-d)

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO (AEA)

- Con déficit de C1-INH (AEA-C1-INH): procesos linfoproliferativos, neoplasias, enfermedad infecciosa o autoinmune
- **Relacionado con IECA (AEA-IECA)**
- Relacionado con otros fármacos (ARA II, gliptinas, etc)
- Idiopático no histaminérgico

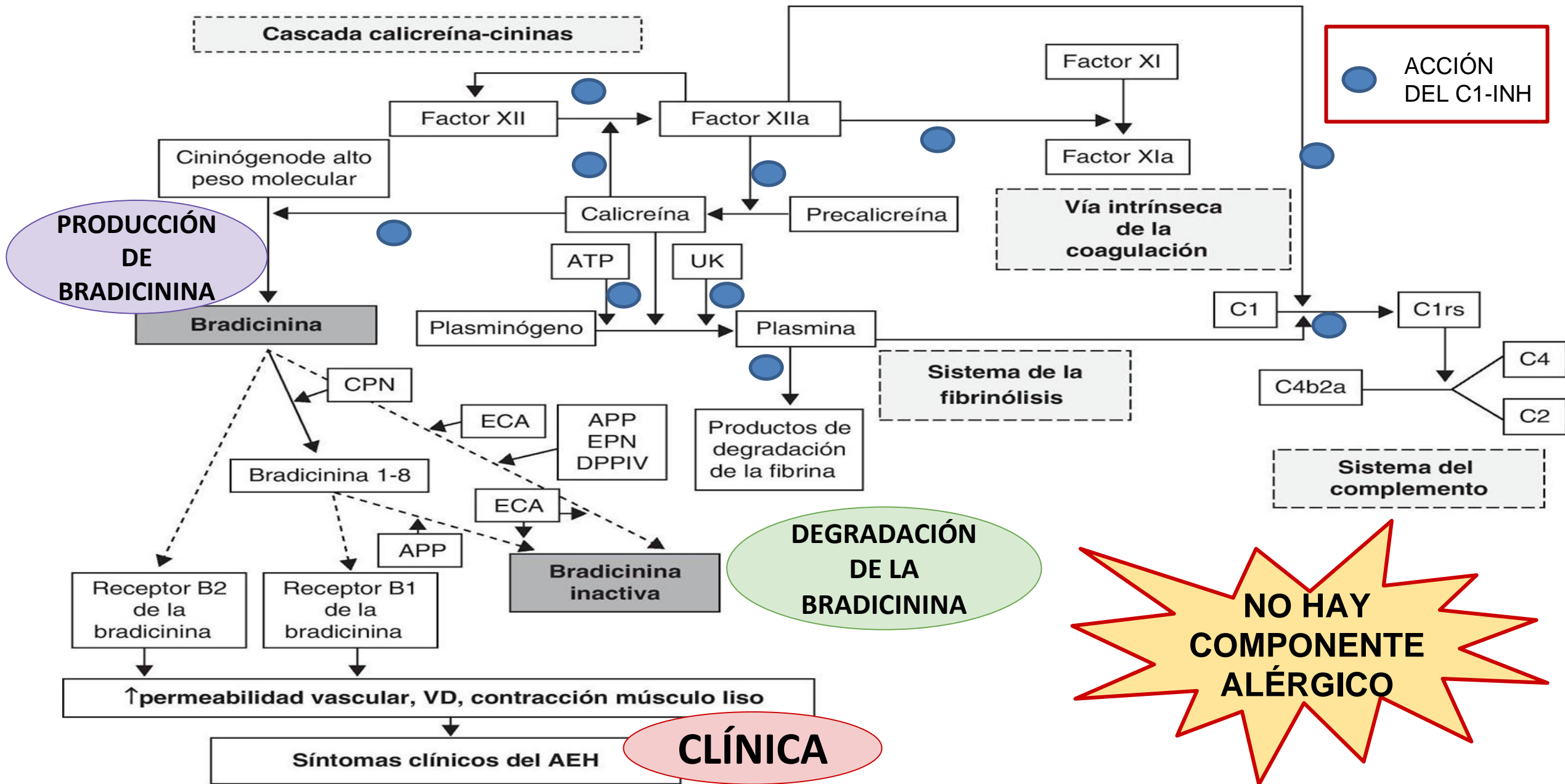
C1-INH

- Es una glicoproteína de 478 aminoácidos
- Masa molecular es de 105 kD
- Forma parte de las serpinas, familia de los inhibidores de las proteasas séricas
- Se sintetiza en el hepatocito
- Regula:
 - **Actividad del complemento**
 - Vía intrínseca de la coagulación
 - Sistema de contacto (o sistema de generación de cininas)
 - Sistema de la fibrinólisis

SISTEMA DE COMPLEMENTO

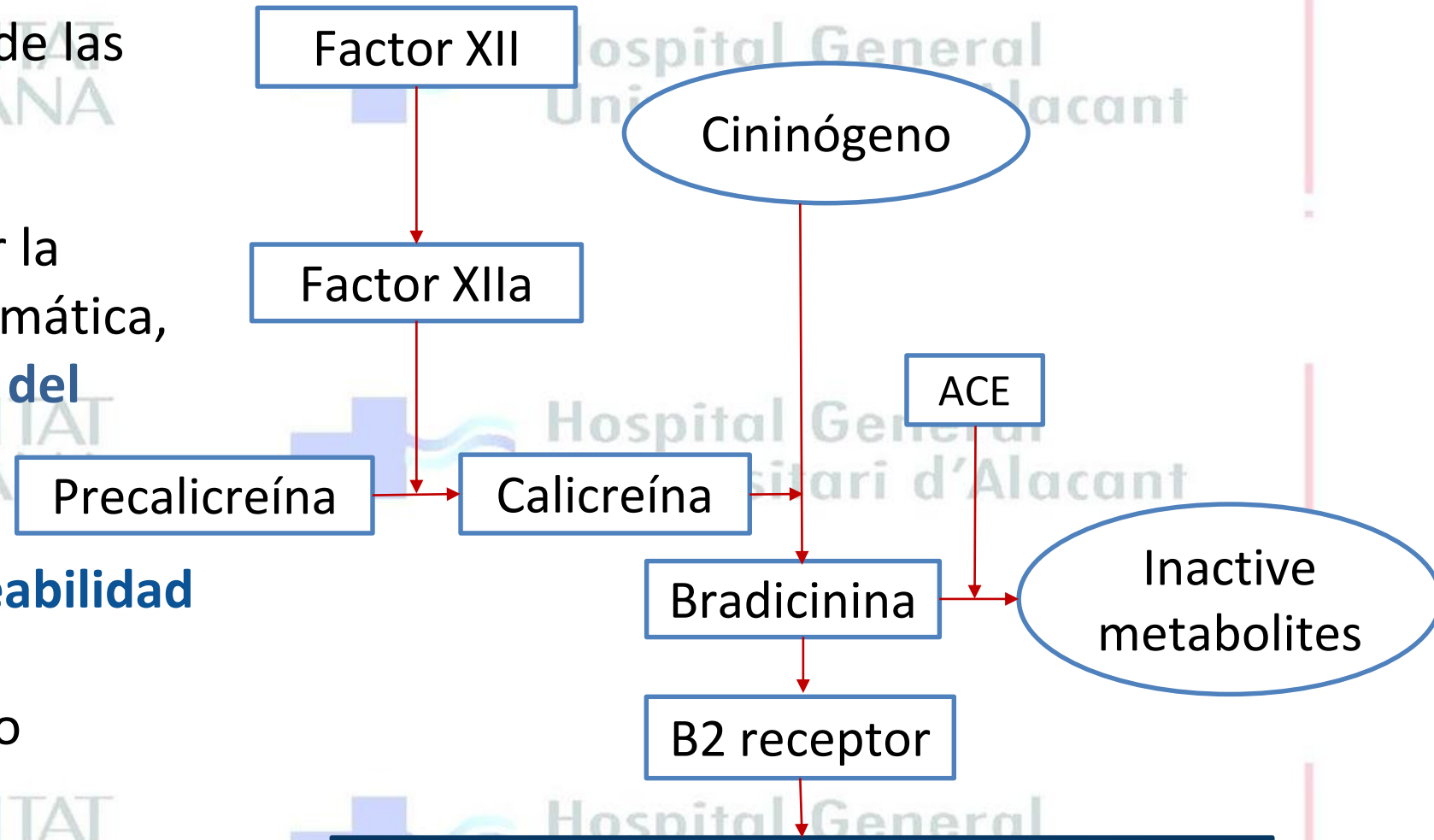
- Componente fundamental de la respuesta inmunitaria
- Conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas:
 - Potenciar la respuesta inflamatoria
 - Facilitar la fagocitosis
 - Dirigir la lisis de las células, incluyendo la apoptosis
- Está regulado por el **C1-INH**

FISIOPATOLOGÍA



¿QUÉ ES LA BRADICININA (BK)?

- Nonapéptido de la familia de las cininas.
- Escisión del cininógeno por la acción de la Calicreína plasmática, resultante de la **activación del sistema del complemento**
- Está implicada en la **permeabilidad tisular** tras la unión a sus receptores B2 del endotelio vascular



AE MEDIADO POR BRADICININA

ACCIÓN DE LA BK

Dos receptores diferentes:

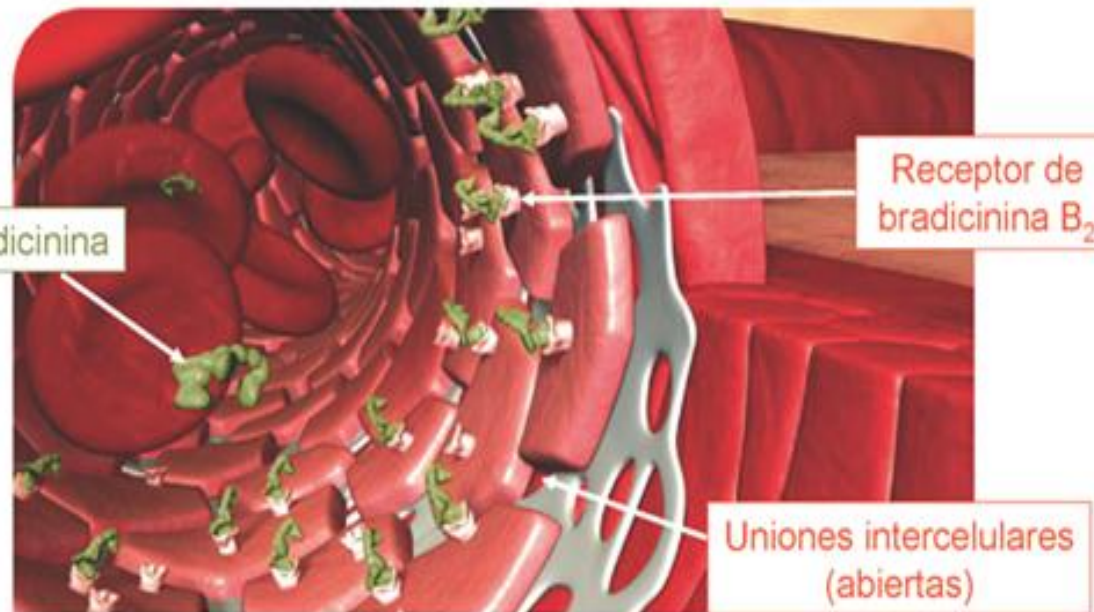
El receptor clásico, receptor B_2 :

- Se expresa de forma constitutiva en casi todos los tejidos normales
- Liga selectivamente bradicinina y calidina
- Media la mayor parte de los efectos en ausencia de inflamación

El receptor B_1 :

- Se expresa sólo como resultado de la lesión de los tejidos.
- Están en el músculo liso de vasos
- Son regulados en forma aditiva por la inflamación

Hospital General
Universitari d'Alacant



Las concentraciones elevadas de bradicinina causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular al unirse la bradicinina a sus receptores B_2 , lo que da lugar a la formación del edema

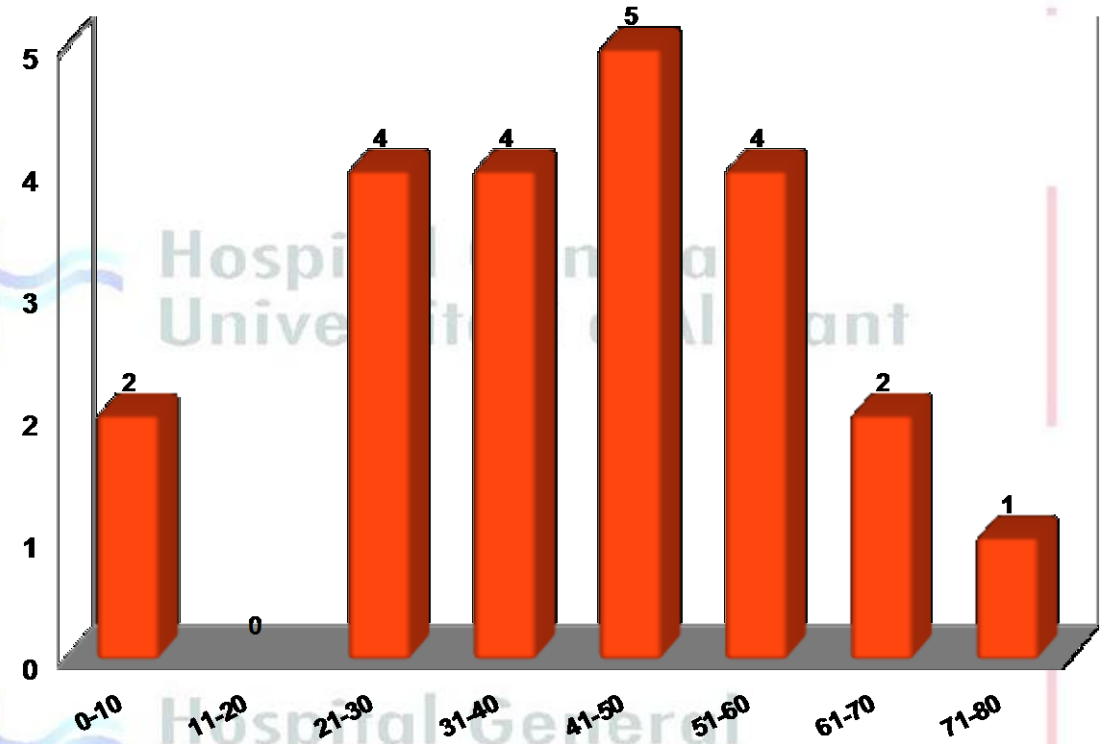
Universitari d'Alacant

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

AEH-C1-INH

- Afecta 1:10,000-1:50,000 personas
- No diferencias entre razas y sexo (en mujeres más frecuentes las crisis y gravedad)
- España: prevalencia mínima 1,09/100.000 habitantes
- 15-30% mortalidad
- Enfermedad monogénica, SERPING (cromosoma 11)
- Herencia AD
 - Tipo I (85%): disminución de la síntesis de C1-INH
 - Tipo II (15%): C1-INH no funcional

Angioedema Hereditario en Alicante: Distribución según grupo de Edad



Secciones de Alergia: H.G.U. de Alicante,
La Vila Joiosa y Elda

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

AEH-nC1-INH

- Prevalencia muy baja (menos de 300 casos publicados)
- Herencia AD
- 30% mutación del gen F12 que codifica el factor XII de la coagulación (cromosoma 5) (5q.53.3)
- En la gran mayoría no se han identificado causa genética (asociación con estrógenos)

AEA-C1-INH

- Mucho menos frecuente (200 casos publicados)

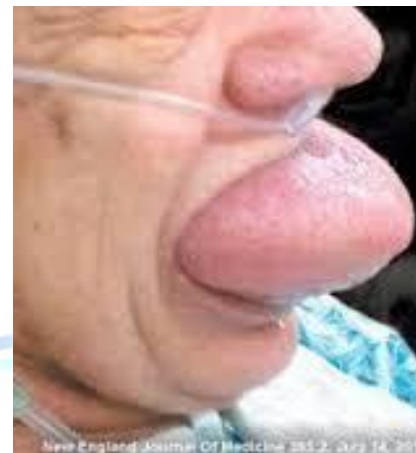
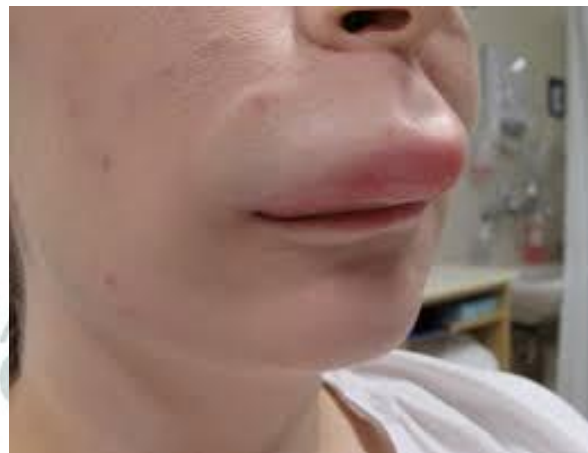
AEA-IECA

- **Se estima que es el más frecuente debido al uso de IECAS en patologías prevalentes**
- Factores de riesgo: mujer, fumador, mayor de 65 años y raza negra (polimorfismos del gen APP)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

PRESENTACIÓN DE ATAQUES RECIDIVANTES DE ANGIOEDEMA EN DIFERENTES LOCALIZACIONES

- **Cutáneo** (extremidades, cara, genitales, tronco y nalgas)
 - Es el más frecuente
 - Más frecuente en extremidades y región facial
 - **NO ASOCIADO A URTICARIA**



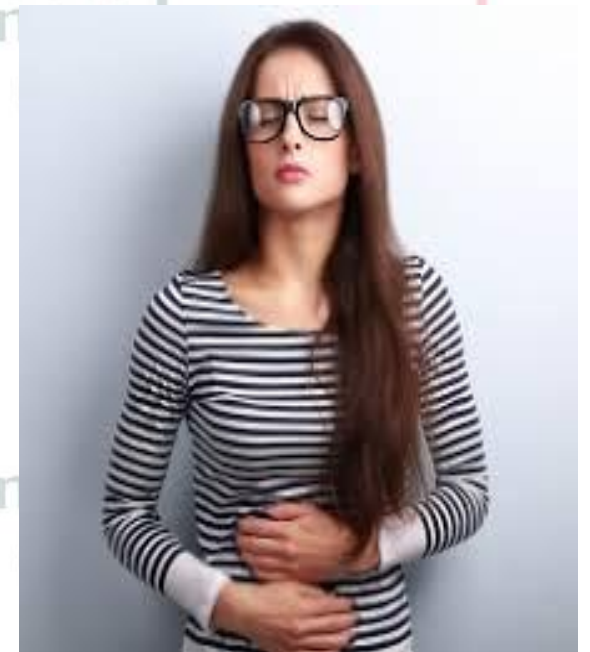
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Tracto gastrointestinal**

- Entre el 70-93% de los pacientes con AEH-C1-INH
- Dolor abdominal tipo cólico acompañado de náuseas, vómitos, estreñimiento y episodios diarreicos
- Hipovolemia/shock hipovolémico
- Diagnóstico diferencial con **abdomen agudo**

- **Vía respiratoria superior (edema de glotis) u orofaríngeo**

- Condiciona la **gravedad** de la enfermedad



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Habitualmente ataques en **una única localización**
- **Episodios autolimitados** con resolución espontánea en 48-72 horas
- **Instauración lenta** (intensidad máxima entre las 12-24 horas)
- En el 50% no se conocen **desencadenantes** claros de las crisis pero los traumatismos, el estrés, **infecciones** o factores hormonales son los más habituales
- Entre un 82-95% de los casos presentan **pródromos** (náuseas, dolor abdominal, cefalea, parestesias, síntomas pseudogripales, **eritema marginado**, etc.)



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

SOSPECHA DIAGNÓSTICA



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

SOSPECHA CLÍNICA

HISTORIA CLÍNICA

AE SIN URTICARIA

H. FAMILIAR

AE HEREDITARIO

EPISODIOS RECURRENTES

TOMA DE FÁRMACOS

ANTI-HTA (IECAS/ ARA II)

ADOS (GLIPTINAS)

SIN AP NI AF Y > 45 AÑOS

ANGIOEDEMA NO ADQUIRIDO, NO FARMACOLÓGICO



SOSPECHA CLÍNICA

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



Hospital General
Universitari d'Alacant

- Pruebas de laboratorio:
 - **ASO** que incluya:
 - **Determinación de C3 - C4 (se puede solicitar en urgencias)**
 - **Determinación cifras C1-INH sérico y su actividad funcional**
 - **Determinación C1q y CH50**
 - **Estudio genético (sección de genética)**
- Pruebas de imagen (afectación abdominal)



ALGORITMO DIAGNÓSTICO

SOSPECHA DE AE MEDIADO POR BK

C4, C1 INH c, C1 INH f, C1q

C1 INH c N
C1 INH f N
C4 N

HC familiar
+/- relación
con
estrógenos

Estudio genético mutación gen F12

AEH-FXII

Tratamiento
con IECA/
ARAII/
Gliptinas

AEH-d (con
historia familiar)

C1 INH c ↓
C1 INH f ↓
C1q N
C4 ↓

AEH- C1-INH
tipo I

C1 INH c N / ↓
C1 INH f ↓
C1q N
C4 ↓

AEH-C1-INH
tipo II

AEA por
fármacos

AE idiopático no
histaminérgico
(AEA-InH)

C1 INH c N / ↓
C1 INH f ↓
C1q ↓
C4 ↓

Sin historia
familiar

AEA-C1-INH

Considerar comorbilidad:
Enfermedad linfoproliferativa;
enfermedad autoinmune; infección
Solicitar Ac anti C1-INH

C1 INH c N
C1 INH f N
C4 ↓

Crioglobulinemia
LES
Déficit C4 congénito

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: AE MEDIADO POR BK VS HISTAMINA

CARACTERÍSTICAS	AE MEDIADO POR BK	AE MEDIADO POR HISTAMINA
Características clínicas	No eritematoso ni pruriginoso	Eritematoso y pruriginoso
Tiempo de desarrollo	Lento	Rápido
Duración	48-96 horas (hasta 5 días)	24-48 horas
Presencia de rash cutáneo	<ul style="list-style-type: none">• SIN URTICARIA• A veces eritema marginado	Asociado frecuentemente a urticaria
Historia personal o familiar	Frecuente en AEH (25% mutaciones de novo)	Frecuente historia de atopia
Desencadenantes	Infecciones, traumatismos, intervenciones, estrés, IECA, estrógenos endógenos o exógenos	Alimentos, fármacos, veneno de himenópteros, látex, Anisakis, contrastes iodados o estímulos físicos
Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• No responden a corticoides, antihistámnicos ni adrenalina• Responden a C1-INH, acetato de icatiban o escalantida	Responden a corticoides, antihistámnicos y adrenalina a dosis adecuadas.



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

TRATAMIENTO



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

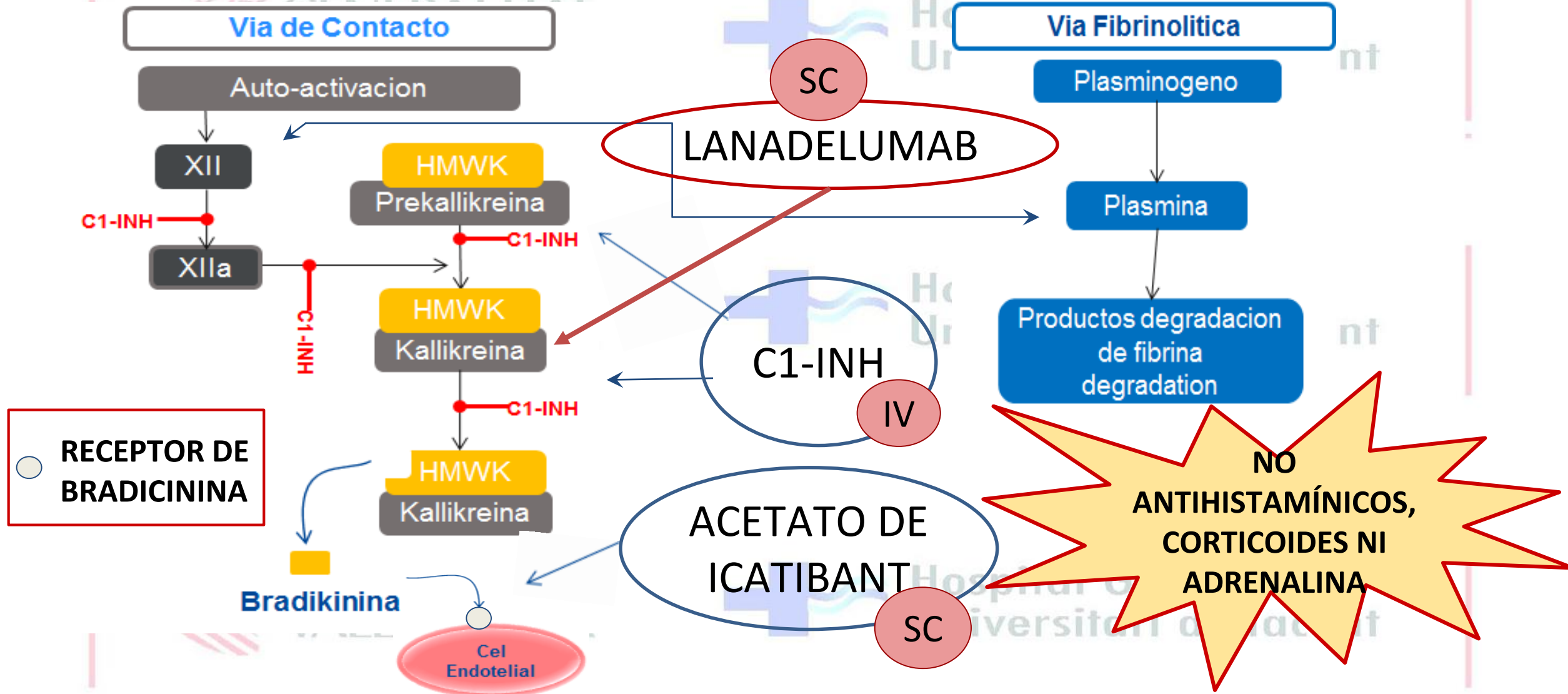
TRATAMIENTO DE CRISIS AGUDA DE AE MEDIADO POR BK

**DECÚBITO SUPINO CON PIERNAS ELEVADAS
VALORAR PERMEABILIDAD DE LA VÍA AÉREA, RESPIRACIÓN,
ESTADO CARDIOCIRCULATORIO (ABCDE)**

- Valorar intubación, traqueotomía, o cricotirotomía. ventilación mecánica si estridor marcado o parada respiratoria
- Iniciar soporte vital

- Estabiliza vía aérea
- Administrar O2 al 100% alto flujo.
- Asegurar accesos venosos de grueso calibre
- Reposición de fluidos
- Monitorización continua: FC, TA, Sat O2, Diuresis

TRATAMIENTO DE CRISIS AGUDA DE AE MEDIADO POR BK



TRATAMIENTO: PCP

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS INDICADA
Concentrado plásmatico de C1-INH	Berinert	Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none">• 1.000 U• 1-6 h antes
Concentrado plásmatico de C1-INH	Cinryze	Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none">• 1.000 U• 1-24 h antes
Plasma fresco congelado		Reposición de C1 inhibidor	IV	<ul style="list-style-type: none">• 2 U (400 ml)• 1 h antes
Danazol	Danatrol	Aumento de síntesis hepática de C1 inhibidor	Oral	<ul style="list-style-type: none">• 400-600 mg/ día• 5 días antes - 2 días después (2 -3 tomas)
Estanozolol	Winstrol	Aumento de síntesis hepática de C1 inhibidor	Oral	<ul style="list-style-type: none">• 4-6 mg/ día• 5 días antes - 3 días después (2 -3 tomas)
Ácido tranexámico	Amchafibrim	Actividad antiplasmina y antiplasminógeno	<ul style="list-style-type: none">• Oral• IV	<ul style="list-style-type: none">• 75 mg/kg/día• 5 días antes - 2 días después (2 -3 tomas)

SE ACONDEJA NO SOBREPASAR LAS 6 HORAS ANTES DEL PROCEDIMIENTO

TRATAMIENTO: PLP

AEH-C1-INH

ANDRÓGENOS ATENUADOS

DANAZOL: DI: 400 mg/día; DM: máximo 400 mg

ESTANOZOLOL: DI: 6-12 mg/día; DM: máximo 2 mg/día

DI: Dosis inicial

DM: Dosis máxima

DME: Dosis mínima eficaz

Seguimiento estrecho cada 1-2 meses hasta DME y luego cada 6 meses

No mejora

Efectos secundarios

C1-INH: 1.000 U cada 3-4 días

EMBARAZO
Y
LACTANCIA

Si contraindicación de antifibrinolíticos

ANTIFIBRINOLÍTICOS: **EN NIÑOS**
AC. TRANEXÁMICO: 1.000-3.000 U mg/ día
AC. ÉPSILON AMINO CAPROICO: 1 g/ 6-8 h

Seguimiento estrecho hasta DME y luego cada 6 meses

Seguimiento estrecho hasta DME y luego cada 6 meses

No mejoría

TRATAMIENTO: PLP

AEH-nC1-INH:


- Evitar ACO (evitar fármacos estrogénicos).
- No existen fármacos específicos ni recomendaciones firmes.

AEA-C1-INH:

- Tratamiento de la enfermedad de base, si es posible.
- Andrógenos atenuados o AF.

AEA-IECA O POR OTROS FÁRMACOS:

- Retirada del fármaco sospechoso



**FUERA DE
FICHA
TÉCNICA**

INDICACIONES DE TRATAMIENTO (INDIVIDUALIZADO):

- Periodicidad de los ataques, de la localización y de su progresión
- No control de los ataques agudos con tratamiento de rescate
- Uso elevado de recursos sanitarios

CASO CLÍNICO

TRATAMIENTO

- Se decide administrar tratamiento con andrógenos atenuados

RECOMENDACIONES

- Vida normal
- Controles periódicos por Alergología con ASO y ecografía abdominal
- Controles periódicos por Hematología de su enfermedad de base
- Educación del paciente sobre los factores desencadenantes
- Posibilidad de ajustar el tratamiento en casos de nuevos episodios
- Evitar los IECA, ARA II y Gliptinas

CONCLUSIONES

El **angioedema** es una patología fácilmente reconocible, bien clasificada y con una presentación clínica muy variada, por lo que es imprescindible una correcta historia clínica

Dentro del **angioedema mediado por bradicinina**:

- **Poco prevalente**
- La causa más frecuente es la farmacológica (**IECAS**, ARA II, Gliptinas)
- **No se relacionan con urticaria**
- No es eficaz el tratamiento con **antihistamínicos, corticoides y adrenalina.**
- El tratamiento de la **fase aguda** se realiza con **concentrado de C1-inhibidor** o con **acetato de Icatibant**, previa estabilización del paciente
- La **PCP** se indica previo a situaciones que puedan desencadenar un episodio
- El **tratamiento a largo plazo** debe individualizarse



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant

**GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN**



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant



GENERALITAT
VALENCIANA



Hospital General
Universitari d'Alacant



**Se ruega a los asistentes máxima puntualidad
(hora de inicio 8:30 h am)**

*La entrada continua de personas una vez iniciada la sesión provoca distorsión al ponente y al público en general. **Muchas Gracias**"*



GENERALITAT
VALENCIANA

Comisión Docencia
Hospital General Universitario de Alicante



Hospital General
Universitari d'Alacant