



Universidad del
Rosario

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

22 de Marzo de 2023

GRUPO DE INVESTIGACION EN
GENETICA

Sandra Ximena Ramirez Jimenez
Asistente grupo de investigación

Tutor
Dr. Carlos Marín Restrepo



Angioedema hereditario

Autor:

Sandra Ximena Ramirez Jimenez

Diseño marco teórico

Bogotá. D. C.- Colombia- 2023

Angioedema hereditario

Autor

Sandra Ximena Ramírez Jiménez

Tutor

Carlos Martin Restrepo

Grupo de investigación en Genética

Facultad de Medicina

Universidad del Rosario

Bogotá D.C- Colombia 2023

Contenido

1	Introducción	4
2	Epidemiología	5
3	Cuadro clínico	5
4	Clasificación	8
4.1	Angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH	9
4.2	Angioedema hereditario con C1-INH normal	10
5	Historia de la enfermedad	13
6	Fisiopatología	13
7	Aspectos genéticos	16
7.1	Genética de C1-INH-HAE	16
7.2	La genética de nC1-INH-HAE	18
8	Factores desencadenantes	19
9	Diagnostico	20
9.1	Diagnostico diferencial	22
9.2	Pruebas genéticas	24
10	Tratamiento	24
10.1	Tratamiento a demanda	27
10.2	Tratamientos en etapa tardía de desarrollo	28
10.3	Angioedema hereditario con C1-INH normal	28
11	Profilaxis	29
11.1	Profilaxis a corto plazo	29
11.2	Profilaxis a largo plazo	29
12	Bibliografía	30

1 Introducción

El angioedema se caracteriza por una tumefacción subcutánea o submucosa localizada, autolimitada y transitoria, que puede presentarse con episodios de urticaria o sin ellos, y suele remitir en 24 a 37 h.

(1) Cursa con una reacción vascular en el tejido subcutáneo y/o submucoso profundo que se caracteriza por un aumento localizado y transitorio de la permeabilidad de los vasos sanguíneos que produce inflamación tisular localizada, causada por mediadores de mastocitos, como la histamina, o por la bradicinina. (2)

Su presentación más frecuente es la ocasionada por la exposición a diferentes alérgenos exógenos y a determinadas condiciones ambientales. (3) El angioedema puede presentarse con urticaria o no (angioedema sin ronchas). El angioedema sin ronchas se clasifica en angioedema adquirido (AEA) y en angioedema hereditario (HAE O AEH), (2) este último del cual se hará referencia en esta revisión.

La forma hereditaria conocida como angioedema hereditario o edema angioneurótico familiar, es una enfermedad genética poco frecuente, hereditaria, (4) con un patrón de herencia autosómico dominante, causada por mutaciones en el gen SERPING1, que dan como resultado un inhibidor de esterasa C1 deficiente o disfuncional (C1-INH), lo que lleva a una sobreproducción de bradicinina. (5)

Es importante mencionar que el angioedema mediado por bradiquinina no debe confundirse con el angioedema mediado por histamina más común. El angioedema mediado por histamina puede estar acompañado de urticaria y prurito, tiene una duración de 24 a 48 horas si no se trata y responde al tratamiento con corticosteroides y antihistamínicos. (7) Los casos de angioedema mediado por histamina están causados por la desgranulación de los mastocitos (mediada por inmunoglobulina E o espontánea) que conduce a la liberación de mediadores, incluida la histamina; son espontáneos, sin desencadenante directo y se desarrollan durante varias horas. (10)

Una minoría son causadas por alergia, generalmente con desencadenante alérgico obvio y de inicio rápido. Si es grave, este tipo de angioedema se asocia con características de anafilaxia, con broncoespasmo, obstrucción rápida de las vías respiratorias superiores o vasodilatación que provoca hipotensión. Por el contrario, el angioedema mediado por bradicinina, la cual es una cinina nonapeptídica formada a partir de un cininógeno de alto peso molecular por la acción de la calicreína plasmática. La bradicinina es un vasodilatador muy potente que aumenta la permeabilidad capilar, contrae el músculo liso y estimula los receptores del dolor. (10) Se produce tras la activación del sistema de contacto, conduce a una producción excesiva de bradiquinina; presenta fóvea, ni prurito, ni ronchas urticariales ni broncoconstricción, dura hasta 5 días y no responde a los antihistamínicos ni a los corticosteroides. (5)

Estos pacientes cursan con episodios crónicos recurrentes de inflamación localizada en los tejidos subcutáneos o submucosos que resultan de aumentos periódicos en la permeabilidad vascular. Los ataques de edema en el HAE son no pruriginosos y autolimitados con márgenes mal definidos y pueden afectar diferentes localizaciones anatómicas (principalmente cara, extremidades, genitales, vías respiratorias y estructuras intestinales o mesentéricas). (8)

Estos episodios suelen tener un inicio lento y una recaída, resolviéndose espontáneamente en 48 a 72 horas en la mayoría de los casos. (8) Generalmente, existen antecedentes familiares de angioedema, aunque se plantea que el 25 % de los casos carece de ellos y son de novo por alteraciones genéticas puntuales. (4) Los ataques se asocian con un deterioro funcional significativo, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y mortalidad en el caso de ataques laríngeos. (9)

2 Epidemiología

Se desconoce la incidencia exacta y la prevalencia del angioedema hereditario, pero se estima que afecta a alrededor de 1 de cada 50 000 (10) a 1 en 150 000 (1). Una revisión sistemática reciente de estudios epidemiológicos encontró 6 estudios, cada uno de los cuales se centró en un país individual de Europa. La prevalencia general de HAE encontrada en estos estudios fue de aproximadamente 1:67 000 personas. 4 Debido a la homogeneidad de las poblaciones de estudio incluidas, se desconoce si esta prevalencia sería válida para la población mundial general. (11)

El HAE no muestra diferencias étnicas o sexuales, pero tiende a ser más grave en las mujeres (1) y no existen diferencias por el color de la piel. Generalmente, existen antecedentes familiares de angioedema, aunque se plantea que el 25 % de los casos carece de ellos y son de novo por alteraciones genéticas puntuales. (4)

El diagnóstico a menudo se retrasa, con una mediana de 1,4 a 8,5 años desde el inicio de los síntomas (12).

El HAE se puede categorizar en 3 tipos diferentes, incluido el HAE con niveles deficitarios de inhibidor de C1 (HAE-1), el HAE con inhibidor de C1 disfuncional (HAE-2) y el HAE con función inhibidora de C1 normal (HAE nC1-INH) mencionados anteriormente como tipo 3 los cuales más adelante abordaremos a fondo. HAE-1 y HAE-2 son condiciones autosómicas dominantes con una prevalencia estimada combinada de aproximadamente 1:50 000, aunque el 25 % de los pacientes pueden no tener antecedentes familiares (9) como ya se había nombrado previamente.

HAE-1 es el más prevalente, representa aproximadamente el 85% de los casos, (9) con informes de prevalencia que varían ampliamente según la región, de 1:50,000 a 1:100,000 (13) y resulta de niveles antigénicos y funcionales bajos de C1-INH. (9)

HAE-2 representa aproximadamente el 15% de los casos y está asociado con una concentración normal de proteína C1-INH, pero con una función alterada de C1-INH. C4 se reduce en el 98 % de los casos tanto para HAE-1 como para HAE-2, y casi el 100 % de las veces durante un ataque. (9)

HAE nC1-INH es mucho menos prevalente que HAE-1 y HAE-2, y se desconoce la verdadera prevalencia. Identificar pacientes con HAE nC1-INH es más difícil que identificar aquellos con HAE-1/2 debido a la falta de ensayos accesibles y disponibles, incluidas las pruebas genéticas para el diagnóstico. Si bien HAE nC1-INH se presenta de manera similar, su patogenia no se ha definido claramente. (9)

3 Cuadro clínico

El angioedema hereditario se caracteriza por presentar episodios recurrentes de angioedema, sin urticaria ni prurito, que afectan principalmente a la piel de extremidades, cara y genitales, así como a mucosas de las vías respiratorias altas y del tracto gastrointestinal. (2) Figura 1 (16)



Fig 1. **A,** Facial edema in hereditary angioedema (HAE). **B,** Edema of extremities in HAE (normal [*left*]; edema attack [*right*]).

A menudo, también cursa con dolor e impotencia funcional de las zonas afectadas. Es una entidad a tener en cuenta, ya que sin tratamiento específico (es resistente a corticoides, adrenalina y antihistamínicos) puede alcanzar una mortalidad de hasta un 30 %, en la mayor parte de los casos por obstrucción de la vía aérea. (2)

El HAE es una entidad de debut precoz, el 40 % de los pacientes experimentan el primer episodio antes de los 5 años y un 75 % antes de los 15 años, si bien la repetición de los ataques tras el debut y hasta la segunda década de la vida es poco frecuente, por lo que, junto a su condición de enfermedad tarda en diagnosticarse. (4)

Los ataques de angioedema hereditario a menudo están precedidos por un pródromo, como fatiga, malestar general, cambios de humor, dolor articular o muscular, náuseas, sed o eritema marginado; este último está ausente en HAE-nC1-INH. La mayoría de los ataques ocurren espontáneamente, pero se han identificado varios factores desencadenantes, incluidos traumatismos locales, enfermedades infecciosas y estrés emocional. (5) La evolución de las crisis es relativamente rápida (5-7 horas), instaurándose plenamente en las primeras 24 horas y remitiendo en 48-72 horas. (14)

El edema laríngeo se asocia con un riesgo significativo de asfixia, particularmente en pacientes no diagnosticados o mal diagnosticados, y es la causa de muertes relacionadas con el angioedema hereditario. Esto se debe principalmente a los retrasos en el diagnóstico y al tratamiento farmacológico ineficaz, por lo que es vital un diagnóstico y manejo rápidos y precisos de los ataques laríngeos. La asfixia por el mal manejo de los ataques laríngeos se ha informado con frecuencia. El edema laríngeo generalmente ocurre después de un trauma oral, como una cirugía dental, pero también puede ocurrir espontáneamente. Aunque en promedio un episodio de edema laríngeo fatal dura unas pocas horas antes de la asfixia, en algunos casos el ataque laríngeo fatal duró menos de 20 minutos. (5)

La clínica gastrointestinal se presenta en la mayoría de pacientes y pueden ser la principal manifestación en un cuarto de los mismos. Se presentan gran variedad de alteraciones gastrointestinales, reflejo del edema de la mucosa intestinal, tales como cólicos, náuseas, vómitos o diarrea, (15) así mismo pueden causar un dolor insoportable, como resultado de la obstrucción intestinal o el edema visceral, y a menudo conducen a cirugías innecesarias. (5) En menor frecuencia pueden aparecer otras manifestaciones como edema de vejiga y uretra, dolor torácico, cólico renal, derrame pleural o pericarditis. (15)

Para entender un poco más las diferencias de síntomas existentes entre los diferentes tipos de HAE se expone a continuación la siguiente tabla 1

Tabla 1. Factores distintivos del angioedema hereditario frente a otras formas de angioedema recurrente

	Deficiencia de C1-INH			C1-INH normal		Mediador de mastocitos
	HAE-C1-INH tipo I	HAE-C1-INH tipo II	Angioedema adquirido-C1-INH	HAE-FXII, HAE-ANGTP1, HAE-PLG, HAE-desconocido	Angioedema inducido por inhibidores de la ECA	Angioedema con urticaria
Desarrollo e historial médico.	Antecedentes familiares (la mayoría de los pacientes) Inicio de los síntomas clínicos en la primera o segunda década Sin antecedentes de urticaria Cólicos abdominales	Antecedentes familiares (la mayoría de los pacientes) Inicio de los síntomas clínicos en la primera o segunda década Sin antecedentes de urticaria Cólicos abdominales	Sin antecedentes familiares Inicio de síntomas clínicos después de la cuarta década Sin antecedentes de urticaria Asociada con enfermedades linfoproliferativas subyacentes	Antecedentes familiares (la mayoría de los pacientes) Inicio de los síntomas clínicos en la edad adulta Sin antecedentes de urticaria	Sin antecedentes familiares Sin antecedentes de urticaria Inicio de los síntomas clínicos generalmente después de la cuarta década	Por lo general, sin antecedentes familiares. Antecedentes de urticaria y, a veces, anafilaxia. Normalmente, sin dolor abdominal.
Factores desencadenantes	Trauma (50%), especialmente dental Estrés emocional Enfermedades coexistentes Estrógenos Inhibidores de	Trauma (50%), especialmente dental Estrés emocional Enfermedades coexistentes A menudo no hay un	Sin disparador obvio	Anticonceptivos orales que contienen estrógenos, terapia de reemplazo hormonal o inhibidores de la ECA durante el embarazo	inhibidores de la ECA	Exposición a alérgenos en una minoría (asociada con inicio rápido de síntomas)

	la ECA A menudo no hay un desencadenante obvio	desencadenante obvio				
pródromos	Eritema marginado en el 50% de los casos	Eritema marginado en el 50% de los casos	Por lo general, no hay eritema marginado	Sin eritema marginado	Ninguna	Ninguna
Síntomas	Angioedema cutáneo Dolor abdominal Edema laríngeo 3-5 días de duración	Angioedema cutáneo Dolor abdominal Edema laríngeo 3-5 días de duración	Angioedema cutáneo Dolor abdominal Edema laríngeo 3 a 5 días de duración Puede presentarse con síntomas adicionales de las enfermedades subyacentes	Angioedema cutáneo (particularmente facial) Inflamación de la lengua Dolor abdominal (menos) Edema laríngeo 3 a 5 días de duración	Angioedema cutáneo (particularmente cara y lengua) de 12 a 48 horas de duración	Angioedema cutáneo Urticaria Dolor abdominal (raro) Edema laríngeo (raro) Duración de 24 a 48 horas
ACE = enzima convertidora de angiotensina; ANGPT1 = angiopoyetina-1; C1-INH = inhibidor de C1; FXII = factor XII; AEH = angioedema hereditario; PLG = plasminógeno. (5)						

4 Clasificación

El angioedema puede presentarse con urticaria o no (angioedema sin ronchas). El angioedema sin ronchas se clasifica en angioedema hereditario (AEH) y angioedema adquirido (AAE). El AEH puede ser causado por una deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH) (C1-INH-HAE) o puede ocurrir con niveles normales de C1-INH (nC1-INH-HAE) [2]. C1-INH-HAE está causado por mutaciones en el gen SERPING1 (también conocido como gen C1NH). Se ha informado que las mutaciones en otros genes (F12, FXII-HAE; plasminógeno, PLG-HAE; angiopoyetina 1, ANGPT1-HAE; cininógeno 1, KNG1-HAE; y mioferlina, MYOF-HAE) causan nC1-INH-HAE. Cuando no se detecta mutación en familias con nC1-INH-HAE, la enfermedad se conoce como AEH de origen desconocido (U-HAE). La AAE a veces se debe a la deficiencia de C1-INH (C1-INH-AAE) o está relacionada con la ingesta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (IECA-AAE). (2)

El tratamiento con antihistamínicos H1 a dosis altas (hasta 4 veces la dosis comercial) se utiliza para clasificar la EAA idiopática. Si el paciente mejora, la EAA se conoce como EAA histaminérgica idiopática (IH-AAE), mientras que si el paciente no mejora se clasifica como EAA no histaminérgica idiopática (InH-AAE). Es muy importante tener en cuenta que el angioedema no histaminérgico no es sinónimo de angioedema mediado por bradicinina (BK-AE) y que el grupo InH-AAE incluye el

angioedema mediado por mastocitos que responde bien a otros tratamientos, como omalizumab e inmunosupresores (p.ej., corticoides, ciclosporina) y BK-AE, que mejora con tratamientos que bloquean los receptores de bradicinina (acetato de icatibant) o inhiben el sistema calicreína-cinina (KKS) (p. ej., inhibidor de C1, lanadelumab). Otras formas de angioedema sin ronchas son el angioedema inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el angioedema alérgico. La tabla 1 muestra la clasificación del angioedema. (2)

Específicamente hablando del HAE, La inflamación está causada principalmente por la bradicinina, cuya producción está mediada por el sistema de contacto (Figura 2). La activación del sistema de contacto es iniciada por superficies cargadas negativamente que activan el factor XII (FXII). El FXII activado (FXIIa) convierte la precalicreína en calicreína, que luego escinde el quinínogeno de alto peso molecular para producir bradicinina. La bradicinina provoca vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular, lo que provoca angioedema. El sistema de contacto está regulado por C1-INH, un importante inhibidor de FXIIa y calicreína (Figura 1). Los niveles plasmáticos insuficientes de C1-INH funcional conducen a un aumento en la formación de bradicinina como resultado de la activación sostenida de FXIIa y calicreína. (5)

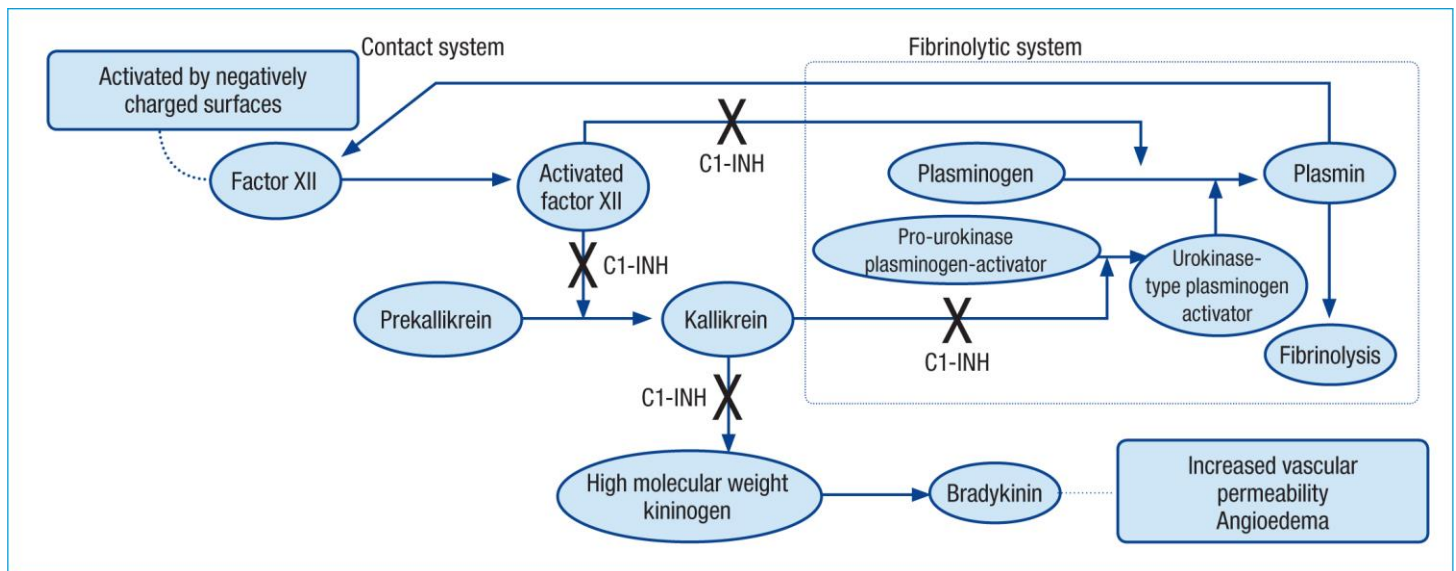


Figura 2. Vía de activación del sistema de contacto e interacción con el sistema fibrinolítico. La activación del sistema de contacto comienza con la activación del factor XII. El factor XII activado convierte la precalicreína plasmática en calicreína plasmática. La calicreína escinde el cininógeno de alto peso molecular para producir bradicinina. La bradicinina provoca vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular, lo que provoca angioedema. El sistema fibrinolítico también puede conducir a la formación de bradiquinina y fuga vascular a través de la activación del factor XII por la plasmina. La calicreína regula el sistema fibrinolítico al dividir el activador del plasminógeno pro-uroquinasa en un activador del plasminógeno de tipo uroquinasa, lo que provoca la activación del plasminógeno en plasmina. El inhibidor de C1 (C1-INH) regula estas vías a través de la inhibición (cruces en negrita). (5)

4.1 Angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH

Se han identificado dos tipos diferentes de angioedema hereditario causado por la deficiencia de C1-INH funcional (HAE-C1-INH). Ambos tipos resultan en manifestaciones fenotípicas similares y ambos son heredados por un mecanismo autosómico dominante (Tabla 2). El angioedema hereditario tipo I es la forma más común de HAE-C1-INH (85% de los casos) y está causado por niveles plasmáticos

deficientes de C1-INH. Se asocia con varias mutaciones SERPING1, que dan como resultado una secreción alterada de la proteína C1-INH. El angioedema hereditario tipo II es la forma menos común de HAE-C1-INH (15% de los casos) y se caracteriza por niveles plasmáticos normales, pero bajos niveles de actividad funcional, de C1-INH. (5)

En el angioedema hereditario tipo II, las mutaciones en SERPING1 dan como resultado la secreción de proteína C1-INH disfuncional. En ambos tipos, ni el FXIIa ni la calicreína están sujetos a una inhibición adecuada, lo que da como resultado una mayor producción de bradicinina y, en consecuencia, una mayor permeabilidad vascular. (5)

El angioedema con deficiencia de C1-INH también puede ocurrir como resultado de un mayor catabolismo de C1-INH, causado principalmente por un trastorno linfoproliferativo subyacente. Este angioedema adquirido con déficit de C1-INH (AAE-C1-INH) no está asociado a mutaciones genéticas (Tabla 2) y aunque clínicamente se parece al HAE-C1-INH, se asocia a una aparición más tardía y no hay antecedentes familiares de angioedema. (5)

4.2 Angioedema hereditario con C1-INH normal

El angioedema hereditario con C1-INH normal (HAE-nC1-INH) no es un tipo único de angioedema hereditario, sino que incluye pacientes con mutaciones del gen FXII, plasminógeno y angiopoyetina-1, así como casos con causas desconocidas (Tabla 2). Las características clínicas de HAE-nC1-INH son similares a las de HAE-C1-INH, pero HAE-nC1-INH es menos común y la edad media de inicio de los síntomas es más tardía. Además, el diagnóstico de HAE-nC1-INH es más difícil ya que los niveles plasmáticos y la función de C1-INH son normales y no se dispone de pruebas de laboratorio de rutina que apunten a otras causas, por lo que el diagnóstico se basa en pruebas genéticas. La evidencia sugiere que HAE-nC1-INH también está mediado por una mayor producción de bradicinina. (5)

HAE-nC1-INH puede ser causado por mutaciones en el gen FXII (HAE-FXII). En las mujeres, los síntomas clínicos, caracterizados por hinchazón de la piel (principalmente facial) y de la lengua, a menudo comienzan o se exacerban después de tomar anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal o durante el embarazo, lo que sugiere un papel importante de los estrógenos en la enfermedad. A diferencia de HAE-C1-INH, los síntomas clínicos en HAE-FXII generalmente comienzan en la edad adulta. Los hombres rara vez se ven afectados, excepto en presencia de cofactores externos, como el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Al igual que con HAE-C1-INH, la activación del sistema de contacto y la sobreproducción de bradiquinina están involucradas en la fisiopatología del angioedema en HAE-FXII. (5)

Se han identificado dos mutaciones genéticas adicionales en pacientes con HAE-nC1-INH, lo que resulta en angioedema hereditario con mutación en el gen del plasminógeno (HAE-PLG) o angioedema hereditario con mutación en el gen de la angiopoyetina-1 (HAE-ANGPT1). HAE-PLG es un rasgo autosómico dominante y se caracteriza por una alta incidencia de hinchazón de la lengua, que puede provocar asfixia. HAE-PLG parece estar mediado por bradiquinina, pero se cree que la sobreproducción de bradiquinina está relacionada con una mayor activación del sistema fibrinolítico. Esto da como resultado una mayor producción de plasmina y, dado que la plasmina puede activar el sistema de contacto, una mayor producción de bradicinina y formación de angioedema (Figura 1). La angiopoyetina-1 regula la permeabilidad vascular, protegiendo la vasculatura de la fuga de plasma inducida por la bradicinina. Las mutaciones en el gen de la angiopoyetina-1 están asociadas con una mayor permeabilidad vascular y angioedema y en HAE-ANGPT1 se altera la interacción de la proteína angiopoyetina-1 con su receptor de membrana cinasa de células endoteliales de la túnica interna. Esta variante vascular aumenta así la susceptibilidad a niveles normales de bradicinina. Por lo tanto, aunque

el angioedema en HAE-ANGPT1 está mediado por bradicinina, la angiopoyetina-1 está relacionada con la vasculatura más que con el sistema de contacto, lo que representa un nuevo mecanismo fisiopatológico de los ataques de angioedema hereditario. En muchos casos de HAE-nC1-INH, se desconocen las mutaciones funcionales en otros genes. (5)

La tabla 2 muestra la clasificación del angioedema y angioedema hereditario con mutaciones que se ampliarán más adelante.

Tabla 2. Clasificación del angioedema y angioedema hereditario			
Angioedema con ronchas			
	Urticaria alérgica-angioedema		
	Urticaria-angioedema inducida por AINE		
	Urticaria crónica espontánea/urticaria inducible asociada con angioedema		
Angioedema sin ronchas			
Adquirido (AAE)	Alérgenos	Angioedema alérgico	Descripción
	AINE	AINE-angioedema	
	IECA (p. ej., enalapril)	Ninguna otra causa de angioedema	Angioedema adquirido relacionado con la ingesta de IECA IECA-AAE
	Deficiencia del inhibidor de C1	Sin antecedentes familiares	Angioedema adquirido con C1-INH Comienzo de los síntomas >40 años Deficiencia de C1-INH-AAE
	Sin una causa identificada	Mejoría con antihistamínicos H1 (hasta 4x dosis comercial)	Angioedema adquirido histaminérgico idiopático IH-AAE
		Sin mejoría con antihistamínicos H1 (hasta 4x dosis comercial)	Angioedema adquirido no histaminérgico idiopático InH-AAE
Tipos de angioedema hereditario			
Tipo	Gen	Fenotipo	Descripción
AEH con deficiencia de C1-INH	<i>SERPING1</i>	HAE-C1-INH tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • 85% de los pacientes • Trastorno autosómico dominante

			<ul style="list-style-type: none"> • Bajo nivel de C1-INH y C4 y función C1-INH • Bradicinina mediada (sistema de contacto)
	SERPING1	HAE-C1-INH tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • 15% de los pacientes • Trastorno autosómico dominante • Nivel normal de C1-INH, nivel bajo de C4 y función C1-INH • Bradicinina mediada (sistema de contacto)
AAE con deficiencia de C1-INH	Sin mutación genética	AAE-C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado con enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas subyacentes • Bajo nivel de C1-INH, C1q y C4 y función C1-INH y alto título de anticuerpos C1-INH • Bradicinina mediada (sistema de contacto)
AEH con C1-INH normal	FXII (F12)	AEH-FXII	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta el 30% de los pacientes con HAE-nC1-INH • Trastorno autosómico dominante • Nivel normal de C1-INH y C4 y función de C1-INH • Bradicinina mediada (sistema de contacto)
	plasminógeno	HAE-PLG	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno autosómico dominante • Nivel normal de C1-INH y C4 y función de C1-INH • Mediada por bradicinina (sistema fibrinolítico)
	ANGIOPOYETINA-1	HAE-ANGTP1	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel normal de C1-INH y C4 y función de C1-INH • Mediada por bradicinina (sistema vascular)
	MUTACION KININOGEN 1	KNG1-HAE	
	MUTACION MYOF	MYOF-HAE	
	MUTACION HS3ST6	HS3ST6-HAE	
	Desconocido	HAE-desconocido (U-HAE)	<ul style="list-style-type: none"> • Indefinido <p>Supuestamente mediada por bradicinina</p>

5 Historia de la enfermedad

El angioedema fue descrito por primera vez en 1882 por Quincke, dando a conocer esbozos acerca de su presentación clínica, luego por Osler en 1888 (angioedema hereditario) reconoció el patrón de herencia autosómico dominante y finalmente en 1963 Donaldson y Evans descubrieron que el AEH estaba causado por una deficiencia genética del inhibidor de C1 (C1-INH). (1,15)

El nombre inicial del trastorno, "edema angioneurótico hereditario", transmitía el sesgo que derivaba de la neurosis. Durante los últimos 40 años, las investigaciones científicas han identificado el defecto fundamental del angioedema hereditario como una deficiencia de la proteína inhibidora de C1 funcional, un inhibidor de la proteasa de la superfamilia de las serpinas y han establecido que la bradicinina es el mediador biológico de la inflamación. En el año 2000, se describió el angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1, para el cual están surgiendo mecanismos moleculares. A pesar de los avances en el esclarecimiento de la fisiopatología del angioedema hereditario, el retraso en el diagnóstico adecuado y la escasez de enfoques terapéuticos efectivos han dificultado el manejo efectivo de la enfermedad hasta hace poco. Los avances previstos en 2008, sin embargo, ahora se han realizado, con los conocimientos de la investigación básica traducidos en terapias novedosas. (14)

6 Fisiopatología

El angioedema es la manifestación física de aumentos transitorios de la permeabilidad vascular. Como se ha descrito previamente, la bradicinina, generada por la activación del sistema de contacto con el plasma, se ha identificado de manera concluyente como el mediador de la inflamación en el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1. El sistema de contacto con el plasma comprende el factor de coagulación XII, la precalicreína plasmática y la cininógeno de peso molecular; la precalicreína plasmática y el cininógeno de alto peso molecular circulan como un complejo bimolecular 1:1. In vivo, los componentes se ensamblan en la superficie de las células endoteliales de forma dependiente del zinc (figura 3). A pesar de las interacciones entre el contacto de plasma activado y los sistemas fibrinolíticos, los pacientes con angioedema hereditario no parecen tener un mayor riesgo de hemorragia o trombosis. (14)

La anomalía fundamental en el angioedema hereditario tipos I y II es una deficiencia del inhibidor funcional de C1 (debido a una mutación en SERPING1), que regula múltiples proteasas involucradas en las vías del complemento, del sistema de contacto, de la coagulación y fibrinolítica. Dentro de la cascada de contacto, el inhibidor de C1 inactiva la calicreína plasmática, el factor XIIa y el factor XIIIf, actuando como una "ratonera molecular". Cuando se escinde el enlace Arg444-Thr445 en el bucle reactivo de la molécula, se desencadena un reordenamiento conformacional, llamado inactivación suicida, que entierra irreversiblemente la proteasa en la molécula inhibidora de C1. La inactivación del suicidio da como resultado un complejo inhibidor de proteasa C1 termodinámicamente estable. (14)

Las mutaciones que conducen al angioedema hereditario tipo I son diversas, con delección o inserción missense, nonsense, frameshift, o defectos de empalme dispersos por todo el gen, lo que da como resultado un inhibidor de C1 truncado o mal plegado que no se secreta de manera eficiente. En el tipo de angioedema hereditario II, el defecto suele ser una mutación sin sentido en el exón 8 que afecta el bucle móvil e interfiere con la capacidad de inhibir las proteasas diana, con raras excepciones. El

umbral funcional crítico para el control del inhibidor C1 del sistema de contacto del plasma es de aproximadamente el 40 %. Los niveles funcionales del inhibidor de C1 en el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1 son generalmente del 5 al 30% del nivel normal, a pesar de la presencia de un gen normal. Se ha propuesto que la causa de esta discrepancia implica una mayor eliminación de los complejos inhibidor de C1-proteasa, escisión del inhibidor de C1 en una forma inactiva de 94 kD e inhibición del producto génico normal por el anormal, denominado “transinhibición”. También se ha informado un efecto negativo dominante sobre la secreción de la proteína inhibidora de C1. (14)

Figura 3. *Sistemas de contacto, complemento y fibrinolíticos en el angioedema hereditario (AEH) y objetivos para la terapia disponible. El sistema de contacto con el plasma consta del factor de coagulación XII, la precalicreína plasmática y el cininógeno de alto peso molecular (HMWK). También se muestran los mecanismos de acción de los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento del AEH con deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH); los sitios de inhibición por C1-INH, ecallantide, lanadelumab e icatibant en la cascada de activación del sistema de contacto con plasma se muestran en rojo. El factor de coagulación XII y el complejo precalicreína-HMWK tienen actividad enzimática intrínseca débil; la ausencia de C1-INH produce sus formas activas, el factor XIIa y la calicreína plasmática, respectivamente. La autoactivación, la calicreína y la plasmina producen factor XIIa adicional. El fragmento del factor XII (factor XII_f) estimula débilmente el complejo precalicreína-HMWK para producir el complejo calicreína-HMWK (flecha negra discontinua). Sin niveles suficientes de C1-INH funcional para inhibir la calicreína plasmática, la HMWK se escinde y produce bradisinina. La HMWK escindida puede ser un biomarcador de la actividad de la enfermedad. La proteína de choque térmico 90 (HSP90), que es secretada constitutivamente por las células endoteliales, también activa el complejo precalicreína-HMWK. C1- INH regula la vía de las lectinas. Los niveles de serina proteasa 1 asociada a lectina de unión a manosa (MASP-1), MASP-1-C1-INH y ficolin-3 pueden correlacionarse con la actividad de HAE; se requiere validación adicional. Factor XII: la activación independiente de la escisión de HMWK ocurre a través de HSP90 y potencialmente a través de MASP-1. (14)*

La bradiquinina, generada a través del sistema de contacto con el plasma, se une al receptor de bradiquinina B2 en las células endoteliales. La activación del receptor de bradiquinina B2 produce angioedema (transferencia de fluidos) a través de varios mecanismos, incluido el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales, la fosforilación mejorada y la inactivación de la cadherina endotelial vascular, y la expresión de factores de permeabilidad vascular (factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]), todos los cuales crean poros vasculares. La activación de las células endoteliales promueve la vasodilatación y el aumento de la osmolaridad plasmática. La inducción y activación del receptor de bradiquinina B1 a través de la inflamación y mediante la participación del receptor de bradiquinina B2 pueden estar involucradas en el angioedema. (14)

La bradiquinina (BK) que no está unida y Lys-BK (no se muestra) se inactivan rápidamente por la enzima convertidora de angiotensina y las carboxipeptidasas N y M a des-Arg-BK y des-Arg-Lys-BK (no se muestra), respectivamente. Des-Arg-BK es un ligando débil para el receptor de bradisinina B1 (indicado por la flecha gris discontinua) y tiene una importancia incierta en el AEH. La calicreína tisular escinde el cininógeno de bajo peso molecular y libera Lys-BK, sobre la que actúa la carboxipeptidasa, generando desArg-Lys-BK, un potente ligando para el receptor B1 de bradisinina (no se muestra). No hay evidencia de que el sistema de calicreína tisular esté activado en el AEH. Las mutaciones en la angiopoyetina-1 evitan que Tie2 inhiba la permeabilidad vascular. Se muestra la vía clásica del complemento, en lugar de la vía alternativa del complemento. VEGFR denota receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. (14)

En el angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de C1, la activación del sistema de contacto con el plasma genera bradiquinina, que transduce su efecto biológico a través de la participación de receptores acoplados a proteína G. El receptor de bradicinina B2 se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales y se considera que es el principal responsable de la transferencia activa de líquido a los tejidos localizados, con el angioedema resultante. Mecánicamente, la activación del receptor de bradiquinina B2 da como resultado la disolución de la unión adherente, que juega un papel fundamental en la limitación de la permeabilidad vascular (Fig. 3). Después de la participación del receptor de bradiquinina B2, la señalización aguas abajo fosforila las moléculas de cadherina del endotelio vascular transmembrana, que luego se internalizan y degradan. La consiguiente contracción del citoesqueleto de actina aumenta el tamaño de los poros entre las células endoteliales, con la consiguiente fuga vascular. Además del receptor de bradiquinina B2, la especulación se ha centrado en el papel del receptor de bradiquinina B1. Aunque el receptor de bradiquinina B1 no se expresa en el tejido normal, los estímulos inflamatorios, así como la participación del receptor de bradiquinina B2, pueden inducir su expresión. A diferencia del receptor de bradiquinina B2, que se desensibiliza rápidamente, el receptor de bradiquinina B1 solo se desensibiliza lenta y parcialmente después de unirse a su agonista. Los experimentos *ex vivo* han proporcionado evidencia de que el receptor de bradicinina B1 puede expresarse durante los ataques de angioedema, lo que podría explicar la duración prolongada de los episodios de hinchazón. (14)

El mecanismo de tumefacción en el angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 no está tan bien caracterizado, pero se cree que implica una mayor señalización de bradicinina. El trastorno se clasifica en subtipos según la mutación genética asociada: mutación que afecta al factor XII, angiopoyetina-1, plasminógeno o cadena pesada del quininógeno-1 o mutación genética desconocida. Se encontró que la más común, la mutación del gen del factor XII, p.Thr309Lys, causa un umbral reducido para la activación del sistema de contacto *in vitro* e *in vivo*. Las mutaciones del factor XII también crean nuevos sitios de escisión de plasmina y, por lo tanto, vías potenciales para activación del sistema de contactos. (14)

Los mecanismos subyacentes al angioedema en el angioedema hereditario con disfunción del plasminógeno, el angioedema hereditario con disfunción de la angiopoyetina-1 (ANGPT1) y el angioedema hereditario con disfunción de la cadena pesada del cininógeno-1 no están claros. La mutación del plasminógeno puede relacionarse con el papel de la plasmina en la activación del sistema de contacto. La mutación ANGPT1 impide la agregación de proteínas multiméricas que es necesaria para el bloqueo del receptor Tie2. Tie2 juega un papel en la limitación de la permeabilidad vascular de múltiples mediadores. La mayoría de los pacientes que tienen angioedema hereditario con niveles normales de inhibidor de C1 permanecen en la categoría de mutación desconocida, para la cual quedan por investigar muchas posibles explicaciones patogénicas. (14)

7 Aspectos genéticos

7.1 Genética de C1-INH-HAE

C1-INH-HAE es el tipo más frecuente de AEH debido a la baja producción o al inhibidor de la serina proteasa no funcional, a saber, el inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH). El modo de herencia autosómico dominante se ha descrito para C1-INH-HAE cuando uno de los dos alelos del gen C1-INH (SERPING1) está mutado. (1)

Las mutaciones en SERPING1, el gen que codifica para C1-INH, son responsables de la mayoría de los casos de angioedema hereditario. Las mutaciones en el gen SERPING1 pueden clasificarse como se muestra en la Figura 4.

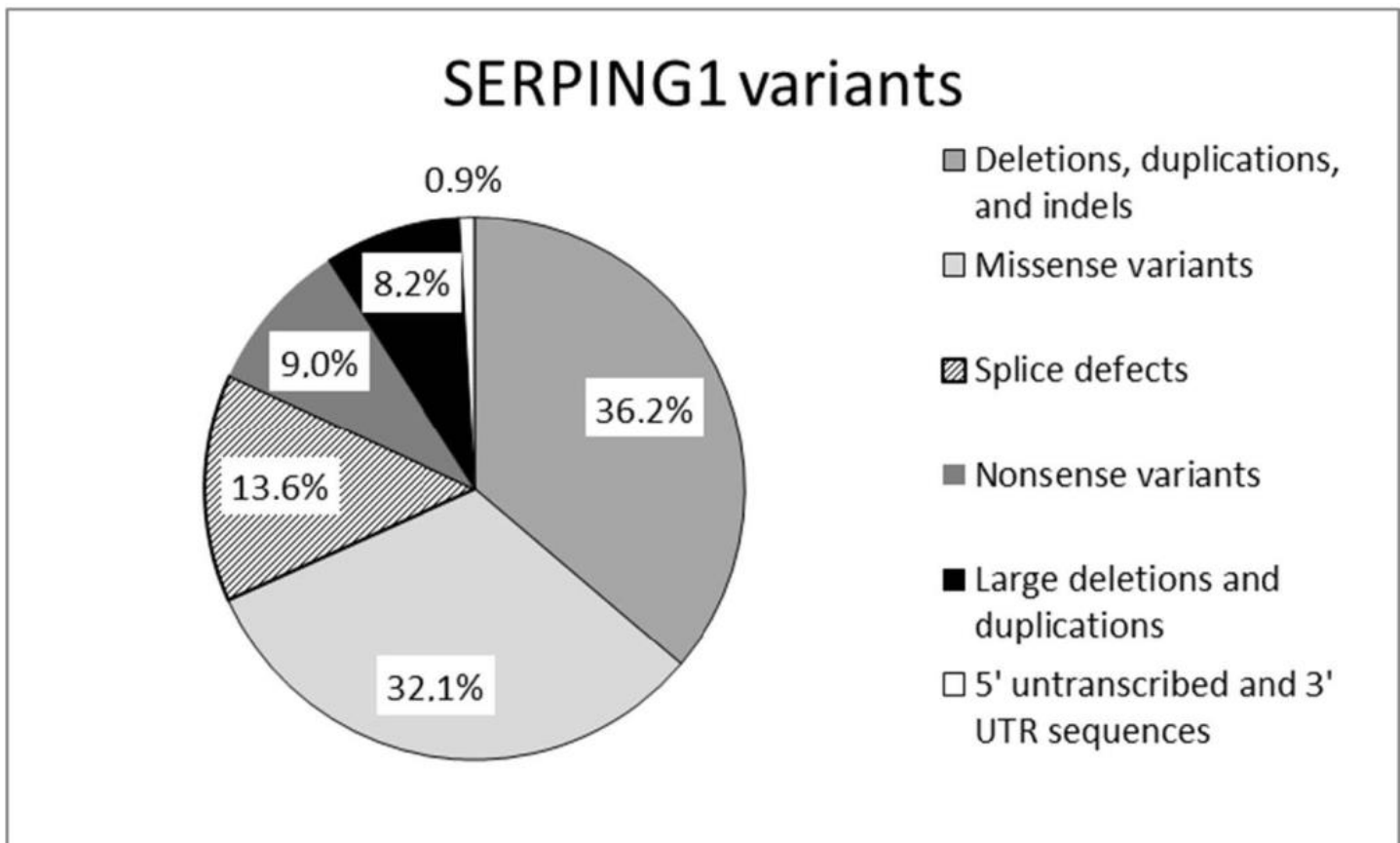


Figura 4. Mutaciones reportadas en el gen SERPING1. (1)

Las mutaciones que conducen al tipo 1 están dispersas por todo el SERPING1. Mapa de mutaciones de tipo 2 alrededor del bucle central reactivo de la proteína (RCL), con la única excepción de una mutación en el residuo de aminoácido Lys251, que afecta la funcionalidad después del plegamiento de la proteína. Este gen se caracteriza por una gran heterogeneidad alélica y se han informado y recopilado aproximadamente 748 mutaciones diferentes en la base de datos de mutaciones de genes humanos (HGMD) y en una base de datos específica en línea de HAE (HAEdb, hae.enzim.hu). La gran mayoría se identificaron como variantes heterocigotas (729), aunque se encontraron variantes homocigotas en 10 probandos y variantes heterocigotas compuestas (nueve combinaciones). Además, los probandos se identificaron como casos de novo y seis probandos con variantes heterocigotas exhibieron mosaicismo gonadal. (1)

La gravedad y el curso del AEH pueden variar mucho incluso entre miembros de la familia que tienen la misma mutación. La correlación entre los diferentes tipos de mutaciones y el fenotipo clínico es controvertida. Solo los pacientes que portaban mutaciones de sentido erróneo que conducían al cambio de un solo aminoácido presentaban un fenotipo clínico menos grave. También se ha postulado la participación de cambios epigenéticos y factores ambientales (es decir, temperatura, pH y estrés oxidativo) en la patogenia del AEH. (1)

Recientemente, la llegada de nueva tecnología permitió la identificación de nuevas variantes de SERPING1 en pacientes con C1-INH-HAE en regiones intrónicas patogénicas particulares. Estos son difícilmente detectables con un enfoque de secuenciación directa. Utilizando la tecnología NGS, se han detectado dos variantes intrónicas profundas patogénicas: la c.-22-155G > T ubicada en el intrón 1 y la c.1029 + 384A > G ubicada en el intrón 6. (1)

7.2 La genética de nC1-INH-HAE

En 2000, por separado Bork et al. y Binkley et al. describieron otro tipo de AEH con un C1-INH cuantitativa y cualitativamente normal (etiquetado como nC1-INH-HAE). En este tipo raro de AEH, las manifestaciones clínicas fueron similares a las del AEH por deficiencia de C1INH, excepto que hay un mayor predominio femenino debido a la agravación durante el embarazo y la dependencia de estrógenos. En estos grupos de pacientes no se detectó mutación en el gen SERPING1. En 2006 se detectaron por primera vez dos mutaciones missense (p.Thr328Lys y p.Thr328Arg) en el gen F12 en seis de veinte familias alemanas con nC1-INH-HAE. Se han identificado otras mutaciones patogénicas raras en este gen en el mismo locus en diferentes cohortes: gen F12 que codifica el factor de coagulación XII. HAE-FXII se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta y es el resultado de una mutación de ganancia de función en el gen F12. Todas estas mutaciones ocurren en el exón 9 de F12 que codifica una región altamente glicosilada de la proteína y conduce a una mayor producción de Factor XII activado (Factor XIIa) a través de la activación por plasmina. (1)

Tabla 3. Resumen las mutaciones descritas en F12 y en el resto de genes asociados a nC1-INH-HAE.

Tabla 3. Resumen de las mutaciones en nC1-INH-HAE	
F12	T328K
	T328R
	c.971_1018 + 24del72
	c.892_909dup
PLG	K330E
ANGPT1	A119S
	A8V
	Q370H
KNG1	M379K
MIO	R217S
HS3ST6	T144S
F12 o FXII: Factor XII, PLG: plasminógeno, ANGPT-1: angiopoyetina-1, KNG1: gen Kininogeno1, MIO: mioferlina, HS3ST6: heparan sulfato-glucosamina 3-sulfotransferasa 6	

En los años siguientes, familias o individuos con nC1-INH-HAE, en particular familias con nC1-INH-HAE y sin mutación en el gen F12, fueron analizados a menudo por secuenciación del exoma completo (WES), pero también por un gen candidato directo enfoque. Estos estudios permitieron la identificación de cinco nuevos genes ligados a nC1-INH-HAE. En 2018 se describió una nueva variante en el gen del plasminógeno (PLG) en pacientes con nC1-INH-HAE. La mutación c.988A > G, ubicada en el exón 9 del gen PLG, conduce a la mutación missense p.Lys330Glu (K330E) en el dominio kringle 3 de la

proteína PLG. En grandes familias de casos múltiples, se demostró la segregación conjunta de la mutación con el fenotipo de la enfermedad; el patrón de herencia fue autosómico dominante, con penetrancia incompleta. Esta mutación se ha informado en más de 14 pacientes con nC1-INH-HAE pertenecientes a 4 familias y se transmitió como un rasgo autosómico dominante que presenta penetrancia incompleta. Esta mutación ha sido reportada en más de 125 individuos afectados de diferentes países. El plasminógeno es la proteína precursora inactiva de la enzima plasmina. La plasmina juega un papel en la producción de bradicinina a través de la activación del factor XII. La proteína mutante conduce a una mayor producción de bradicinina. (1)

En el mismo año, en miembros femeninos afectados de una gran familia nC1-INH-HAE, se identificó una variante sin sentido en el gen angiopoyetin-1 (ANGPT1), c.355G > T (p.Ala119Ser). Esta variación interrumpe la multimerización de la proteína y afecta la capacidad de la proteína para unirse a su receptor específico en las células endoteliales, lo que sugiere un mecanismo novedoso e independiente que conduce a la permeabilidad vascular y al angioedema a través de un mecanismo de haploinsuficiencia. Otras variantes potencialmente patogénicas de ANGPT1 (p.Ala8Val; p.Gln370His) fueron encontradas por Cagini et al. (1)

Recientemente, WES ha llevado a la identificación de otras dos variantes causales en dos familias nC1-INH-HAE. Bork et al. identificaron una nueva variante del gen KNG1 que codifica el cininógeno (proteínas) de alto y bajo peso molecular. La nueva mutación (p.Met379Lys) resultó en la sustitución de una metionina con lisina en la posición 379 y se cosegregó con síntomas clínicos de angioedema hereditario (AEH) con niveles normales de C1-INH en tres generaciones de una gran familia alemana.

En 2020, en una familia italiana, se identificó una variante rara de mioferlina (MYOF Arg217Ser) y tres de cada cuatro portadores eran sintomáticos. La variante MYOF-217S actúa con un mecanismo de ganancia de función y permite una mayor capacidad de la proteína mutante para localizar VEGFR-2 en la membrana plasmática en respuesta a los estímulos de VEGF, lo que sugiere la participación de la señalización mediada por VEGF en el AEH. La identificación de la variante MYOF-217S como causante del AEH sugiere una implicación de la señalización mediada por VEGF en la fisiopatología del AEH. (1)

Al realizar la secuenciación del exoma completo en una familia multigeneracional con nC1-INH-HAE, se identificó una mutación en heparán sulfato (HS)-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 (HS3ST6). Esta mutación, c.430A > T (p.Thr144Ser), se ha encontrado en los tres familiares afectados. Este gen codifica HS-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 (3-OST-6), que participa en el último paso de la biosíntesis de HS. Se supone que la mutación p.Thr144Ser da como resultado una biosíntesis incompleta de HS y es probable que afecte las interacciones de la superficie celular de los actores clave en la formación de angioedema y represente un mecanismo novedoso para el desarrollo de la enfermedad. (1)

8 Factores desencadenantes

Se han encontrado asociaciones entre el HAE y enfermedades autoinmunes como la tiroiditis, lupus, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal o algunas formas de glomerulonefritis. Se ha propuesto que esta asociación puede ser debida a los bajos niveles de C4 que presentan estos pacientes, ya que el C4 es importante en el aclaramiento de inmunocomplejos. (17)

Por otra parte, se conocen una serie de factores que pueden desencadenar. Entre los más comunes se encuentran procedimientos dentales y la intubación. Menos frecuente son la presencia de piercing lingual, el edema genital en mujeres tras mantener relaciones sexuales, montar en bicicleta o a caballo,

el estrés, la exposición al frío, ciertos alimentos, la infección por *Helicobacter pylori*, así como fármacos como los anticonceptivos orales, los IECAS y el tamoxifeno. (17)

En los niños, la mayoría de los ataques ocurren debido a infecciones de las vías respiratorias superiores, traumatismos mecánicos y estrés. En adolescentes, la menstruación y la ovulación son desencadenantes frecuentes de angioedema. Los medicamentos como los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son desencadenantes adicionales. (18)

9 Diagnóstico

Los pacientes con HAE pueden ser diagnosticados y manejados por especialistas o por médicos de atención primaria en función de las circunstancias individuales. Existen criterios clínicos y de laboratorio para su diagnóstico, los cuales se presentan en la tabla 4. (4)

Una historia familiar de angioedema, dolor abdominal y edema lingual recurrentes apoyan el diagnóstico, aunque no es indispensable, porque existen mutaciones de novo. (4)

Criterios diagnósticos del AEH

(El diagnóstico requiere un criterio clínico y un criterio de laboratorio)

Criterios clínicos:

- Angioedema subcutáneo no inflamatorio, autolimitado, sin urticaria, recurrente y de duración mayor de 12 horas.
- Dolor abdominal autolimitado sin etiología orgánica, recurrente y de duración mayor de 6 horas.
- Edema laríngeo recurrente.

Criterios analíticos:

- Niveles de C1 inhibidor por debajo del 50% de los niveles normales en 2 determinaciones, después del primer año de vida.
 - Función del C1 inhibidor menor del 50% de lo normal en 2 determinaciones, después del primer año de vida.
 - Mutación del gen C1 inhibidor (este criterio sólo puede ser usado para el diagnóstico en pacientes < 1 año).
 - Niveles bajos de C4 durante las crisis, siendo habitualmente normales en periodos intercrisis.
-

Tabla 4: Criterios diagnósticos del angioedema hereditario (4)

En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico de AEH se basa en las características de laboratorio de un nivel funcional bajo (50% normal) de C1-INH y C4 profundamente deprimido.^{1,7} Los niveles antigénicos (o cuantitativos) de C1-INH son bajos en pacientes con AEH tipo 1. Las concentraciones absolutas de función C4 o C1-INH no cambian con los síntomas agudos. Por lo tanto, no es necesario esperar un ataque de angioedema para obtener una muestra de diagnóstico. El nivel de C4 es una excelente prueba de detección para pacientes de 12 meses de edad porque detectará al menos el 95 % de los pacientes con deficiencia de C1-INH.⁵ La concentración de C4 será de 10 mg/dl durante los episodios activos y no activos. En el AEH tipo 2, C1-INH es cuantitativamente normal, pero el análisis funcional revela actividad reducida. Los pacientes con AEH con C1-INH normal tienen concentraciones de C4 normales; Los niveles y la función de C1-INH también son normales. Además de niveles bajos de C4, los pacientes con AAE tienen concentraciones bajas de C1q.¹ C3 es normal en AEH y AAE. (19)

Los hallazgos de laboratorio en AEH y AAE se resumen en la Tabla 5 (19) y tabla 6. (5)

Tabla 5. Ejemplos de hallazgos de laboratorio en síndromes de angioedema hereditarios y adquiridos

	Angioedema hereditario			Angioedema adquirido	
	Tipo 1	Tipo 2	C1-INH normal	Tipo 1	Tipo 2
Nivel antigénico C1-INH	↓	Normales ó ↑	Normal	↓	Normal o ↓
C1-INH actividad funcional	↓	↓	Normal	↓	↓
C4	↓	↓	Normal	↓	↓
C1q	Normal	Normal	Normal	↓	↓

C1-INH: inhibidor de la esterasa C1, ↓: disminuido, ↑: aumentado. (19)

Tabla 6. Factores distintivos del angioedema hereditario frente a otras formas de angioedema recurrente

	Deficiencia de C1-INH			C1-INH normal		Mediador de mastocitos
	HAE-C1-INH tipo I	HAE-C1-INH tipo II	Angioedema adquirido-C1-INH	HAE-FXII, HAE-ANGTP1, HAE-PLG, HAE-desconocido	Angioedema inducido por inhibidores de la ECA	Angioedema con urticaria
Marcadores de laboratorio	-Baja actividad plasmática de C1-INH -Nivel bajo de C1-INH en plasma -Nivel bajo de C4 en plasma	-Actividad plasmática de C1-INH baja -Nivel plasmático de C1-INH normal -Nivel plasmático de C4 bajo	-Actividad plasmática de C1-INH baja -Nivel plasmático de C1-INH bajo -Nivel plasmático de C4 bajo	-Mutación normal de FXII/ANGPT1/PLG (diagnóstico por genotipado)	Normal	-Normal -La triptasa de mastocitos puede estar elevada en presencia de anafilaxia (pequeña minoría)

			-Nivel plasmático de C1q bajo			
			-Título alto de anticuerpos anti-INH-C1 (algunos pacientes)			
ACE = enzima convertidora de angiotensina; ANGPT1 = angiopoyetina-1; C1-INH = inhibidor de C1; FXII = factor XII; AEH = angioedema hereditario; PLG = plasminógeno. (5)						

Con la exclusión del AEH tipo 3, la concentración de C4 se reduce durante los períodos agudo y de reposo, y es la prueba de elección para confirmar o excluir estas condiciones. La concentración de C3 es normal, algo paradójicamente. La concentración de C2 puede reducirse durante los episodios agudos de AEH. Si la concentración de C4 es de 10 mg/dL, se debe obtener la concentración de C1q para ayudar a diferenciar hereditario de AAE. (19)

En la figura figura 5 se presenta el algoritmo diagnostico para el diagnostico de HAE (3)

9.1 Diagnostico diferencial

La tabla 7 presenta el diagnóstico diferencial que incluye los procesos que cursen con edema cutáneo y/o laríngeo sin urticaria. (4)

- Reacciones alérgicas y anafilácticas: generalmente son de rápida progresión, afectación de múltiples órganos, agente etiológico identificable y pueden incluir urticaria y sibilancias (nunca en AEH).
- Angioedema idiopático: es un diagnóstico de exclusión. El estudio del complemento es normal.
- Angioedema inducido por drogas: ACO e IECAS en particular. Estudio de complemento y prot-C1-inh son normales.
- Enfermedades autoinmunes, como LES, polimiositis, dermatomiositis y síndrome de Sjögren pueden presentar edema facial, periorbitario y en manos. La inflamación suele ser más persistente.
- Alteraciones tiroideas: hipo e hipertiroidismo pueden presentar cambios similares al angioedema pero con un curso de semanas a meses y no de manera episódica.
- Síndrome de la vena cava superior: puede presentar edema facial, cuello y extremidades superiores de rápida evolución. No presentan alteraciones en prot-C1-inh y sería previsible un progresivo empeoramiento de la inflamación.
- Tumores de la cabeza: pueden presentar edemas localizados, no presentan alteraciones en prot-C1-inh y suelen evolucionar con un progresivo empeoramiento de la inflamación.
- Otras entidades: como queilitis granulomatosa, síndrome Melkersson-Rosenthal, o triquinosis.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial del angioedema hereditario

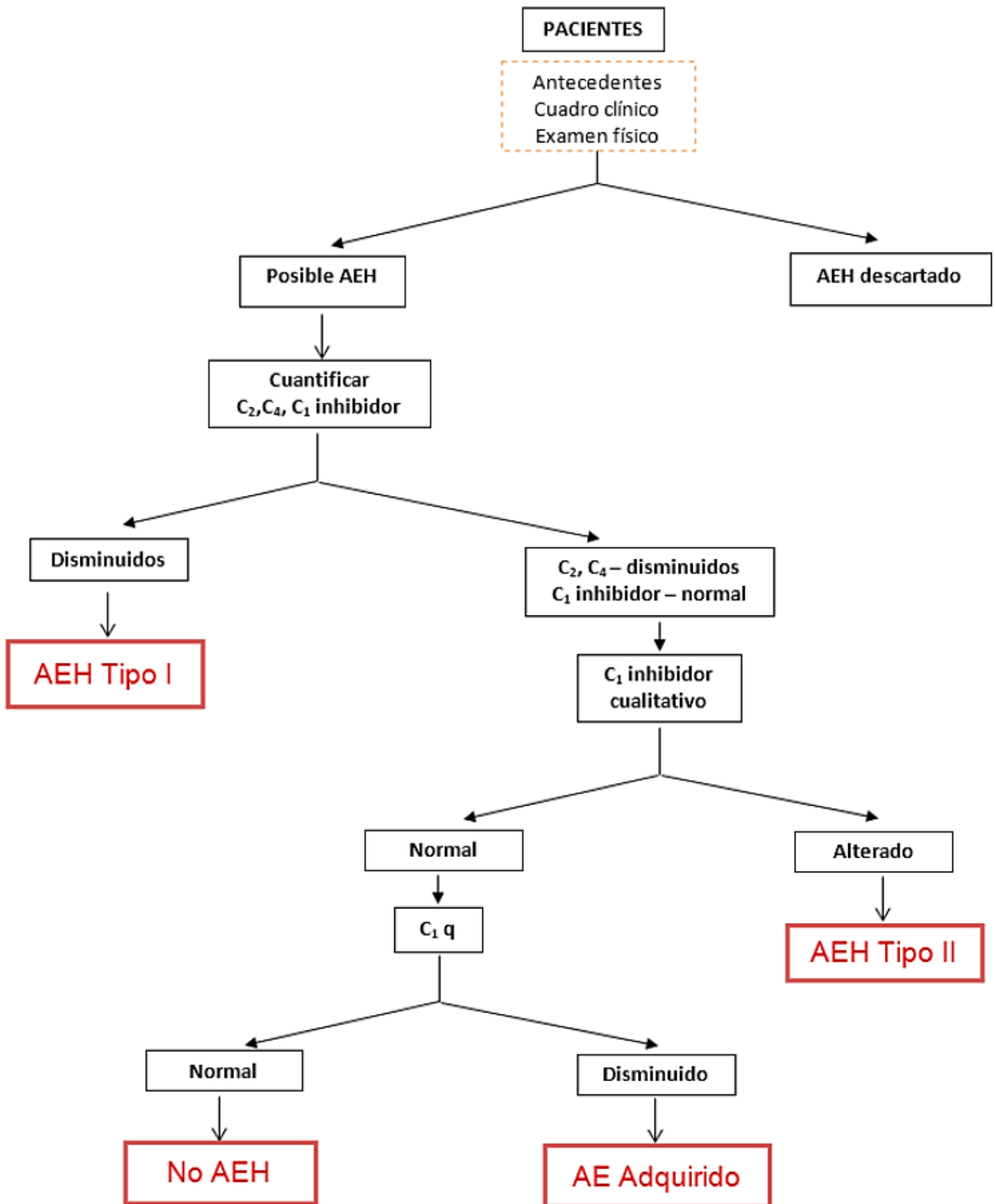


Figura 5. algoritmo diagnostico para el diagnostico de HAE (3)

9.2 Pruebas genéticas

La implementación de tecnologías NGS, la secuenciación de todo el genoma y, especialmente, la secuenciación del exoma completo (WES) permite la identificación de genes adicionales no reconocidos previamente como nC1-INH HAE. Además de su papel en la investigación, NGS también representa una herramienta muy importante en el diagnóstico clínico. En aproximadamente el 5 % de los pacientes con C1-INH-HAE, no se identifica ninguna mutación causal con el cribado mutacional estándar de los exones codificantes y los límites exón-intrón en el gen SERPING1. Los métodos convencionales para el genotipado de pacientes C1-INH-HAE no permiten el análisis de las regiones intrónicas de SERPING1. Recientemente, con una plataforma personalizada de secuenciación de próxima generación (NGS), ha sido posible analizar SERPING1 en su totalidad e identificar dos variantes intrónicas profundas patogénicas: c.-22- 155G > T ubicada en el intrón 1 y c.1029 + 384A >. Sin embargo, el genotipado SERPING1 no se recomienda para el diagnóstico de C1-INH-HAE porque C1-INH-HAE presenta una gran heterogeneidad alélica y las pruebas bioquímicas de C1-INH son rentables y confiables. (1)

La comprensión de la base genética de nC1-INH HAE permite mejorar el diagnóstico mediante el uso de un enfoque de análisis de mutaciones. El genotipado es necesario para el diagnóstico de nC1-INHHAE. Dado que se han identificado cuatro alteraciones F12 en el exón 9, solo se debe investigar el exón 9 de F12 como biomarcador de diagnóstico molecular de rutina de FXII-HAE. Las variantes patogénicas PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF o HS3ST6, además de las variantes en F12, podrían servir como biomarcadores de diagnóstico para pacientes con angioedema inexplicable, proporcionando un ensayo a nivel molecular para establecer un diagnóstico de AEH con C1-INH normal. Además, es concebible que más allá de los genes ya asociados con el AEH, queden por examinar muchos otros genes de enfermedades candidatas, incluidos muchos asociados con el endotelio. (1)

La identificación de nuevos genes y familias con AEH con C1-INH normal facilitará el diagnóstico de pacientes adicionales y el estudio de los mecanismos de patogenia de este conjunto de trastornos. Comprender la fisiopatología de la enfermedad podría permitir la identificación de nuevas dianas terapéuticas y mejorar las herramientas clínicas para el manejo de la enfermedad. (1)

10 Tratamiento

Dado que HAE-C1-INH es una enfermedad genética, actualmente no es viable un tratamiento causal. Las estrategias terapéuticas se centran en la reversión y/o prevención de los ataques, reducción de la morbilidad y mortalidad y mejora de la calidad de vida. Existen dos enfoques de tratamiento: el tratamiento a demanda de los ataques agudos y el tratamiento profiláctico, tanto a corto como a largo plazo (Tabla 8 y 9). (5) (14)

Tabla 8. Factores distintivos del angioedema hereditario frente a otras formas de angioedema recurrente

Deficiencia de C1-INH			C1-INH normal		Mediador de mastocitos
HAE-C1-INH tipo I	HAE-C1-INH tipo II	Angioedema adquirido-C1-INH	HAE-FXII, HAE-ANGTP1, HAE-PLG, HAE-desconocido	Angioedema inducido por inhibidores de la ECA	Angioedema con urticaria

Tratamiento	Ataques agudos: procedimientos de emergencia si es necesario, concentrado de C1-INH, icatibant, ecallantide Profilaxis: concentrado de C1-INH, andrógenos, (ácido tranexámico)	Ataques agudos: procedimientos de emergencia si es necesario, C1-INH concentrado, icatibant, ecallantide Profilaxis: C1-INH concentrado andrógenos, (ácido tranexámico)	Tratamiento de la enfermedad subyacente Concentrado de C1-INH, icatibant, ecallantide, ácido tranexámico, rituximab Profilaxis: ácido tranexámico	Ataques agudos: procedimientos de emergencia si es necesario, concentrado de C1-INH, icatibant Profilaxis: ácido tranexámico, progestágenos, andrógenos	Procedimientos de emergencia si es necesario Interrupción inmediata de los inhibidores de la ECA	Procedimientos de emergencia si es necesario Adrenalina (en minoría con inicio rápido y sospecha de anafilaxia) Corticoides Antihistamínicos
--------------------	---	--	---	--	---	---

ACE = enzima convertidora de angiotensina; ANGPT1 = angiopoyetina-1; C1-INH = inhibidor de C1; FXII = factor XII; AEH = angioedema hereditario; PLG = plasminógeno. (5)

Tabla 9. Resumen de tratamientos para el angioedema hereditario

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Eventos adversos potenciales
C1-INH derivado de plasma (Berinert, Haegarda, CSL Behring)	Autoadministración, aguda y profiláctica	20 U/kg IV	Intravenosa, subcutánea (solo EE. UU.)	Inhibe la calicreína plasmática, la coagulación factores de unión XIIa y XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	-Muy raras: anafilaxia (*) -Teórica: transmisión del agente infeccioso -Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, hipersensibilidad, nasofaringitis, mareos (+)
C1-INH derivado de plasma (Cinryze, Shire)	Autoadministración, aguda y profiláctica	-Niños (6–11 años): 500 U IV cada 3–4 días; pueden ser necesarias dosis de hasta 1000 U IV cada 3 o 4 días. Adolescentes >12 años y adultos: 1000 U IV cada 3-4 días; es posible que se deban considerar dosis de hasta 2500 U IV cada 3 o 4 días en función de la	Intravenoso	Inhibe la calicreína plasmática, la coagulación factores de unión XIIa y XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	-Muy raro: anafilaxia Teórico: transmisión de agente infeccioso

		respuesta del paciente.			
C1-INH humano recombinante (Ruconest, Pharming)	Agudo	50 U/kg IV (dosis máxima, 4200 U)	Intravenoso	Inhibe la calicreína plasmática, la coagulación factores de unión XIIa y XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	-Poco frecuentes: anafilaxia (en alergia al conejo)
Ecallantide (Kalbitor, Comarca)	Agudo (solo EE. UU.)	30 mg SC	Subcutáneo	Inhibe la calicreína plasmática	-Frecuentes: tiempo de tromboplastina parcial prolongado, reacciones anafilácticas -Poco frecuentes: desarrollo de anticuerpos antifármaco
Icatibant (Firazyr, Comarca)	Autoadministración, aguda	-Adultos: 30 mg SC Children: -12–25 kg, 10 mg SC -26–40 kg, 15 mg SC -41–50 kg, 20 mg SC -51–65 kg, 25 mg SC	Subcutáneo	Antagonista del Receptor de bradicinina B2	-Frecuentes: hinchazón local, dolor, prurito en el lugar de la inyección
Inhibidor de C1 derivado de plasma (HAEGARDA, CSL Behring)	Profilaxis en pacientes ≥12 años de edad	60 U/kg SC dos veces por semana	Subcutáneo	Inhibe la calicreína plasmática, la coagulación factores de unión XIIa y XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 y plasmina	-Frecuentes: reacción leve en el lugar de la inyección -Raros: riesgo de anafilaxia -Teórico: transmisión de agentes infecciosos
Lanadelumab (Takhzyro, Takeda)	Profilaxis en pacientes ≥12 años de edad	-300 mg SC cada 2 semanas; -300 mg cada 4 semanas pueden ser consideradas	Subcutánea	Inhibe la calicreína plasmática	-Frecuentes: reacción leve en el lugar de la inyección, mareos, PTT prolongado‡

		si el paciente está libre de ataques durante > 6 meses			Raros: riesgo de anafilaxia
Ácido tranexámico (Actrapid, Transamin)	Profilaxis	10-15 mg/kg cada 4-8 horas (Max 1 g/4-8h).	Oral, intravenoso	Agente anti fibrinolíticos	-Frecuentes: náuseas, vértigo, diarrea, hipotensión postural, fatiga, calambres musculares con aumento de las enzimas musculares -Raros: trombosis
Andrógenos atenuados (danazol y oxandrolona) (Ladogal)	Profilaxis	2.5 a 10 mg/kg/día por cinco días antes y dos a cinco días después del procedimiento, máximo 600 mg/día	Oral	Interfiere en la síntesis de esteroides gonadales	-Frecuentes: aumento de peso, virilización, acné, alteración de la libido, dolores y calambres musculares, dolores de cabeza, depresión, fatiga, náuseas, estreñimiento, anomalías menstruales, aumento de las enzimas hepáticas, hipertensión y alteraciones del perfil lipídico -Poco frecuentes: disminución de la tasa de crecimiento en niños, masculinización del feto femenino, ictericia colestática, peliosis hepática y adenoma hepatocelular

(*): administración intravenosa, (+): administración subcutánea, (‡): Un PTT prolongado no es clínicamente significativo. El aumento se debe a la inhibición de la “retroalimentación” para la activación del factor XII por la calicreína. (5) (14)

10.1 Tratamiento a demanda

La Organización Mundial de Alergia recomienda encarecidamente el tratamiento temprano de los ataques de HAE-C1-INH con concentrado de C1-INH, icatibant o ecallantide; el ácido tranexámico o los andrógenos son ineficaces para los ataques agudos (Tabla 9). El tratamiento a demanda se asocia con una duración más corta del ataque y una morbilidad relacionada con la enfermedad reducida en comparación con ningún tratamiento. Dado que los ataques intercurrentes ocurren a pesar de la

profilaxis actualmente disponible, se recomienda a cada paciente que tenga un plan de acción para el tratamiento de los ataques agudos, idealmente a través de la autoadministración. (5)

El concentrado de C1-INH, ya sea derivado de plasma o recombinante, reemplaza la proteína C1-INH deficiente o disfuncional y, por lo tanto, regula la producción de bradicinina a través de la inhibición del sistema de contacto. Tanto el C1-INH derivado de plasma como el recombinante son efectivos y bien tolerados para el tratamiento de ataques agudos. Actualmente, dos concentrados de C1-INH derivados de plasma (Berinert, CSL Behring; Cinryze, Shire) y un C1-INH recombinante (Ruconest, Pharming) están disponibles para el tratamiento a pedido de los ataques de angioedema hereditario (Tabla 9). (5)

Si bien los concentrados de C1-INH para el tratamiento a demanda requieren administración intravenosa, también están disponibles dos terapias subcutáneas a demanda (Tabla 9). El icatibant (Firazyr, Shire) es un inhibidor del receptor de bradiquinina B2 que se usa para la terapia a pedido de los ataques de angioedema hereditario. Ecallantide (Kalbitor, Shire) es un inhibidor de la calicreína, autorizado solo en los EE. UU., que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de ataques agudos. Ecallantide requiere la supervisión de un profesional de la salud debido al riesgo de reacciones anafilácticas, mientras que los otros tratamientos están disponibles para la autoadministración del paciente o del cuidador después de la capacitación. (5)

10.2 Tratamientos en etapa tardía de desarrollo

La tolerabilidad y eficacia de lanadelumab subcutáneo, un anticuerpo monoclonal contra la calicreína plasmática para el tratamiento profiláctico de los ataques de angioedema hereditario, se ha estudiado en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 125 pacientes con angioedema hereditario tipo I o II (estudio HELP; NCT02586805). El tratamiento con lanadelumab redujo significativamente la tasa media de ataques en comparación con el placebo (0,26–0,53 frente a 1,97 ataques/mes confirmados por el investigador, respectivamente) durante el período de tratamiento de 26 semanas. Un estudio de extensión de etiqueta abierta evaluará la tolerabilidad a largo plazo y la eficacia de lanadelumab para la prevención de ataques de angioedema hereditario. (9)

Actualmente se está desarrollando un inhibidor de la calicreína plasmática oral, BCX7353. La parte 1 de un estudio de fase 2, de rango de dosis, controlado con placebo que evaluó la eficacia, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de BCX7353 para la prevención de los ataques de angioedema hereditario encontró que las dosis diarias de BCX7353 oral de 125 mg o más redujeron significativamente la tasa de angioedema hereditario. ataques de angioedema en comparación con placebo, observándose la mayor reducción con una dosis diaria de 125 mg (74 %, $P < 0,001$). Los eventos adversos gastrointestinales fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia, ocurriendo en el 29 %, 50 % y 44 % de los tratados con 125 mg, 250 mg y 350 mg de BCX7353 respectivamente. (5)

10.3 Angioedema hereditario con C1-INH normal

El aumento de la producción de bradicinina media tanto en HAE-C1-INH como en HAE-nC1-INH, por lo que los tratamientos disponibles para HAE-C1-INH, en particular el concentrado de C1-INH y el icatibant, son efectivos para diferentes tipos de HAE-nC1-INH. (5)

11 Profilaxis

11.1 Profilaxis a corto plazo

Los pacientes con angioedema hereditario deben recibir profilaxis a corto plazo con concentrado de C1-INH antes de situaciones que puedan inducir un ataque, por ejemplo, procedimientos quirúrgicos y dentales, o intervenciones médicas invasivas. El concentrado de C1-INH es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la profilaxis a corto plazo. Sin embargo, dado que aún pueden ocurrir ataques de avance, el acceso al tratamiento a pedido es esencial. Los dos concentrados de C1-INH derivados de plasma, Berinert y Cinryze, están autorizados para la profilaxis a corto plazo (Tabla 9). (5)

11.2 Profilaxis a largo plazo

La profilaxis a largo plazo tiene como objetivo reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques de angioedema hereditario. La necesidad de profilaxis a largo plazo se decide paciente por paciente dependiendo de factores como la frecuencia, la gravedad y la ubicación de los ataques, las comorbilidades y el nivel de control con la terapia a demanda. Los pacientes que reciben profilaxis a largo plazo deben ser monitoreados regularmente para determinar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento y la terapia a pedido debe estar disponible para tratar los ataques intercurrentes. (5)

Los concentrados de C1-INH derivados de plasma se usan comúnmente como profilaxis para pacientes con angioedema hereditario (Tabla 9). La profilaxis de rutina con C1-INH intravenoso derivado de plasma se tolera bien y es eficaz. Hasta hace poco, Cinryze era la única formulación derivada de plasma autorizada para la profilaxis a largo plazo. Sin embargo, esto requiere la administración intravenosa, que puede ser un factor limitante en pacientes con acceso venoso deficiente, y tiene una eficacia limitada (51% de reducción promedio de ataques). Los estudios han demostrado el buen perfil de seguridad y la excelente eficacia de C1-INH subcutáneo (mediana de reducción de ataques del 95 %) y la administración subcutánea es más conveniente y fácil para pacientes que requieren profilaxis a largo plazo. El C1-INH subcutáneo, Haegarda (CSL Behring), está autorizado en los EE. UU. para la profilaxis a largo plazo. (5)

Los andrógenos atenuados se han utilizado para la profilaxis a largo plazo durante mucho tiempo. La administración oral es una ventaja, y su efectividad es alta (83% de reducción promedio de ataques). Sin embargo, pueden ocurrir una serie de efectos secundarios, a menudo dependientes de la dosis, durante el tratamiento a largo plazo (Tabla 9). Si se administran andrógenos atenuados, se debe usar la dosis mínima efectiva (máximo 100-200 mg/día de danazol). (5)

El ácido tranexámico no es tan efectivo como los andrógenos atenuados, aunque tiene menos efectos secundarios. Sin embargo, debido a que se carece de datos de eficacia y existen alternativas disponibles como C1-INH derivado de plasma, el ácido tranexámico, aunque se usa comúnmente en niños, generalmente no se recomienda para la profilaxis a largo plazo. (5)

12 Bibliografía

1. Santacroce, R., D'Andrea, G., Maffione, A. B., Margaglione, M., & d'Apolito, M. (2021). The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
2. Caballero T. (2021). Treatment of Hereditary Angioedema. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 31(1), 1–16. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0653>
3. Ustariz García, Catalino R. (2016). Angioedema hereditario. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(2), http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000200003&lng=es&tlng=es.
4. Vives Toledo R, Sorlí Guerola JV, Sierra Santos L, García Ribes M. Angioedema hereditario. *Rev clín med fam [Internet]*. 2015 Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2015000100008
5. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(7):391-398. doi:10.12968/hmed.2019.80.7.391
6. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012 Feb;379(9814):474–481.
7. Busse PJ, Smith T. Histaminergic angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):467–481.
8. López Lera A. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Med J*. 2021;38(2):82-88. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.10.166
9. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline [published correction appears in *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 May 6;16:33]. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72. Published 2019 Nov 25. doi:10.1186/s13223-019-0376-8
10. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014 Dec;27(4):159–163., 1 en 10 000 (Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):99-118. doi:10.1016/j.emc.2021.09.002
11. Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):99-118. doi:10.1016/j.emc.2021.09.002
12. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ et al; IOS Study Group. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 2018 Dec;8(1):42.
13. Lumry WR, Settupane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S08-S13. doi:10.2500/aap.2020.41.200050
14. Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary Angioedema. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
15. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 6, 2022.
16. Parish LC. Hereditary angioedema: diagnosis and management-a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):843-850

17. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 (Supl 1):3-9.
18. Campos, R. A., Valle, S., & Toledo, E. C. (2021). Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *Jornal of pediatria*, 97 Suppl 1, S10–S16. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011>
19. Patel, G., & Pongracic, J. A. (2019). Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and asthma proceedings*, 40(6), 441–445. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4267>