

*Hereditary angioedema: how many diagnosis were lost?*

**Edva Aparecida Gandolpho<sup>1</sup>, Irerê Avênia P. Oliverio<sup>1</sup>, Anete S. Grumach<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> – Médica do Serviço de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina do ABC; <sup>2</sup> – Doutora em Pediatria. Médica Imunologista da Faculdade de Medicina do ABC. Médica Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia(LIM/56), Departamento de Dermato-logia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

**Resumo**

**Objetivo:** Apresentar uma imunodeficiência rara, o angioedema hereditário, descrita em cerca de 2% dos pacientes com angioedema. A herança é autossômica dominante e quando não tratada pode causar óbito em 25% dos pacientes.

**Método:** Levantamento bibliográfico sobre os aspectos do angioedema hereditário, comentando-se em particular o caso de uma paciente e a demora de seu diagnóstico.

**Resultado:** O diagnóstico da doença geralmente ocorre após os 30 anos de idade, devido as crises se-rem mais intensas e freqüentes.

**Conclusão:** O angioedema hereditário deve ser considerado desde cedo no diagnóstico diferencial do angioedema, para propiciar controle do quadro clínico, diminuição das complicações da doença e melhor qualidade de vida ao paciente.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(6):210-213 inibidor de C1 esterase, angioedema, angioedema he-reditário, diagnóstico, deficiência de complemento.

**Abstract**

**Objective:** Introduce a rare immunodeficiency, the hereditary angioedema, described in about 2% of patients with angioedema. It's inheritance is autosomal dominant and if not treated can lead to the death in 25% of the patients.

**Methods:** A review of literature about aspects hereditary angioedema, regarding particularly the case of the patient and lateness of the diagnosis.

**Results:** The diagnosis of diseases usually happen after 30 years old, just the crisis became more intensity and frequent.

**Conclusion:** The diagnosis of hereditary angioedema should be considered in differential diagnosis of angioedema in order to control clinical symptoms, to reduce the complications and to ensure better quality of the patient's life.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(6):210-213 C1 inhibitor, angioedema, hereditary angioedema, diagnosis, complement deficiency.

**Introdução**

O angioedema hereditário é uma doença decorrente de alterações na concentração ou na atividade do inibidor de C1 esterase<sup>1</sup>, ou ainda, por formação de anticorpos anti-inibidor. Em sua forma hereditária é detectada na primeira ou segunda décadas de vida, a herança é do tipo autossômica dominante, e não há predomínio quanto ao se

xo . A prevalência é cerca de 1:150.000 na po-pulação geral . Apresenta duas formas clássica-mente definidas: angioedema hereditário tipo I, que ocorre de 80% a 85% dos casos, com decrés-cimo da produção da C<sub>1</sub> INH, resultando em ní-veis séricos e teciduais de C<sub>1</sub> INH, com baixa ati-vidade inibitória<sup>2,3,5,6</sup>. O tipo II acomete 15% a 20% dos pacientes, apresenta quantitativamente níveis séricos normais ou elevados, mas com alte-rações funcionais do C<sub>1</sub> INH<sup>2,3,5,6</sup>. A forma adqui-rida afeta adultos ou idosos, muitas vezes está as-sociada a doença proliferativa, em outras com a detecção de anticorpos específicos para molécula do inibidor de C<sub>1</sub> esterase.

Clinicamente, o angioedema manifesta-se por edema circunscrito ao subcutâneo e mucosa, de-sencadeado por exercícios, temperaturas extre-mas, infecções, estresse emocional e traumas, in-cluindo manobras cirúrgicas e dentárias<sup>2,7</sup>. O ede-ma acomete face, vias aéreas superiores, aparelho gastro-intestinal e extremidades, geralmente sem urticária, prurido ou dor<sup>8</sup>. A evolução do edema é de progressão lenta durante as primeiras 36 horas, desaparecendo espontaneamente ao final do 3º dia<sup>7-10</sup>. A freqüência das crises é variável, poden-do ser semanal ou apenas duas ou três vezes por ano, com duração em torno de um a três dias.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com dermatite de contato aguda, lúpus eritematoso sis-têmico, Síndrome de Melkerson-Rosenthal, celu-lite, linfedema, trombose do seio cavernoso, ede-ma cíclico, dermatosiose e tumor facial<sup>2</sup>.

O presente relato apresenta os dados clínicos de uma paciente com angioedema hereditário diag-nosticado após 32 anos de sintomatologia, ressal-tando características que direcionam ao diagnós-tico mais precoce e tratamento da doença.

### Relato de caso

R.F.O., sexo feminino, 32 anos, branca, soltei-ra, natural e procedente de São Paulo, encaminha-da para o serviço de Imunologia Clínica da Facul-dade de Medicina do ABC por apresentar edema facial limitado a região maxilar e membros supe-riores indolor, não pruriginoso, não eritematoso desde os seis meses de idade. Relatava desenca-deamento do quadro pós-trauma leve, de forma esporádica com duração de doze horas e remissão espontânea, sem seqüelas. Quando criança, apre-sentava dor abdominal difusa acompanhada de vômito, independente do edema facial. Na ado-lescência, houve piora dos episódios, associados ao início do fluxo menstrual com edema em face, comprometendo as vias aéreas superiores, sendo necessário procurar o pronto-socorro para alívio dos sintomas. Tratada por várias vezes como rea-ção alérgica, recebeu hidroxizina VO e imunote-rapia específica para ácaros. O tratamento para o quadro abdominal foi feito com bloqueador H<sub>2</sub>, após a realização de endoscopia digestiva alta constatando gastrite erosiva leve. Há quatro anos, houve piora dos episódios de edema em face e vias aéreas superiores, com duração média de quatro a cinco dias, necessitando de duas interna-ções hospitalares. No período de internação fez uso de corticosteróide EV, anti-histamínico EV e adrenalina SC. Não há relatos semelhantes na fa-mília. Os resultados da avaliação laboratorial es-tão representados na tabela 1.

**Tabela 1** – Avaliação laboratorial específica da paciente R.F.O.

Exames	Valores obtidos	Valores normais
C3	55 mg/dl	55 à 120 mg/dl
C4	14 mg/dl	20 à 50 mg/dl
CH50	29 UI	53 à 110 UI
C1 INH	3,68 mg/dl	21 à 39 mg/dl
IgE	27 UI/ml	Inferior a 100 mg/dl
Rast para inalantes	Negativo	Negativo
Teste cutâneo (inalantes e alimentos)	Negativo	Negativo

### Discussão

O angioedema hereditário atualmente ainda é de pouco conhecimento médico, muitas vezes o seu diagnóstico é tardio, acarretando em trata-mento inadequado e investigação laboratorial des-necessária. A suspeita clínica é estabelecida pela história clínica, antecedentes familiares e pelos exames laboratoriais.

A idade de início de sintomas relatada na lite-ratura, está na adolescência ou no adulto<sup>1,6,7</sup>, por-tanto, a paciente descrita desenvolveu sintomas em idade precoce, aos seis meses de idade. Apro-ximadamente 20% a 25% dos pacientes não pos-suem antecedentes familiares<sup>4,11</sup>; em nosso caso nada foi encontrado.

As manifestações clínicas, principalmente de edema subcutâneo, são desencadeadas por traumas leves, estresse psicológico e menstruação<sup>4,12</sup>. Este quadro é mais intenso na face e em membros superiores, locais estes mais sujeitos a traumas. Os sintomas gastro-intestinais como dores abdominais, diarreia e vômito ocorrem devido ao edema de alças, estômago e de vias biliares<sup>3,8,11,13,14</sup>. A dor abdominal crônica referida pela paciente, determinou a realização de endoscopia digestiva alta e uso de bloqueador H<sub>2</sub>, em decorrência do diagnóstico inadequado de gastrite erosiva leve, como causa principal das queixas. O angioedema pode apresentar em 50% dos casos como única manifestação, o quadro de dor abdominal<sup>11,13</sup>. Quadro de abdome agudo, muitas vezes leva o paciente a procedimentos cirúrgicos emergenciais.

Entretanto, o sintoma mais grave associado ao angioedema é o comprometimento das vias aéreas superiores, levando ao edema de glote e ao óbito. Esta ocorrência foi observada na paciente durante a adolescência, resultando no atendimento de urgência para o alívio dos sintomas e já na fase adulta, levou à duas internações hospitalares. A mortalidade por asfixia é descrita por vários autores em cerca de 30% a 40%, podendo ocorrer em qualquer idade, inclusive em pessoas idosas<sup>3,13,15,16</sup>. O intervalo entre o edema de laringe e a asfixia, como relatado por Bork *et al* (2000), pode variar de 20 minutos até 14 horas<sup>3,13,15,16</sup>.

O diagnóstico diferencial do angioedema hereditário deve ser feito principalmente com o angioedema de origem alérgica. Os quadros de angioedema e urticária resultam da liberação ou produção de cininas e/ou histamina<sup>11</sup>. A urticária surge ser um evento mediado predominantemente pela histamina, enquanto que o angioedema é mediado primariamente pela bradicinina. Embora a urticária envolva especificamente camadas superficiais da pele como a epiderme e a derme superior, o angioedema envolve camadas mais profundas (derme inferior e tecido subcutâneo) e órgãos viscerais, incluindo o sistema respiratório e gastro-intestinal<sup>11</sup>. No angioedema hereditário não são relatados fatores desencadeantes como medicamentos, ingestão de alimentos ou picadas de insetos, referidos quando da etiologia alérgica<sup>13</sup>. Embora tenha se mostrado na história clínica a ausência destas características, a paciente foi tratada muitas vezes com anti-histamínicos e até submetida a imunoterapia, demonstrando a falta de reconhecimento desta doença.

Ainda, no angioedema hereditário o edema é frio, sem sinais flogísticos, raramente associado com urticária e auto limitado por um período compreendido entre dois e cinco dias<sup>1,2,17</sup>. Há relatos demonstrando que a resposta terapêutica com a administração de anti-histamínico, corticóide ou epinefrina, é ineficaz; mas pode falsear a elucidação diagnóstica quando coincidir o seu uso ao período de regressão espontânea do edema. No presente relato, a duração média dos sintomas foi de quatro à cinco dias, sendo utilizado nas internações hospitalares corticóides, anti-histamínicos e adrenalina<sup>11</sup>.

A terapêutica do angioedema hereditário é dividida entre o tratamento dos ataques agudos e a profilaxia de novos episódios. Na fase aguda o tratamento consiste na reposição de C<sub>1</sub> INH com preparações de concentrado de C<sub>1</sub> INH<sup>1,11</sup>. Na sua indisponibilidade substituir-se por plasma fresco congelado. O tratamento profilático com andrógenos (Danazol, Stanozolol e Metiltestosterona) ou agentes anti-fibrinolíticos (ácido tranexâmico e epsilon aminocaprílico), deve ser instituído<sup>8,11</sup>. A paciente relatada recebeu um agente antifibrinolítico, o ácido epsilon aminocaprílico, que inibe a ativação de plasmina e ativa os componentes do sistema complemento. Os principais efeitos colaterais descritos são trombose e miosite<sup>1,16-18</sup>, porém evita-se o efeito masculinizante dos hormônios. Orientações gerais como informações sobre o reconhecimento de possíveis agentes desencadeantes das crises de edema e a indicação de medicamentos introduzidos antes de procedimentos cirúrgicos e dentários devem ser feitos. O aconselhamento genético também deve ser proposto, já que a doença é de caráter hereditário<sup>1</sup>.

Geralmente, o diagnóstico de angioedema hereditário ocorre após os 30 anos, devido as crises se tornarem mais intensas e frequentes com o passar dos anos<sup>4,11,14,15</sup>. No caso relatado a demora na re-avaliação do diagnóstico e instituição específico estão inseridas no desconhecimento desta entidade clínica, permitindo que o óbito ocorra numa situação que pode ser prevista e evitada.

## Referências bibliográficas

1. Castro ABPM, Croce J, Diogo CL, Jacob CMA, Pastorino AC, Kirschfink M, *et al*. Angioedema hereditário: aspecto clínico-laboratoriais de sete casos. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 1998; 53(1):21-25.
2. França AT, Reza DD, Guimarães P, Abe AT, Val-le SOR. Angioedema hereditário In: França AT. Urticária e angioedema diagnóstico e tratamento. Revinter, Rio de Janeiro, 2000;10:95-108.

3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*, 2001;161:2417-2427.
4. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine*, 1992; 71:206-214.
5. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*, 2000;132(2):144-150.
6. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol*, 2001;98:157-163.
7. Möller P, Henz BM. Angioedema in: Henz BM, Zuberbier T, Grapple J, Monroe E. *Urticária: cli-nical diagnostic and therapeutic aspects*. Springer, Berlin, 1998, pp 45-54.
8. Kirschfink M, Grumach AS. Deficiências de com-plemento in: Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. Atheneu, Rio de Janeiro, 2001, pp 497-513.
9. Black AK, Greaves MW. Urticária e angioedema in: Kay AB. *Allergy and allergic diseases Oxford*. Blackweel Science, 1997, pp 1586-1607.
10. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi B. Type I hereditary angioedema. Variability of clinical pre-sentation and course within two large kindreds. *J Inter Med*, 1997;241:39-46.
11. Nzeako UC, Frigas A, Tremaine WJ. Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain. *J Clin Gastroenterol*, 2002;34(1):57-61.
12. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1996;334:1666-1667.
13. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Heredi-tary angioedema with normal C1 inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000;356:213-217.
14. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, López T, Maraver A, Arias J, *et al*. Hereditary angioedema: na infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Ann Gastroenterol*, 1995;90(3):471-473.
15. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Procee-dings*, 2000;75(4):349-354.
16. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch In-tern Med*, 2001;161:714-718.
17. Elnick MD. Hereditary angioedema. *South Med J*, 1992;85:1084-1088.
18. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 1989;83:677-682.

#### Endereço para correspondência

Edva Aparecida Gandolpho  
R. das Bandeiras, 72 – sala 11 - Bairro Jardim  
09090-780 - Santo André - SP  
Tel. 11-4990.3491  
E-mail: gandolphoea@bol.com.br

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000