

Angioedema hereditário com inibidor de C1 normal – relato de caso e revisão da literatura

Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor – case report and literature review

Patrícia V. Guimarães¹, Rossy M. Bastos Júnior², Solange O. R. Valle³,
Adriane R. R. Neves⁴, Solony A. P. Levy⁵, Fabíola A. A. Reis⁶, Alfeu T. França⁷

Resumo

Introdução: Angioedema recorrente pode ser uma condição hereditária ou adquirida. As formas hereditárias mais bem conhecidas são angioedema hereditário tipo I e angioedema hereditário tipo II. Recentemente, um novo tipo de angioedema familiar tem sido observado, o qual ocorre predominantemente em mulheres e com nível e função de inibidor de C1 normais e nível de C4 normal. Este tipo variante de angioedema hereditário tem sido classificado como angioedema hereditário com inibidor de C1 normal ou angioedema hereditário tipo III.

Objetivo: Descrever um caso de angioedema hereditário com inibidor de C1 normal e fazer uma revisão da literatura acerca do tópico.

Descrição: Mulher de 35 anos de idade com angioedema familiar recorrente e com concentração e atividade do inibidor de C1 normais e níveis normais de C4, descartando ambos os tipos de angioedema hereditário I e II. O surgimento dos sintomas ocorreu em associação com o uso de contraceptivos orais contendo estrogênios.

Comentários: Este caso mostra a necessidade de considerar o diagnóstico de angioedema hereditário com inibidor de C1 normal, principalmente em mulheres com história familiar de edema sem urticária associada, cujos sintomas são precipitados pelo uso de estrogênios exógenos ou durante gestações e na ausência de alterações detectáveis no nível ou função do inibidor de C1 e níveis normais de C4.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(6):247-249 angioedema; proteína inibidora de C1, estrogênios, bradicinina.

Introdução

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por mutações no gene do inibidor de C1 esterase (C1 INH), uma proteína reguladora não apenas da ativação das vias do complemento como também dos sistemas enzimáticos plasmáticos da coagulação e das cininas. Atinge 1:10.000 à 1:150.000 pessoas, sem predileção por raça ou sexo¹.

De acordo com as concentrações antigênicas e funcio-

Abstract

Introduction: Recurrent angioedema can be an inherited or an acquired condition. Best known hereditary forms are hereditary angioedema type I and hereditary angioedema type II. Recently, a novel type of familial angioedema has been observed, which occurs mainly in women with normal C1 inhibitor level and function and C4 normal levels. This variant of hereditary angioedema has been classified as hereditary angioedema with normal C1 inhibitor or hereditary angioedema type III.

Objective: To describe a case of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and to review the literature about the subject.

Description: A 35-year-old woman with recurrent familial angioedema and normal C1 inhibitor concentration and activity and normal C4 levels, ruling out both types of hereditary angioedema I and II. The appearance of clinical symptoms occurred in association with the use of estrogen-containing oral contraceptives.

Comments: This case shows the necessity of considering the diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor, principally in female patients with familial edema history without urticaria, whose symptoms are precipitated by the use of exogenous estrogens or during pregnancies and in the absence of detectable abnormalities in C1 inhibitor level or function and normal C4 levels.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(6):247-249 angioedema; complement C1 inhibitor protein; estrogens; bradykinin.

nais do C1 INH, dois tipos de AEH estão bem definidos: o tipo I, onde o defeito é quantitativo e ocorre em cerca de 85% dos casos, e o tipo II, com um defeito funcional que acomete cerca de 15% dos pacientes com AEH¹. Uma forma variante de AEH, denominada por alguns autores como AEH tipo III ou angioedema hereditário com inibidor de C1 normal, tem sido observada predominantemente em pacientes do sexo feminino e caracteriza-se pela ausência de alterações nos níveis séricos e na função do C1 INH e dos demais componentes do sistema do complemento²⁻⁶.

1. Mestre em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM-UFRJ).
2. Pós-graduado em Alergia e Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Contribuição para o artigo: concepção, levantamento bibliográfico, escrita do artigo
3. Mestre em Imunologia Clínica pela FM-UFRJ.
4. Mestre em Alergia e Imunologia pela FM-UFRJ.
5. Pós-graduada em Alergia e Imunologia Clínica pela FM-UFRJ.
6. Doutora em Endocrinologia pela FM-UFRJ.
7. Livre-docente e Professor associado da FM-UFRJ, Professor da Faculdade de Medicina da FTESM.

Artigo submetido em 13.08.2007, aceito em 28.10.2007.

O quadro clínico dos vários tipos de AEH é idêntico, caracterizado por edema recorrente da derme profunda, tecido celular subcutâneo e submucosa, com duração média de 24 a 72 horas, localizado principalmente na face, orofaringe, extremidades e genitália. Geralmente não há prurido e/ou urticária associados⁷. O acometimento do sistema digestório é acompanhado frequentemente de dor abdominal e ascite^{8,9}, como também alteração do trânsito intestinal e pancreatite, em um quadro que pode ser erroneamente confundido com abdome agudo. A asfixia, por edema de laringe, é a complicação mais temida e que pode levar a morte⁷.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, atualmente com 35 anos, branca, solteira, bancária, aos 26 anos procurou serviço de Imunologia do HUCFF – FMUFRJ, queixando-se de edema recorrente de lábios, laringe e extremidades, além de dor e distensão abdominal, desde os 16 anos. Estes episódios cedia espontânea e gradativamente em dois a quatro dias. Na anamnese dirigida, relatou que os sintomas geralmente antecediam o período menstrual e que seu surgimento coincidiu com o período em que iniciou o uso de anovulatórios orais. Por diversas vezes procurou a emergência, sendo submetida à laparoscopia exploradora em uma destas ocasiões, sem conclusão diagnóstica. Ascite foi observada em ultra-sonografias durante as crises, assim como aumento de amilase sérica em um episódio. Permaneceu assintomática por seis meses, coincidindo com o período em que interrompeu o uso de anovulatório oral. Ao reiniciar seu uso, por decisão própria, apresentou edema de laringe, com necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos. A investigação diagnóstica revelou C1 INH quantitativo e funcional, C3 e C4 normais. Foi orientada para evitar o uso de anovulatórios, encontrando-se assintomática há seis anos. Mãe, irmã e tia materna têm história de sintomas semelhantes associados à gestação e ao uso de anovulatórios, com exames laboratoriais também normais. Sua mãe também apresentou angioedema de face ao utilizar medicação inibidora da enzima conversora de angiotensina (ECA) para tratamento de hipertensão arterial. A paciente, sua mãe e tia materna também apresentam hipotireoidismo clinicamente controlado com uso de levotiroxina. Cabe ressaltar que as alterações tireoidianas são posteriores ao início dos episódios de angioedema.

Discussão

O angioedema hereditário com C1 INH normal ou tipo III é uma forma variante dos angioedemas familiares, descrita recentemente e caracterizada por:²⁻⁶

- ❖ história pessoal e familiar de edema e dor abdominal recorrentes
- ❖ ausência de urticária
- ❖ acometimento predominantemente do sexo feminino
- ❖ início após exposição a estrogênio exógeno ou durante o período gestacional.

A história clínica é essencial para a confirmação diagnóstica, uma vez que os exames laboratoriais nesta forma são normais e a realização de um teste de provocação representaria alto risco¹⁰.

No período de 2000 a 2006, encontramos descrição na literatura médica de 76 pacientes com AEH com C1 INH normal, todos do sexo feminino. Em muitas destas pacientes, os sintomas clínicos eram precipitados ou exacerbados pelo uso de anovulatórios orais e terapia de reposição hormonal, ou durante as gestações. Isto levou a hipótese ini-

cial de que esta forma de AEH era exclusivamente dependente de níveis elevados de estrogênio. Durante um período, a denominação AEH dependente de estrogênio chegou a ser adotada na literatura médica¹⁰, porém a descrição de casos de AEH com C1 INH normal também em indivíduos do sexo masculinos¹¹ e a recente observação de que algumas mulheres com esta forma de doença não apresentavam sintomas com o uso de anovulatórios orais¹², levantaram ainda mais questionamentos sobre sua etiopatogenia. O estrogênio passou, então, a ser considerado um fator precipitante ou agravante do AEH com C1 INH normal, mas não mais seu agente desencadeante fundamental.

As hipóteses aventadas para a patogenia do AEH com C1 INH normal incluem alterações no sistema de formação e degradação das cininas¹³ e/ou do sistema da coagulação¹. O mediador responsável pela formação do edema no AEH com C1 INH normal ainda não foi identificado, mas as semelhanças clínicas com o AEH tipo I (sintomas semelhantes, precipitação ou exacerbação do quadro com uso de estrogênios e inibidores da ECA e ausência de resposta a anti-histamínicos e corticosteróides) apontam para a bradicinina como o principal mediador também do AEH com C1 INH normal⁶. O C1 INH, além de atuar no sistema do complemento, também é responsável pela inibição da atividade de outras proteases, como a calicreína e o fator XIIa/XIIb, que participam na formação da bradicinina¹⁰. No AEH tipo I, o C1 INH está diminuído, o que resulta na ausência de inibição da síntese de bradicinina, mas, no AEH com C1 INH normal, a alteração deve estar em outro ponto desta cascata de reações. Como o fator XII atua na cascata de formação das cininas e pode ter seus níveis aumentados pela ação de estrogênios exógenos, tornou-se o novo alvo de estudos. Em 2006, Dewald e Bork¹⁴, ao estudarem 20 pacientes com AEH com C1 INH normal e sem parentesco entre si, identificaram dois tipos diferentes de mutações exatamente na mesma posição do exon 9 do gene do fator XII do sistema da coagulação (fator de Hageman). A mutação "1", encontrada em cinco pacientes, ocasiona a substituição de um resíduo treonina por lisina (Thr309Lys), e a mutação "2", encontrada em uma paciente, resulta na substituição de um resíduo treonina por arginina (Thr309Arg). Nas famílias destas seis pacientes, as mutações no gene do fator XII estavam presentes em todas as mulheres afetadas, em alguns homens e em algumas mulheres não afetadas. Estas mutações não foram encontradas em 145 controles saudáveis oriundos da mesma população que as famílias afetadas. A região do fator XII afetada pelas mutações parece estar relacionada a sua ligação a superfícies negativamente carregadas. Sendo assim, é possível que estas mutações influenciem os mecanismos de ativação por contato e possam facilitar a ativação inapropriada do fator XII⁶. A mutação "1" (substituição treonina por lisina) foi descrita também em uma família de origem francesa, onde foi sugerido um aumento da atividade amidolítica do fator XII, sem alteração de seus níveis plasmáticos¹⁵. Como as mutações acima descritas estavam ausentes nos 14 pacientes restantes com AEH com C1 INH normal, acredita-se que esta seja uma condição genética heterogênea, sendo possível a existência de mutações em outras regiões do gene do fator XII ou em outros genes⁶.

O papel do estrogênio na patogenia de AEH com C1 INH normal ainda não foi elucidado. Apesar de estar diretamente relacionado ao desencadeamento e exacerbação dos sintomas em algumas pacientes, conforme visto no caso clínico acima e em outros relatos na literatura^{4,10}, sua presença parece não ser essencial em todos os casos. Em análise de 228 pacientes com angioedema e recebendo anovulatórios orais ou terapia de reposição hormonal¹², foi observado que apenas 24 (62%) de 39 pacientes com AEH com C1 INH normal tinham sintomas induzidos ou exacerbados pelo estrogênio exógeno. Resultados semelhantes foram en-

contrados em mulheres com AEH tipo I. Estas pacientes, cujos sintomas são precipitados por estrogênio, podem formar um subgrupo dentro do quadro do AEH com C1 INH normal, talvez com polimorfismos genéticos específicos ainda não identificados⁶. Cabe ressaltar que os estrogênios podem regular positivamente a transcrição do fator XII, aumentar os níveis de pré-caliceína, diminuir os níveis de C1 INH e diminuir a atividade da ECA, ações que resultam em interferências tanto nas vias de produção quanto de degradação das cininas^{16,17}.

Uma vez que o AEH C1 INH normal está presente em gerações sucessivas nas famílias acometidas, com aparente transmissão entre indivíduos do sexo masculino também, acredita-se que esta é uma condição de herança autossômica dominante¹¹, com penetrância reduzida, dado a presença de portadores assintomáticos tanto do sexo masculino quanto do feminino⁶.

A participação das drogas inibidoras da ECA tanto no AEH tipo I quanto no com C1 INH normal parecem ser decorrentes do papel da ECA na degradação da bradicinina¹.

A ocorrência rara de sintomas em indivíduos do sexo masculino geneticamente afetados pode ser consequência da ausência de algum fator de risco exclusivo do sexo feminino (p. ex., aumento da transcrição do fator XII por estrogênios)¹⁵ ou pela presença de algum fator de proteção específico do sexo masculino, ou os sintomas em homens podem ocorrer somente diante de algum fator desencadeante, como, p.ex., o uso de inibidores da ECA^{6,11}.

Durante os episódios agudos têm sido utilizados adrenalina, anti-histamínicos, corticosteróides, concentrado purificado de C1 INH ou plasma fresco, todos com resultados questionáveis^{1,6}. São descritos alguns casos onde a resposta ao uso de androgênios atenuados foi satisfatória^{3,18}, embora seu mecanismo de ação nesta forma de AEH não seja claro. A suspensão do estrogênio exógeno é a medida mais eficaz quando este for o desencadeante. O acompanhamento durante a gestação e período pré-menstrual é de grande importância.

O caso apresentado é de uma paciente em idade fértil, com história pessoal e familiar de angioedema recorrente, com níveis de complemento, C1 INH (quantitativo e qualitativo) normais na crise e intercrise. Os níveis séricos de estrogênio estavam normais, fora da crise. Desde a suspensão dos anovulatórios a paciente encontra-se assintomática, evidenciando bem a influência estrogênica neste caso.

O teste de provocação com estrogênio exógeno está contra-indicado, porém, a paciente inadvertidamente usou anovulatório oral, evoluindo com angioedema, corroborando com a relação causa-efeito.

Este caso mostra a necessidade de se suspeitar de angioedema hereditário mesmo que a investigação diagnóstica para os tipos I e II seja normal. O angioedema hereditário com C1 INH normal deve ser lembrado principalmente em pacientes do sexo feminino, com história familiar de angioedema, sem urticária, durante o uso de estrogênio exógeno ou período gestacional.

Referências

1. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; vol 161: 2417-2429.

2. McGlinchey PG, McCluskey D. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci* 2000; 320: 212-213.
3. Bork K, Barsnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-17.
4. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
5. Martin L, Degenne D, Toutain A, Ponard D, Watier H. Hereditary angioedema type III: an additional french pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 747.
6. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26: 709-724.
7. França AT, Reza D, Guimarães P, Abe AT, Valle SOR. Angioedema hereditário. In: França AT. Urticária e angioedema, diagnóstico e tratamento. *Revinter*, Rio de Janeiro, 2000; 10:95-108.
8. Burghardt W, Wernze H. Ultrasonography for early diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 1987 Jul 18; 2 (8551):165.
9. Laurent J, Toulet R, Lagrue G. Ultrasonography in the diagnosis of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 1988 Apr 2; 1 (8588):761.
10. Binkley K, Davis AE. Estrogen-dependent and estrogen associate inherited angioedema (previously HAE type III). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 suppl):S62-64
11. Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 2006; 154: 542-545.
12. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294-298.
13. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostini A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 311-317.
14. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-1289.
15. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Muller F, Van Driessche K, Karpushova A, Stevens W, Colombo R, Renne T, Drouet C, Bork K, Nothen MM. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-1104.
16. Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 762-769.
17. Bork K, Fischer B. Influence of oral contraceptives or hormonal replacement therapy on hereditary forms of recurrent angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3 suppl): 958-988.
18. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angioedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004; 150: 157-158.

Correspondência:

Patrícia V. Guimarães

Rua Aylton Vasconcellos, 240, apt. 103

21941-070 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ

Fones: 0XX-21-2462.4202/ 0XX-21-9943.9122

E-mail: pguimflores@terra.com.br