



Angioedema hereditário: intervenções iatrogênicas - Caso clínico comentado

Hereditary angioedema: iatrogenic interventions. Commented case report

Adriane R. R. Neves^{1,2}, Patrícia V. Guimarães^{1,3},
Denise de la Reza^{1,4}, Solange O.R. Valle^{1,4}, Alfeu T. França⁵

Resumo

Objetivo: Apresentar o caso clínico de um paciente com dor abdominal recorrente submetido a quatro intervenções cirúrgicas no período de cinco meses.

Descrição: Paciente masculino, 31anos, com história de dor abdominal recorrente desde os sete anos de idade que motivou diversos atendimentos em serviço de emergência. Nos cinco meses que antecederam a consulta em nosso serviço foi submetido a quatro laparotomias exploradoras sem conclusão diagnóstica, além de referir emagrecimento de 30 kg. Foram dosadas as concentrações séricas do inibidor de C1 esterase (C1-INH) e do quarto componente do complemento (C4), e ambas estavam reduzidas. Iniciado tratamento com hormônio androgênio atenuado, houve melhora clínica, e atualmente está assintomático.

Comentários: Trata-se de um caso de angioedema hereditário (AEH) com predomínio de manifestações gastrintestinais. O retardo no diagnóstico provocou a realização desnecessária de quatro intervenções cirúrgicas, que resultaram em desnutrição e perda de qualidade de vida. O AEH deve ser incluído entre os diagnósticos diferenciais de dor abdominal recorrente com o objetivo de evitar intervenções cirúrgicas iatrogênicas nestes pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4):212-214 dor abdominal; edema angioneurótico; inibidores da C1 esterase; angioedema.

Abstract

Objective: to report a patient with recurrent abdominal pain who had undergone four surgical interventions during a five months period.

Description: 31-yr-old male, with a history of recurrent abdominal pain since he was seven years old, which motivated several emergency visits. During the five months preceding his admission in our Service, the patient had undergone four exploratory laparotomies, with no diagnostic conclusion, besides the weight loss of 30 Kg. C1 esterase inhibitor and C4 serum concentrations were measured, and both were reduced. Treatment with attenuated androgens was initiated, with clinical improvement, and the patient is currently asymptomatic.

Comments: this report is about a hereditary angioedema (HAE) patient with gastrointestinal manifestations predominance. The delay in diagnosis caused four unnecessary surgical interventions, which resulted in malnutrition and loss of quality of life. HAE must be included in recurrent abdominal pain differential diagnosis, in order to avoid iatrogenic surgical interventions in these patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4):212-214 abdominal pain; angioneurotic edema; complement 1 inactivators; angioedema.

1. Mestre em Alergia e Imunologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);
2. Médica do Serviço de Alergia Pediátrica do Hospital dos Servidores do Estado;
3. Médica do Hospital Geral de Bonsucesso;
4. Professora do Curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFRJ;
5. Professor associado e Livre-docente da Faculdade de Medicina da UFRJ e da Faculdade de Medicina da FTESM

Artigo submetido em 20.06.2005, aceito em 12.07.2005.

Introdução

As primeiras descrições de AEH foram realizadas por Osier em 1888, que observou a natureza hereditária desta doença. Em 1963, Donaldson e Evans identificaram a deficiência do inibidor de C1 esterase (C1-INH) no plasma de indivíduos com AEH¹.

Atualmente sabe-se que o AEH é uma doença autossômica rara com variância incompleta. Decorre de alteração

no gene do cromossomo 11, que codifica o C1-INH, uma proteína reguladora da ativação do sistema do complemento, sintetizada principalmente pelos hepatócitos².

O C1-INH atua na inibição da ativação proteolítica de C2 e C4 da via clássica do sistema do complemento, da via de amplificação proteolítica do fator XII (Fator de Hageman), da produção de calicreína, plasmina e de mediadores com atividade de cininas. Sua deficiência leva à inflamação desordenada consequente à produção exagerada de cininas e de fragmentos de C2b (atividade cininogênica), causando vasodilatação, com aumento da permeabilidade vascular e edema. Associado a isto há destruição da camada de fibrina da parede dos vasos pela plasmina, o que determina a aumento da permeabilidade vascular^{2,4}.

Existem dois tipos bem estabelecidos de AEH. O tipo I é o mais frequente (85%) e caracteriza-se pela deficiência quantitativa do C1-INH. O tipo II (15%) é decorrente da deficiência qualitativa do C1-INH. Recentemente, foi descrito um novo tipo de AEH, denominado AEH estrogênio dependente, que é desencadeado por níveis elevados de estrogênio exógeno^{2,3,5}.

As manifestações clínicas são caracterizadas por edema recorrente, que pode acometer qualquer parte do corpo, porém com predileção pela face, vias respiratórias superiores, sistema digestório, extremidades e genitália. Os episódios são geralmente localizados em um único local, mas não é incomum observar, em alguns pacientes, envolvimento abdominal e cutâneo simultâneos. O edema caracteristicamente é circunscrito e não associado a prurido, eritema ou urticária. As crises de angioedema duram cerca de dois a cinco dias³. Os principais fatores desencadeantes são: trauma, incluindo procedimentos cirúrgicos e dentários, estresse emocional, infecções, exercícios, temperaturas extremas, uso de anovulatórios orais e drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina (ECA)^{2,5}. Tipicamente os sintomas são leves ou inexistentes na infância, manifestando-se mais comumente a partir da segunda década de vida. O edema das vias respiratórias superiores pode acometer as cavidades nasais e sinusais, língua, úvula e laringe, e a obstrução de vias respiratórias é a principal causa de óbito por AEH. A asfixia pode ocorrer de 20 minutos até 14 horas após o início dos sintomas, justificando assistência médica imediata. Derrames pleurais transitórios e tosse também podem ocorrer³.

O AEH ocorre em uma frequência de 1:10.000 a 1:150.000³, sendo observado em torno de 2% de todos os casos de angioedema⁵. Apesar de ser uma doença pouco frequente, o AEH deve ser lembrado no diagnóstico diferencial de pacientes com dor e distensão abdominal recorrentes, principalmente quando associado a edema de face e/ou extremidades.

O presente relato de caso descreve o quadro de paciente com AEH com sintomas típicos desde a infância cujo diagnóstico só foi realizado aos 31 anos após ter sido submetido a várias intervenções iatrogênicas.

Relato de caso

ASS, 31 anos, masculino, comerciante, natural do Rio de Janeiro, com história de episódios de dor abdominal desde os sete anos de idade. As crises álgicas ocorriam em média a cada 15 dias e, por vezes, eram acompanhadas de vômitos. Referia edema recorrente nas mãos e pés desencadeados por traumatismos, e edema de face e genitália, que melhorava espontânea e gradativamente em dois a três dias. Devido à intensidade e frequência da dor abdominal, por diversas vezes foi atendido na emergência e submetido a quatro laparotomias exploradoras, no período de cinco meses, com diferentes suspeitas diagnósticas, entre elas apendicite, pancreatite e bridas. Apresentou complicações cirúrgicas que resultaram em hemicolecomia, ileostomia, diversas hemotransfusões e emagrecimento de 30 kg em cinco meses (figura 1). Nesta ocasião, motivado pela equipe assistente que acompanhava sua irmã com diagnóstico de AEH, foi encaminhado ao nosso serviço. As dosagens do inibidor de C1-INH e C4 estavam reduzidas (C1 INH = 8,9 mg/dl e C4 = 8 mg/dl). Iniciado o tratamento com hormônio androgênio atenuado (danazol 600 mg/dia), seguiu-se de reconstrução do trânsito intestinal. No momento, está assintomático, com peso adequado, em uso de 400 mg/dia de danazol. Após cinco anos de tratamento, não observamos reações adversas com o uso do hormônio androgênio atenuado.

Comentários

O diagnóstico de AEH deve ser suspeitado em pacientes com história de dor abdominal recorrente e/ou edema relacionados aos fatores desencadeantes já descritos, associada à história familiar semelhante, porém é importante enfatizar que, apesar de hereditário, em 20% a 25% dos casos não são identificados outros casos familiares, e que o

acometimento gastrointestinal pode ser a única manifestação do AEH⁶⁻⁸.

Os ataques de dor abdominal são conseqüentes ao edema gastrointestinal que acomete 70% a 80% dos pacientes. Os sintomas podem variar desde desconforto leve até dor intratável, acompanhada de vômitos e/ou diarreia. A hipovolemia pode resultar da perda de fluidos, por extravasamento para a cavidade peritoneal e edema da parede intestinal, que podem ser detectados na ultra-sonografia ou tomografia computadorizada de abdome. A endoscopia digestiva alta realizada durante as crises dolorosas abdominais revela envolvimento gástrico com edema, vários nódulos pequenos e erosões elevadas na mucosa gástrica que retornam ao normal dentro de 55 dias^{5,7-10}.

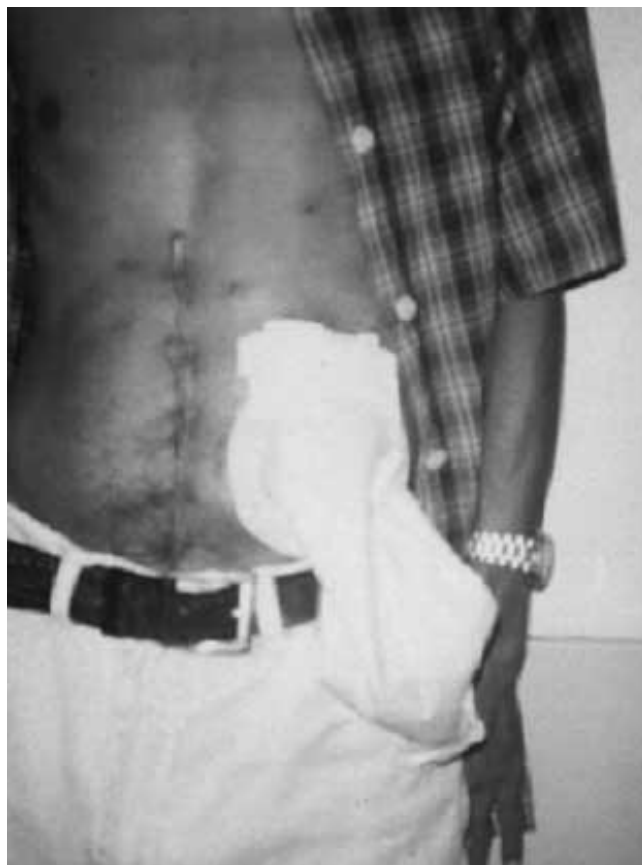


Figura 1 - Paciente emagrecido, com cicatrizes das cirurgias abdominais e ileostomia.

A dosagem de C4 é o exame de triagem, pois se encontra reduzido na maioria dos casos. Já foram descritos alguns pacientes com níveis de C4 normais nos períodos assintomáticos¹¹. No AEH tipo I, o nível sérico do C1-INH está diminuído. No tipo II, o nível sérico de C1-INH é normal, porém sua atividade funcional está reduzida. O componente C2 está diminuído, em ambos, somente nos períodos de atividade da doença. É interessante ressaltar que não existe correlação entre a magnitude da diminuição do nível sérico ou da função do C1-INH e a intensidade e frequência das crises³. No AEH estrogênio-dependente o diagnóstico é baseado no quadro clínico, uma vez que os níveis de todos os componentes do complemento estão normais⁵.

O tratamento de escolha durante a fase aguda é feito com administração do concentrado de C1-INH purificado¹²⁻¹⁵. Os maiores obstáculos à sua administração são o alto custo e a não disponibilidade comercial em vários países. Outra alternativa, ainda que controversa face às possíveis complicações associadas, é o emprego de plasma fresco

congelado. Os androgênios atenuados e as drogas antifibrinolíticas, indicadas no tratamento profilático, também podem ser usadas na fase aguda. É importante ressaltar que a utilização de anti-histamínicos, corticosteróides ou adrenalina é ineficaz e pode retardar a introdução da terapêutica adequada com agravamento do quadro².

O tratamento profilático está indicado nos pacientes com edema de laringe, face e/ou alças intestinais e quando as crises de angioedema são freqüentes. Podem ser utilizados o concentrado de C1-INH, os androgênios atenuados (danazol e estanozolol) ou as drogas anti-fibrinolíticas (ácido épsilon-aminocapróico e ácido tranexâmico). Em nosso meio, a melhor opção é o danazol, pelo seu melhor efeito clínico, custo e disponibilidade no mercado. Sua dose de manutenção deve ser progressivamente diminuída até a menor dose necessária para o controle dos sintomas. Antiespasmódicos, como a butil-scopolamina, podem ser usados como sintomáticos nas crises álgicas abdominais. As perspectivas de novas opções terapêuticas são o inibidor de C1 recombinante, os inibidores de calicreína e os antagonistas da bradicinina⁵.

Este caso ilustra a importância do conhecimento e do diagnóstico precoce desta enfermidade, pois inúmeros prejuízos pessoais e institucionais poderiam ter sido evitados.

Referências

1. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med* 1963; 35:37-44.
2. Guimarães PV, Reis FAA, Valle SOR, Reza DD, Abe AT, França AT. Angioedema hereditário. Em: França AT, Valle SOR, ed. *Urticária e angioedema: diagnóstico e tratamento*. 2ª.ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter; 2005. p. 177-97.
3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema - a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161:2417-29.
4. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M et al - Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998; 199:366-76.
5. Farkas H. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress - proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:S51-131.
6. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71:206-14.
7. Nzeako UC, Frigas A, Tremaine WJ. Hereditary angioedema as a cause of transient abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:57-61.
8. Koruth JS, Eckardt AJ, Levey JM. Hereditary angioedema involving the colon: endoscopic appearance and review of GI manifestations. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:907-11.
9. Burghardt W, Wernze H. Ultrasonography for early diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 1987; 2(8551):165.
10. Hara T, Shiotani A, Matsunaka H, Yamanishi T, Oka H, Ishiguchi T, et al - Hereditary angioedema with gastrointestinal involvement: endoscopy appearance. *Endoscopy* 1999; 31:322-4.
11. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol* 2004; 57: 213-4.
12. Kirschfink M, Nürnberger WC. C1 inhibitor in anti-inflammatory therapy: from animal experiment to clinical application. *Mol Immunol* 1999; 36:225-32.
13. Visentin DE, Yang WH, Karsh J. C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:457-61.
14. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* 2000; 52:91-112.
15. Bowen T, Herbert J, Ritchie B, Burnham J, MacSween M, Warrington R et al - Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transf Apheresis Sci* 2003; 29:205-14.

Correspondência:

Alfeu Tavares França
 Av. Brigadeiro Trompowsk, s/nº
 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - 9º andar/sala 9E10
 Serviço de Imunologia
 Cidade Universitária - Ilha do Fundão.
 21941-590 - Rio de Janeiro - RJ
 Fone/fax: 0XX-21-2562.2626
 E-mail: alfeu@hucff.ufrj.br