

Angioedema hereditário: Uma doença subdiagnosticada.

Lorena R. L. Rodrigues¹, Larissa R. L. Rodrigues², Nádia de Melo Betti³, Nathália Coelho Portilho⁴, Patrícia Nogueira Amore⁵, Noele B. C. Italiano⁶.

1-Médica graduada em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas. Fundação Hospital Adriano Jorge.

2-Médica graduada em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas.

3-Médica graduada em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas. Fundação Hospital Adriano Jorge. Residência em Alergia e Imunologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Membro Titular da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Membro da diretoria da Regional do Amazonas da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

4-Médica graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro. Residência em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro. Residência em Imunologia clínica e Alergia pelo Hospital das Clínicas HCFMUSP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia. Médica colaboradora do ambulatório de reação à medicamentos e Angioedema Hereditário do serviço de Imunologia clínica e Alergia da FMUSP.

5-Médica graduada em Medicina pela Universidade Estadual do Amazonas. Fundação Hospital Adriano Jorge.

6-Médica graduada em Medicina pela Universidade Nilton Lins. Fundação Hospital Adriano Jorge. Endereço para correspondência: noele.benchaya@gmail.com

Resumo

O angioedema hereditário é uma desordem autossômica dominante com prevalência de 1: 10.000 – 50.000 pessoas, relativamente rara, decorrente de mutações genéticas que determinam deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1 esterase. As causas e mecanismos fisiopatológicos de angioedema são diversos, existindo formas adquiridas e, mais raramente, hereditárias. A baixa concentração do inibidor de C1 esterase resulta em ativação desordenada de vários sistemas como: complemento, coagulação e das cininas, com formação de substâncias vasoativas. Os locais mais envolvidos são face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e sistema digestivo. O tratamento medicamentoso pode ser dividido em três modalidades: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento das crises. Este trabalho tem como objetivo ratificar a importância do diagnóstico precoce pelos profissionais de saúde com base no quadro clínico, história familiar e estudo do complemento, considerando que o Angioedema Hereditário é potencialmente fatal e exige terapêutica específica.

Palavras-chave: Angioedema hereditário; Inibidor de C1 esterase; Tratamento de angioedema hereditário; Ecallantide.

Abstract

Hereditary angioedema is an autosomal dominant disorder with a prevalence of 1: 10.000-50.000 people, relatively rare, due to genetic mutations that determine qualitative or quantitative deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH). The causes and pathophysiological mechanisms of angioedema are diverse, existing acquired forms and, more rarely, hereditary. The low concentration of C1-INH results in disordered activation





of various systems such as complement, kinin and coagulation with the formation of vasoactive substances. The sites most affected are the face, extremities, genitals, oropharynx, larynx and system digestivo. Drug treatment can be divided into three categories: long-term prevention, short-term treatment and prevention of crises. This study aims to determine the importance of early diagnosis by health professionals based on the clinical picture, family history and complement the study, whereas the Hereditary Angioedema is potentially fatal and requires specific therapy.

Keywords: Hereditary angioedema; C1 esterase inhibitor; Treatment of hereditary angioedema; Ecallantide.

Introdução

O Angioedema hereditário (AEH) é uma doença relativamente rara, autossômica dominante, decorrente de mutações genéticas que determinam deficiência quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1 esterase (C1-INH).¹ O C1-INH pertence a superfamília das proteínas séricas inibitórias e controla a maioria das proteínas do complemento, coagulação, contato e sistema fibrinolítico. Uma ativação local descontrolada do sistema de contato leva à superprodução de bradicinina que se liga ao receptor B2 de bradicinina nas células endoteliais com aumento da permeabilidade e formação do angioedema²⁻³.

Duas formas de angioedema hereditário foram definidas: tipo I (responsável por 85% casos) é caracterizado por baixos níveis antigênicos e funcionais de C1-INH, enquanto que o tipo II (15% dos casos) é caracterizado por níveis antigênicos de C1-INH normais, porém baixos níveis funcionais⁴. Estima-se que sua prevalência seja aproximadamente de 1:50.000, acometendo diferentes grupos étnicos e representando 2% de todos os casos de angioedema⁵.

Esses pacientes se apresentam com crises agudas de edema de submucosa e subcutâneo que afetam as vias aéreas superiores, genitálias, extremidades e trato digestivo. O edema laríngeo, que é potencialmente ameaçador à vida devido ao risco de obstrução aérea, pode acontecer⁶.



Indivíduos com suspeita clínica ou história familiar de AEH devem ser investigados. O principal exame de triagem é a dosagem dos níveis séricos de C4. Na maioria dos casos, mesmo entre os ataques, a dosagem de C4 está baixa. Se clinicamente há uma suspeita de deficiência de C1-INH, uma triagem com C4 sérico e C1- INH é recomendado. Se C4 sérico e C1-INH estiverem baixos e não há suspeita de Angioedema Adquirido, o diagnóstico é compatível com AEH. Se há suspeita de Angioedema Adquirido, o C1q sérico deve ser solicitado. Se for normal confirma o AEH tipo 1⁵⁻⁷. O tratamento medicamentoso pode ser dividido em três modalidades: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento das crises⁵⁻⁸.

Relato de Caso

Homem, 43 anos, sexo masculino, natural de Manaus, Amazonas, casado, pardo, motorista de ônibus. Apresentava quadro recorrente, quinzenal, de edema em glúteo, face, extremidades superiores e inferiores, orofaringe (cordas vocais – afonia) e dor abdominal intensa com início aos 16 anos, não pruriginoso. Fatores desencadeantes como estresse emocional, exercício físico e pequenos traumas locais, com melhora espontânea em 4-5 dias, estão frequentemente associados. Procurou atendimento emergencial diversas vezes, sendo erroneamente tratado como episódio de hipersensibilidade tipo I (alérgico), deste modo foi motivado a procurar serviço de Alergologia.

O pai e dois irmãos também apresentavam edema de face, membros e dores abdominais recorrentes, falecidos devido angioedema de laringe. Atualmente, filha e sobrinho apresentam crises recorrentes de angioedema em extremidades, ambos com confirmação laboratorial (C1-INH e C1q baixos). Baseado no quadro clínico e história familiar, a hipótese diagnóstica de Angioedema Hereditário foi aventada e confirmada pela detecção de níveis baixos de C4 (5 mg/dL; VR: 12-36 mg/dL) e C1-INH quantitativo (3,7 mg/dL; VR: 15 – 34 mg/dL).



Discussão

É importante salientar que o AEH é uma doença desconhecida por muitos profissionais da área da saúde. O intervalo entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o começo da terapêutica são fatores importantes na morbimortalidade⁵. Pela raridade da doença, pelo fato de seus sintomas se confundirem com outras formas de angioedema e, os casos de dor abdominal sugerirem um quadro de abdome agudo cirúrgico, frequentemente torna o AEH subdiagnosticado.

Conseqüentemente, os pacientes experimentam consideráveis atrasos no diagnóstico, em média 8,5 anos entre o tempo que experimentam o primeiro ataque e o diagnóstico.⁹ Sendo importante ressaltar que os antihistamínicos, os glicocorticóides e a epinefrina tem pouco efeito, ao contrário do que ocorre nas anafilaxias e nos edemas associados a desgranulação de mastócitos e basófilos.⁵ Os ataques recorrentes tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes. Estes podem ficar incapacitados para o trabalho ou estudos aproximadamente 20-100 dias por ano.

Há redução da produtividade e perda de oportunidades enquanto no exercício de seu trabalho¹⁰. Um tratamento inapropriado pode resultar em alta morbidade e mortalidade, eventos adversos e intervenções cirúrgicas desnecessárias⁹.

Em torno de 50% dos casos as manifestações clínicas iniciam na infância, geralmente entre 5-11 anos, contudo podem começar em qualquer idade.¹ Assim como na literatura, o caso clínico descrito apresenta crise de edema de pele e submucosas, não pruriginoso, que acomete diversos órgãos. Os locais envolvidos mais frequentemente são face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e sistema digestivo³⁻¹².

Manifestações mais raras como cefaléia intensa em decorrência de edema cerebral, retenção urinária e pancreatite aguda também podem ocorrer. Cinco por cento dos pacientes com AEH são assintomáticos e 25% desenvolvem sintomas esporadicamente⁶. Alguns pacientes podem experimentar sintomas prodrômicos que incluem formigamento e queimação na área de eminente



ataque. Eritema marginatum – rash serpinginoso não pruriginoso – pode aparecer em um terço dos pacientes como parte dos pródromos¹¹.

Os ataques de AEH caracteristicamente duram entre 48-72h se não tratados⁵⁻¹². Embora muitas crises ocorram espontaneamente, fatores desencadeantes foram identificados: pequenos traumas, estresse, infecções, menstruação, gravidez, mudança de temperatura, ingestão de bebida alcoólica, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e uso de estrogênio⁵, evolução bem relatada pelo paciente do caso descrito. A história familiar com manifestações clínicas semelhantes as do paciente reforçam a hipótese de AEH, apesar de estar ausente em cerca de um quarto dos casos, provavelmente por mutação recente¹⁻⁸.

Conforme a literatura, este paciente apresenta critério clínico sugestivo e dosagem do inibidor de C1 esterase reduzida e C4 baixo, compatível com diagnóstico de AEH tipo 1.

De modo geral, indivíduos com sintomas frequentes ou com história de crises de angioedema envolvendo vias aéreas superiores devem receber tratamento profilático⁵⁻¹⁰. Existem duas modalidades de tratamento disponíveis para profilaxia a longo prazo no Brasil: andrógenos atenuados e antifibrinolíticos⁵. Androgênios atenuados podem diminuir o número e a gravidade dos sintomas quando usados profilaticamente, porém apresentam importantes efeitos colaterais e são ineficazes nas crises agudas⁶. A infusão de inibidor de C1 esterase também é indicada para a prevenção das crises em países em que se encontra disponível¹.

A profilaxia a curto prazo está indicada quando o paciente for submetido a procedimentos como cirurgias, manipulações dentárias e procedimentos diagnósticos invasivos (endoscopia), inclui os andrógenos atenuados (danazol, estanozolol e oxandrolona), antifibrinolíticos (ácido trenexâmico e ácido epsilon aminocapróico), plasma fresco congelado e concentrato de C1- INH⁵⁻¹⁰.

Nos casos de ataques agudos graves, o tratamento de escolha consiste na reposição de C1-INH. O uso de plasma fresco congelado está indicado em países sem disponibilidade do concentrado de C1-INH, entretanto tal tratamento pode piorar a crise de AEH pois, na transfusão do plasma, o paciente recebe os



demais componentes do sistema complemento além do C1-INH⁵. Além da reposição do C1-INH outra abordagem medicamentosa das crises é bloquear os efeitos da bradicinina. O antagonista de receptor de bradicinina BR-2 (Icatibanto) liga-se com a mesma afinidade que a bradicina, inibindo uma variedade de efeitos mediados pelo receptor BR-2. A eficácia do Icatibanto é de 90% com apenas 1 dose. O inibidor de caliceína (Ecalantide) é um inibidor de protease recombinante de alta potência que se liga e inibe a caliceína, assim diminuindo a geração de bradicinina¹¹. Se as terapias comentadas não estiverem acessíveis, pode-se aumentar a dose de andrógenos ou antifibrinolíticos¹. Nos casos com angioedema de laringe e risco de vida a entubação e traqueostomia podem ser indicadas⁵.

Algumas orientações gerais devem ser dadas, tais como a aplicação de vacina contra hepatite B devido à possibilidade dos pacientes receberem produtos sanguíneos. Alguns medicamentos podem piorar ou desencadear as crises, portanto recomenda-se evitar contraceptivos estrogênicos, terapia de reposição hormonal e inibidores da enzima conversora da angiotensina.¹

Conclusão

É possível observar pela exposição do caso e correlação com a literatura que o diagnóstico precoce de Angioedema Hereditário é de fundamental importância devido a gravidade dos sintomas e o grau de prejuízo psicossocial desses pacientes. Com o reconhecimento da doença pelos profissionais de saúde os pacientes são melhores orientados e medicados para que consigam controle adequado das crises de angioedema.

Referências

1. Valle S et al. Angioedema hereditário. Rev. bras. alerg. Imunopatol., 2010; 33(3): 80-87.
2. Cancian M. Diagnostic and therapeutic management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: the Italian experience. Curr Opin Allergy Clin Immunol.,2015; 15:383-91.
3. Gower GR *et al.* Hereditary angioedema causes by C1- esterase inhibitor deficiency: a literature based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. WAO journal,2011; 4:S9-S21.
4. Zuraw BL *et al.* Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. N. Engl. J. Med.,2010; 363:513-22.
5. Giavina BP *et al.* Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Rev. bras. alerg. imunopatol.,2010; 33(6).
6. Cicardi M. *et al.* Icatibant, a New Bradykinin – receptor antagonist, in hereditary Angioedema. N Engl J Med.; 2010; 363(6):532-41.
7. Moldovan, D. *et al.* Hereditary C1-inhibitor esterase deficiency: a rather well defined entity. Revista Romana de medicina de laborator,2009; 15 (2).
8. Neki NS, Mani T. Hereditary angioedema. Jornal indian academy of clinical medicine, 2014; 15(3-4): 210-5.
9. Zanichelli *et al.* Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. Allergy, Asthma & Clinical Immunology,2013; 9:29.
10. Bork K, Lorton D. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2013; 45(1):7-16.
11. Martins S *et al.* Nascer e crescer. Revista de pediatria do centro hospitalar do Porto,2014; 23 (1): 21-24.
12. Cicardi M *et al.* Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. N Engl J Med.,2010; 363:523-31.

