

T. Caballero Molina,
M^a C. López Serrano

Servicio de Alergia. Hospital
General "La Paz". Madrid.

Seminario

Angioedema por déficit de C1-inhibidor

La deficiencia de C1-inhibidor funcionalmente activo puede ser hereditaria o adquirida. La forma hereditaria es el defecto genético más frecuente del sistema del complemento. La ausencia o mal funcionamiento del C1-inhibidor se traduce en la presencia de ataques de angioedema.

Fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1843 en sus conferencias clínicas. En 1882 Quincke documentó su presencia en dos generaciones de la misma familia¹. Posteriormente, Osler definió su carácter hereditario en 1888². En 1917 se identificó la forma de herencia³ y la enfermedad fue definida bioquímicamente en 1963⁴, como una ausencia del inhibidor sérico del primer componente del complemento.

DEFINICIÓN

Episodios de angioedema (hinchazón subcutánea o mucosa) debidos a la activación incontrolada de la vía clásica del complemento, con la generación de péptidos vasoactivos liberados de los componentes del complemento y/o del sistema kinina⁵.

CLASIFICACIÓN

Angioedema hereditario (AEH): se transmite de forma autosómica dominante. Existen dos variantes fenotípicas reconocidas por Rosen⁶. El tipo I consiste en una disminución o ausencia de C1-inhibidor y son un 85% de los casos. El tipo II consiste en una síntesis cuantitativamente normal o aumentada de una proteína disfuncionante, que no puede inhibir a la C1 esterasa y afecta al 15% de pacientes con AEH. Las alteraciones genéticas son diferentes en los dos tipos y en ambos son heterogéneas⁷. En el tipo II las mutaciones ocurren generalmente en el aminoácido 444, el sitio activo del enzima, mientras que las alteraciones de la forma I son más variables.

Angioedema adquirido (AEA): fue descrito en 1969⁸ y se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones de C1 inhibidor y de los componentes C1, C1q, C2 y C4 con niveles normales de los componentes terminales C3-C9, ausencia de evidencia de herencia, e instauración de síntomas en la edad media. Hay dos tipos: en el tipo I la mayoría de los pacientes tienen asociada una enfermedad maligna de la línea celular B; en el tipo II existen autoanticuerpos frente a C1-inhibidor que interfieren con su actividad funcional⁹. La producción de C1 inhibidor es normal o levemente aumentada. En

muchos pacientes con el tipo I, la paraproteinemia o componente M se comporta realmente como un auto-anticuerpo anti-C1-inhibidor, por lo que algunos autores como Cicardi sugieren que la distinción entre tipo I y II podría ser artificial¹⁰.

PATOGENIA

El C1-inhibidor forma parte de una familia de inhibidores de proteasas séricas, las serpinas, que incluye también la antitrombina III y el inhibidor de alfa-1-proteasa. Su función principal es actuar como inhibidor de la C1-esterasa y es también la principal proteína reguladora del sistema de contacto, inhibiendo el factor XII activado (FXIIa), la calicreína y el factor XI activado (FXIa). El angioedema se cree es debido a una disregulación de los sistemas del complemento y de contacto¹¹.

Los mecanismos precisos fisiopatológicos desencadenantes de los ataques son ampliamente desconocidos. Se cree que la bradiquinina es un importante mediador en la formación del edema y C2-quinina, un péptido derivado de C2 por C1s y plamina, podría contribuir¹¹.

Los pacientes con la forma adquirida sintetizan C1-inhibidor normal. En la forma I catabolizan el C1-inhibidor de forma acelerada¹². Este aumento de catabolismo parece ser debido a una activación exagerada de C1 con proteínas anormales (globulinas o inmunocomplejos), que producen un aumento de la unión C1-C1 inhibidor y depleción de ambos. Se han demostrado también anticuerpos antiidiotipo que reaccionarían con el componente M. Estos inmunocomplejos idiotipo-antiidiotipo fijarían C1q⁹. En la forma II los autoanticuerpos anti-C1 inhibidor están dirigidos frente al centro de unión a C1s, bloqueando su actividad. Se han demostrado autoanticuerpos tipo IgG, IgA e IgM¹³. En estos pacientes el C1-inhibidor purificado tiene un peso molecular más bajo, 96 KD (normal 104 KD), porque el C1 inhibidor cuya zona de unión está ocupada por el autoanticuerpo es más vulnerable al C1s activado¹⁴. Los niveles antigénicos de C1-inhibidor pueden ser mayores que la actividad funcional¹⁴.

CLÍNICA

La prevalencia de la enfermedad no tiene diferencias en cuanto al sexo, raza o distribución geográfica⁵.

Los pacientes con angioedema hereditario a menu-

do refieren un pródromos consistente en prurito leve, engrosamiento cutáneo o rash tipo eritema marginado que puede resolverse o constituir un ataque completo⁵.

El hinchazón es generalmente episódico, recurrente y no doloroso, y no se asocia a urticaria o prurito. Son autolimitados y duran 12-72 horas. Se diferencian de procesos infecciosos o inflamatorios por la ausencia de calor y eritema. Alcanzan su máxima intensidad en 12-36 horas y se resuelven en un tiempo similar.

Se pueden iniciar en cualquier momento de la vida. En la forma hereditaria habitualmente comienzan en la infancia (50% antes de los 10 años), aunque el diagnóstico suele ser posterior (en la mitad con más de 30 años). La pubertad suele marcar el inicio de síntomas más severos. Existen pacientes en que el primer episodio se produce en la 7ª década de la vida. El curso de la enfermedad no se relaciona con la edad de presentación. En la forma adquirida la edad de presentación suele ser después de la 4ª década de la vida^{15,16}.

La expresión clínica o fenotipo de esta enfermedad es muy variable, incluso en miembros de la misma familia que comparten la misma alteración genética¹³. La gravedad y frecuencia de la clínica no se correlaciona con los niveles de C1-inhibidor.

Pueden afectar al tejido subcutáneo (cara, extremidades, genitales, nalgas), a los órganos abdominales (estómago, intestino, vejiga) o a las vías respiratorias superiores (laringe)¹⁷. Las crisis que afectan a las extremidades son las más frecuentes.

Los ataques abdominales de angioedema hereditario comienzan generalmente con dolor cólico que progresa a distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento (con obstrucción parcial del tracto gastrointestinal). A veces, tras resolución del ataque, bastante líquido del edema pasa de la pared intestinal a la luz intestinal, produciendo diarrea leve¹⁸. Se puede acompañar de hipotensión ortostática y deshidratación, probablemente de forma secundaria al descenso de ingesta de líquidos así como al secuestro de líquido en la pared intestinal. En las radiografías con contraste puede observarse signos de edema de mucosa en la fase aguda¹⁹. Frecuentemente se plantea en urgencias la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con un abdomen agudo, que se caracteriza por fiebre, leucocitosis, elevación VSG, signos de irritación peritoneal y ausencia de ruidos intestinales. Sin embargo, una leucocitosis llamativa no excluye el diagnóstico de angioedema, ya que puede deberse a hemoconcentración²⁰. Muchos

pacientes sufren laparotomías exploradoras innecesarias o incluso apendicectomías.

La obstrucción de las vías aéreas grandes fue la mayor complicación fatal antes de que se introdujera el tratamiento específico, con mortalidad de hasta un 30%²¹.

Factores precipitantes o desencadenantes: el estrés emocional o la ansiedad pueden desencadenar los ataques hasta en un 43% y los traumatismos hasta en un 54%¹⁷. Los factores hormonales como los estrógenos, el embarazo y la pubertad pueden afectar a la actividad de la enfermedad. Generalmente empeoran con la menstruación y con la toma de anticonceptivos que contengan estrógenos. El segundo y tercer trimestre del embarazo atenúan generalmente la intensidad de la enfermedad, aunque a veces puede empeorar, y el parto no suele desencadenar angioedema⁹.

La forma adquirida tiene los mismos síntomas que la forma hereditaria, únicamente se diferencia porque el inicio de la clínica se produce en la edad media.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se basa en una historia clínica característica. El despistaje de la enfermedad se realiza mediante la determinación de C4. La confirmación viene dada por unos niveles antigénicos bajos de C1-inhibidor o por disminución de la actividad funcional de C1-inhibidor²⁰. Los niveles bajos de C4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades (crioglobulinemia).

Por la clínica lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1q. El C1q es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, aunque existe algún caso de AEA con C1q normal¹⁶.

Por otro lado, las mutaciones espontáneas no tienen antecedentes familiares y pueden ser hasta un 25% de los pacientes con AEH.

Tabla I. Diagnóstico diferencial del angioedema

- Mediado por IgE (alimentos, fármacos...)
- Inducido por factores físicos (frío, compresión, vibratorio...)
- IECAS
- AE inducido por estrógenos, antiestrógenos
- Idiosincrásico
- Otros

Asimismo, se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de angioedema (Tabla I).

TRATAMIENTO

La discusión de los tratamientos disponibles se puede dividir en 3 grandes áreas: 1) tratamiento de los ataques agudos, 2) prevención a largo plazo de los ataques agudos y 3) profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques.

Tratamiento de los ataques agudos

Los ataques de estos tipos de angioedema responden poco o nada al tratamiento habitual de los edemas de tipo alérgico con adrenalina, antihistamínicos o esteroides^{21,22}.

La decisión de tratar o no un episodio agudo debe basarse en la localización y severidad de los mismos.

Los edemas de extremidades son generalmente no dolorosos y autolimitados y por lo tanto no requieren tratamiento. Únicamente si son muy frecuentes y severos y afectan a la actividad diaria del paciente se debería considerar el tratamiento profiláctico a largo plazo.

Sin embargo, el edema laríngeo puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado. El período de instauración puede ser variable, pero suele durar varias horas o días. Generalmente comienza como una sensación de irritación faríngea, seguida de disfonía y disfagia, antes de que el compromiso de la vía aérea sea aparente. A veces es necesaria la intubación, que debe ser realizada por un profesional experimentado. En ocasiones es necesario realizar una traqueotomía de urgencias. El estrés psicológico de un posible ataque fatal de angioedema ha hecho que algunos pacientes lleven traqueotomía permanente²².

En los ataques agudos abdominales se debe aliviar el dolor en primer lugar. Muchas veces se requiere el uso de narcóticos, con la posibilidad de adicción a los mismos y de enmascarar aún más un abdomen agudo. Se pueden producir fenómenos de tercer espacio por la extravasación de líquidos durante el ataque abdominal, lo que puede traducirse en malestar importante e hipotensión. Por ello es importante la administración de líquidos intravenosos. Cada episodio de dolor abdominal debe evaluarse individualmente, con especial atención a aquéllos en que el dolor tenga características diferentes o aquéllos que asocian fiebre, leucocitosis y aumento de VSG.

El tratamiento de elección en las crisis es la admi-

nistración de concentrado de C1-inhibidor parcialmente purificado de pool de plasma humano. En 1973 se describió por primera vez el uso en dos pacientes²³. Los episodios ceden en 30-60 minutos, los niveles de C1-inhibidor alcanzan cifras máximas en 15 minutos y los niveles de C4 aumentan a las 12 horas²⁴. Los episodios de mucosas responden antes que los de localización en extremidades. En EE.UU. se han realizado dos ensayos clínicos doble ciego placebo controlados, en los que se ha comprobado la eficacia y seguridad²⁵; sin embargo, su uso no ha sido autorizado por la FDA. Actualmente en España disponemos de Berinert® (Behring, Marburg, Germany), importado a través de Medicamentos Extranjeros. Son viales de 10 ml con 500 U de C1-inhibidor (1 Unidad corresponde a la actividad de C1-inhibidor que está presente en 1 ml de plasma humano normal). Se administran 1.000-2.000 U intravenosas. Su duración de acción es 4-5 días.

La respuesta de los pacientes con AEA y autoanticuerpos antiC1-inhibidor a la infusión intravenosa de C1-inhibidor es muy variable. Esto es probablemente debido a diferente afinidad de los autoanticuerpos por C1-inhibidor y consecuentemente una diferente tasa de consumo de C1-inhibidor¹³. El riesgo de transmisión de enfermedades sigue preocupando, aunque la selección de donantes junto a los procedimientos de inactivación vírica han disminuido la tasa de transmisión de hepatitis C del 51 al 4%¹³. No se ha descrito ningún caso de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana¹³. Recientemente, se ha encontrado que el virus de la hepatitis G, raramente asociado con la enfermedad hepática, puede transmitirse con concentrados de C1-inhibidor sometidos a procesos de inactivación vírica²⁶. Por esta razón estos autores proponen que la infusión de concentrados se limite a ataques severos.

Ante situaciones de emergencia, en lugares donde no se disponga de C1-inhibidor, puede utilizarse plasma fresco congelado que contiene C1 inhibidor. Sin embargo, su uso está discutido porque aporta también C2 y C4, el sustrato, pudiendo empeorar el angioedema. Además es una posible fuente de infecciones virales⁵.

Profilaxis a largo plazo

En los últimos años se ha producido un descenso en el número de muertes por esta enfermedad debido a un mayor reconocimiento por parte del médico y a la disponibilidad de tratamientos preventivos a largo plazo. Se usan fundamentalmente dos tipos de fármacos: antifibrinolíticos y andrógenos atenuados. Se debe perseguir la mejoría clínica y no la normalización de las cifras de complemento.

Está indicado cuando el paciente presenta más de un ataque mensual o un único episodio de edema de glotis.

Antifibrinolíticos

En 1972 Frank et al demostraron en un ensayo doble ciego controlado con placebo que el ácido e-amino caproico (EACA) era eficaz en la prevención de ataques de angioedema²⁷. La dosis mínima eficaz fue 8-10 mg/día.

También se ha demostrado en un estudio doble ciego que un segundo antifibrinolítico, ácido tranexámico, un derivado cíclico del EACA, es eficaz en la profilaxis a largo plazo de los ataques de angioedema²⁸. No se producen cambios en los niveles de C2, C4 o C1-inhibidor.

Agostoni y cols. describieron que el ácido tranexámico fue eficaz solamente en 7 de 27 pacientes estudiados, al definir como eficaz una reducción mayor del 80% en la frecuencia de ataques²⁹.

El mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se cree que depende de su actividad antiplasmina, que produce una liberación disminuida de mediadores vasoactivos³⁰. Así, los ataques no progresarían. Algunos pacientes tratados satisfactoriamente con ácido tranexámico notarían los síntomas prodrómicos, pero los ataques no progresarían.

Se pueden producir efectos secundarios menores y otros potencialmente severos. Se han descrito algunos casos de necrosis muscular extensa y más frecuentemente elevaciones transitorias de creatín fosfoquinasa y aldolasa asociadas a dolor muscular, debilidad y astenia en pacientes recibiendo EACA. Este problema es mucho menos frecuente con ácido tranexámico. Otros efectos secundarios pueden verse en la Tabla III.

Produce un aumento del riesgo de trombosis, por lo que debe suspenderse previo a intervenciones quirúrgicas.

En pacientes con la forma adquirida y que presenten algún otro factor de riesgo de trombosis podría asociarse un anticoagulante oral a dosis bajas como profilaxis de trombosis¹³.

Andrógenos atenuados

Actúan aumentando la síntesis hepática de C1-inhibidor. Esto es posible porque los pacientes disponen de un gen normal para C1-inhibidor y por lo tanto es factible aumentar los niveles de proteína mediante métodos que aumenten la transcripción y traslación génicas. Se utilizan estanozolol (1-4 mg/día) y danazol (50-300 mg/día). Tardan unos cinco días en actuar. Se debe buscar la dosis más baja que elimine los ataques. Se pueden utilizar pautas en días o ciclos alternos para reducir los efectos secundarios³¹. Son el tratamiento de elección en

pacientes con la forma hereditaria I o II, salvo que exista contraindicación (niños, embarazada). Aumentan los niveles de C4 y C1-inhibidor.

En 1960 Spaulding demostró la eficacia de la metiltestosterona en el tratamiento del angioedema hereditario en una familia³². El danazol y el estanozolol son los andrógenos atenuados, 17- α -alquilados, habiéndose demostrado su eficacia en el tratamiento del angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor^{29,33}.

Se han descrito diferentes efectos secundarios que pueden ser debidos a actividad hormonal residual (seborrea, acné, hirsutismo, ganancia de peso, profundización voz, disminución del tamaño del pecho, síntomas vasomotores, sangrado vaginal irregular, disminución de la libido), a la alquilación en posición 17 α (hepatotoxicidad, que varía desde signos de necrosis y colestasis a inducción de neoplasias hepatocelulares y vasculares) y a cambios en los niveles de lipoproteínas (con posible aumento de la aterogénesis)^{34,35}. Sin embargo, los efectos secundarios descritos en pacientes con angioedema hereditario tratados a largo plazo son leves y menos frecuentes de lo esperado^{36,37}. Se ha encontrado también una mayor frecuencia de hipertensión arterial³⁶. Recientemente se han descrito los 3 primeros casos de adenomas hepáticos en pacientes con AEH tratados durante más de diez años con danazol³⁸ y un caso de hepatocarcinoma³⁹.

En el AEH los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% vs 28%)²⁹. Por ello los antifibrinolíticos se reservan para los niños en que están contraindicados los andrógenos atenuados²⁹. También se ha objetivado una eficacia algo mayor de estanozolol sobre danazol y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol frente a danazol (Tabla II)³⁶.

C1-inhibidor

En algunos pacientes con forma severa de enfermedad y que no responden a los tratamientos con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos puede realizarse tratamiento con C1-inhibidor intravenoso cada 4-5 días de forma continua⁴⁰.

Profilaxis a corto plazo. Se debe realizar profilaxis en cualquier procedimiento médico o quirúrgico que conlleve anestesia local o general, siendo especialmente importantes las manipulaciones odontológicas. También en aquellos procedimientos diagnósticos, tales como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea, y en cualquier intervención quirúrgica mayor, especialmente aquellas que requieren intubación. En las interven-

Tabla II. Diferencias con respecto a efectos secundarios entre danazol y estanozolol (ref. 44)

| | Estanozolol (n= 31) | Danazol (n= 3) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|
| Irregularidades menstruales | 18% | 50% |
| Aumento de peso | 17% | 28% |

Tabla III. Efectos secundarios de los antifibrinolíticos

| |
|-----------------------------------|
| Mialgias |
| Mareo, hipotensión postural |
| Náuseas, diarrea, dolor abdominal |
| Dismenorrea |
| Prurito |
| Trombosis |

ciones quirúrgicas es aconsejable siempre que sea posible utilizar técnicas anestésicas regionales para evitar el traumatismo que supone la intubación orofaríngea⁴¹.

Antes de cualquier procedimiento de riesgo, el paciente debería ser evaluado por su médico para asegurarse de que la actividad del angioedema está bajo control. Si el paciente está recibiendo tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, debe continuar con este tratamiento.

Se utilizan dos tipos de fármacos: andrógenos atenuados y C1-inhibidor. Si la profilaxis se puede iniciar 3-7 días antes del procedimiento, los andrógenos atenuados en dosis elevadas son generalmente utilizados¹¹. Agostoni y cols. utilizan danazol 600 mg/día o estanozolol 6 mg/día 6 días antes y 3 días después de procedimientos odontológicos con buenos resultados²⁹. Si no se dispone de tiempo suficiente para usar andrógenos se utiliza C1-inhibidor intravenoso 30-60 minutos antes. Si no se dispone de C1-inhibidor puede utilizarse plasma fresco congelado 24 horas antes e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.

Otras medidas terapéuticas. Se deben evitar los fármacos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs), que reducen el catabolismo de las quininas y pueden potenciar la severidad de los ataques⁴².

También se deben evitar los anticonceptivos que contengan estrógenos y la terapia sustitutiva con estrógenos. Como anticonceptivo pueden usarse progestágenos²⁹.

Los antiandrógenos podrían estar contraindicados.

Peculiaridades en el tratamiento de la forma adquirida. El tratamiento va dirigido al control de la enfermedad asociada si la hay y de los síntomas de angioede-

ma. El control de la enfermedad subyacente se traduce generalmente en reducción de los síntomas de edema¹⁶.

El tratamiento del angioedema es igual que la forma hereditaria, aunque las dosis farmacológicas necesarias pueden ser mayores y la respuesta clínica menos previsible. En cuanto a la profilaxis a largo plazo existen variaciones importantes individuales, pero el ácido tranexámico es más eficaz que los andrógenos atenuados, por lo que sería el tratamiento de elección¹⁶.

La administración de concentrado de C1-inhibidor en el tratamiento de los ataques agudos da también peores resultados que en la forma hereditaria¹³.

Donaldson y cols. tuvieron que realizar plasmaféresis seguida de tratamiento con ciclofosfamida en un paciente con autoanticuerpos y afectación muy severa, con buena evolución. No se detectó enfermedad subyacente⁴³.

Para prevenir complicaciones trombóticas en pacientes de riesgo, algunos autores asocian anticoagulantes orales a dosis bajas¹³.

Peculiaridades del tratamiento en el embarazo. Durante el embarazo se puede producir un descenso o un agravamiento de la actividad del angioedema^{22,29}. El uso de andrógenos está contraindicado por la potencial virilización de un feto femenino⁴⁴. Sería aconsejable planificar los embarazos y suspender los andrógenos al menos un mes antes. En el tratamiento de los ataques agudos puede utilizarse C1-inhibidor intravenoso⁴⁵. Si la severidad de la clínica lo requiere puede utilizarse antifibrinolíticos como profilaxis a largo plazo. Generalmente no se requiere el tratamiento profiláctico en partos no complicados, pero el C1 inhibidor se ha utilizado de forma preventiva en cesáreas.

Nuevos tratamientos. Se están desarrollando nuevos fármacos: C1-inhibidor recombinante, bloqueantes de bradiquinina y bloqueantes de calicreína.

SEGUIMIENTO

Se deben realizar controles anuales que incluyan enzimas hepáticas, niveles de CPK y aldolasa, niveles de C3, C4, C1-inhibidor y serología VHB, VHC y VIH. Algunos autores proponen que se monitorice la actividad funcional de C1-inhibidor como seguimiento de la eficacia del tratamiento (no en todas las formas).

Por el riesgo de adenomas y adenocarcinoma hepático en pacientes en tratamiento con andrógenos atenuados es aconsejable realizar una ecografía hepática basal y posteriormente un control anual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qincke H. Über akutes umschriebenes H-autodem. Monatshefte für Praktische Dermatologie. 1882, 1: 129-131.
2. Osler W. Hereditary angioneurotic angioedema. Am J Med Sci 1888, 95: 362-367.
3. Crowder JR, Crowder TR. Five generations of angioneurotic edema. Arch Intern Med 1917; 20: 840-852.
4. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. Am J Med 1963; 31: 37-44.
5. Carreer FMJ. The C1 inhibitor Deficiency. A review. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 793-807.
6. Rosen FS, Charche P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. Science 1965; 148: 957-958.
7. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 541-546.
8. Costanzi JJ, Coltman CA Jr, Donaldson VH. Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria. J Lab Clin Med 1969; 74: 902-910.
9. Orfan NA, Kolski GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. Ann Allergy 1992; 69: 167-174.
10. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffré D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. Clin Exp Immunol 1996; 106: 475-480.
11. Zuraw BL. C1 inhibitor deficiency and autoimmunity. Immunology Allergy Clinics North America 1993; 13: 441-447.
12. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, Rosen FS. The metabolism of C1-inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 322-336.
13. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, Agostoni a. Pathogenetic and Clinical Aspects of C1-inhibitor Deficiency. Immunobiol 1998; 199: 366-376.
14. Jackson J, Sim RB, Whaley K, Feighery C. Autoantibody facilitated cleavage of C1 inhibitor in autoimmune angioedema. J Clin Invest 1989; 83: 1794-1799.
15. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS, Fearon DT. Acquired deficiency of the inhibitor of the first component of complement: report of five additional cases with commentary on the syndrome. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 640-646.
16. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. Am J Med 1993; 95: 169-175.
17. Frank MM, Gekfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Int Med 1976; 84: 580-593.
18. Frank MM. C1-esterase inhibitor: clinical clues to the pathophysiology of angioedema. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 848-850.
19. Pearson KD, Buchignani JS, Skimkin PM, Frank MM. Hereditary angioneurotic edema of the gastrointestinal tract. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1972; 116: 256-261.
20. Porcel-Pérez JM, López-Trascasa M. Deficiencias del inhibidor de C1: angioedema hereditario y adquirido. Rev Clin Esp 1996; 196: 26-30.

21. Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; 37: 1017-1027.
22. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1996; 84: 580-593.
23. Brackertz D, Kueppers F. Possible therapy in hereditary angioneurotic edema (HAE). *Klin Wschr* 1973; 51: 620-622.
24. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasii B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; 44: 299-301.
25. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 20: 1630-1634.
26. De Filippi F, Castelli R, Cicardi M, Soffredini R, Rumi MG, Silini E, Mannuci PM, Colombo M. Transmission of hepatitis G virus in patients with angioedema treated with steam-inactivated plasma concentrates of C1-inhibitor. *Transfusion* 1998; 38: 307-311.
27. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-812.
28. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452-454.
29. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients. *Medicine* 1992; 71: 206-215.
30. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 870-876.
31. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 855-860.
32. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; 53: 739-745.
33. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-1448.
34. Kahn H, Manzarbeitia C, Theise N, Schwartz M, Miller RC, Thung SN. Danazol-induced hepatocellular adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1054-1057.
35. Hoogerbrugge N, Jansen H, Birkenhäger JC. Danazol in the treatment of endometriosis and hereditary angioedema. *J Intern Med* 1995; 237: 603-605.
36. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 104-106.
37. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990; 54: 64-72.
38. Bork K, Pittton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999; 353: 1066-1067.
39. Crampon D, Barnoud R, Durand M, Ponard D, Jacquot C, Sotto JJ, Letoublon C, Zarski JP. Danazol therapy: an unusual aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998; 29: 1035-1036.
40. 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.
41. Wall RT, Frank M, Hahn M. A review of 35 patients with hereditary angioedema requiring surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 309-311.
42. Agostoni A, Cicardi M. Contraindications to the use of ACE inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. *Am J Med* 1991; 90: 278.
43. Donaldson VH, Bernstei DI, Wagner CJ, Mitchell BH, Scinto J, Bernstein IL. Angioneurotic edema with acquired C1-inhibitor deficiency and autoantibody to C1-inhibitor: response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 397-406.
44. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-773.
45. Chapette O, De Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy; case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 938-942.

M. López Trascasa

Inmunología. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

La deficiencia de inhibidor de C1: diagnóstico diferencial y molecular

EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento (C) es uno de los mecanismos humorales más importantes que median en muchas actividades que contribuyen a la inflamación y a la defensa del huésped: por ejemplo, las actividades anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a), la quimiotaxis (C5a), opsonización para la fagocitosis (C1q, C4b, C3b), lisis de células diana (C5b-9), y regulación de la respuesta inmune celular.

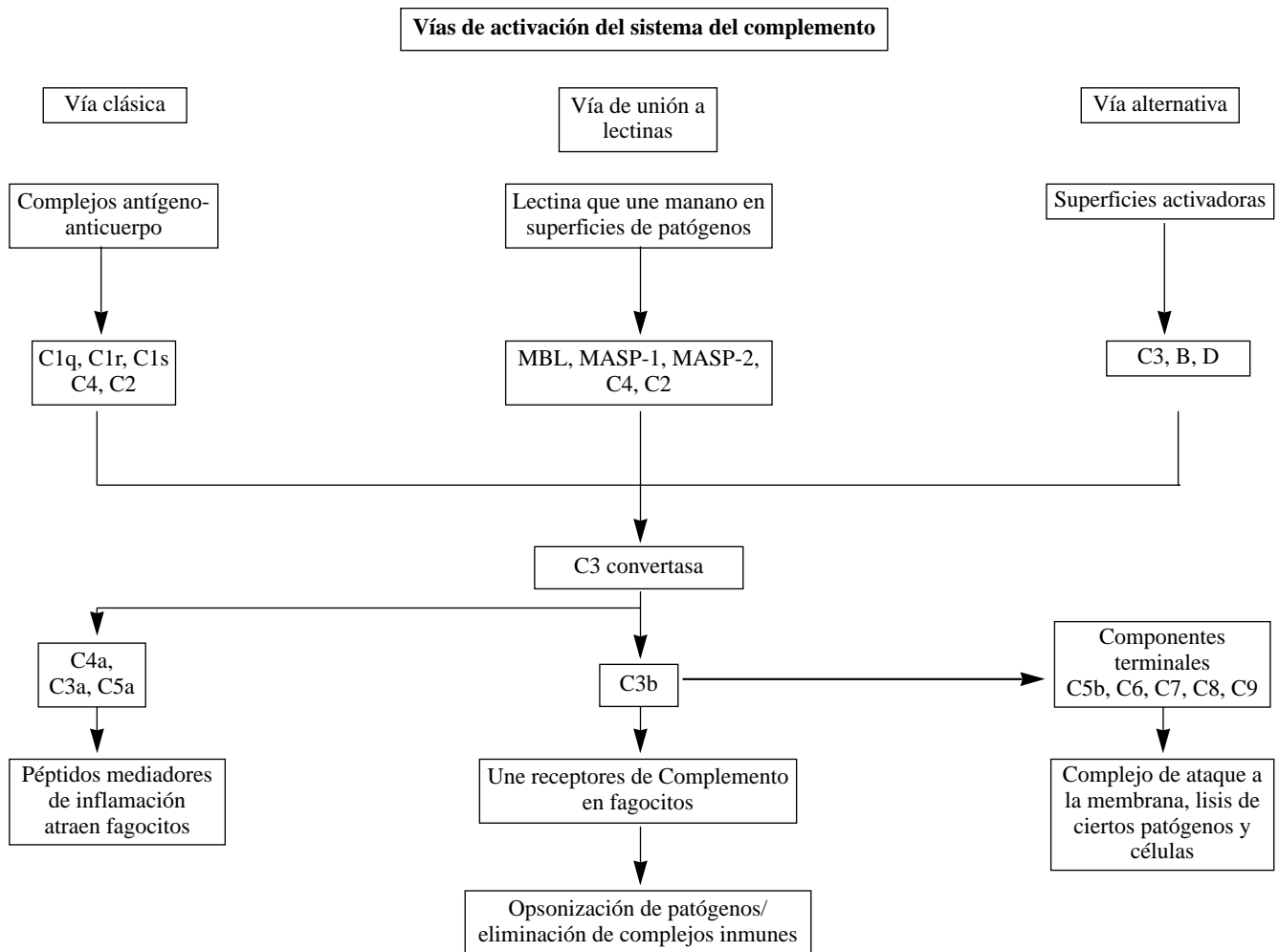


Fig. 1. Esquema de activación del sistema del Complemento por las vías clásica, alternativa y de unión a lectinas. MBL: mannan-binding lectin, lectina que une manano; MASP-1: MBL-associated serine protease-1, serín proteasa-1 asociada a MBL; MASP-2: MBL-associated serine protease-2, serín proteasa-2 asociada a MBL.

El sistema del C es similar a otros sistemas humorales, como la coagulación, la fibrinólisis y el sistema de las cininas, un sistema multifactorial cuya activación ocurre en cascada. Lo componen un grupo de alrededor de 20 proteínas séricas, que funcionan como enzimas o como proteínas de unión y de otras proteínas de membrana que funcionan, ya sea como receptores específicos de los fragmentos producidos durante la activación o como reguladores para diferenciar las células del huésped de las extrañas durante el transcurso de una activación del complemento.

Se encuentra organizado en tres vías de activación que son la vía clásica (VC), la vía alternativa (VA), y recientemente se ha descrito la vía de unión a lectinas que confluyen en una vía efectora citolítica o de formación del complejo de ataque a membrana (MAC) (Fig 1). La cascada terminal se inicia una vez producida la proteolisis

de C3 en sus correspondientes fragmentos, C3a y C3b, por la acción de las C3 convertasas. Finalmente, la cascada terminal da lugar a un complejo multiproteico transmembrana, MAC, responsable de la formación de poros en la membrana de la célula¹.

De los diversos componentes del C se han descrito deficiencias, entre todas ellas la más frecuente es la de inhibidor de C1 (C1inh).

El inhibidor de C1 es una glicoproteína de 478 aminoácidos^{2,3}. Estructuralmente consta de una única cadena polipeptídica cuyo peso molecular es de 104-105 kDa. Está altamente glicosilada (50% de glicosilación) y posee características ácidas (pI~2.7-2.8). Es sintetizada en los hepatocitos, fibroblastos, monocitos y megacariocitos. El C1inh actúa imitando estructuralmente al centro activo de las proteasas a las que inhibe formando un complejo C1inh-proteasa inactivo a través de un enlace covalente.

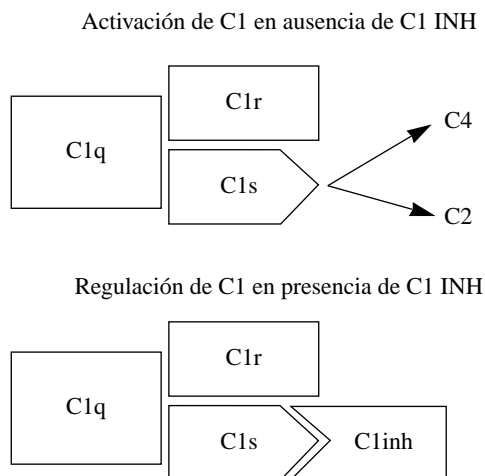


Fig. 2. Esquema de inhibición de la actividad de C1 en ausencia y en presencia del C1inh. En ausencia de C1inh, una activación espontánea del sistema del C hace que C1q se active, la activación se transmite a C1r y C1s. La activación de C1s hace aparecer la actividad estereolítica de este subcomponente que se manifiesta por la ruptura de C4 y C2.

Es un miembro de la familia de las serpinas (Serpín: Serín Protease Inhibitor), grupo amplio de proteínas encontradas en animales, plantas y virus. La mayoría de las serpinas, como el C1inh, son inhibidores de proteinasas, pero poseen además otras funciones por ejemplo para el C1 inh además de regular la activación de C1 también está implicado en la regulación de la formación de cininas (es el principal inhibidor del factor XIIa y de la kalikreína)⁴⁻⁷. El C1inh ejerce su función inhibidora formando complejos estables equimofoculares. Es capaz de disociar el complejo C1q-C1r₂-C1s₂, asociándose a C1s e impidiendo que continúe la activación (Fig. 2).

Parámetros a analizar para establecer el diagnóstico de un angioedema hereditario

El diagnóstico de deficiencia de inhibidor tanto hereditario como adquirido se establece de forma diferencial a partir de los niveles de Complemento. La sospecha de la enfermedad se establece sobre todo por la existencia de episodios repetidos de angioedema; en ciertos casos la presentación de la enfermedad con edemas localizados en articulaciones hace que esta sintomatología lleve a presuponer la existencia de una enfermedad sistémica de origen autoinmune o también en ciertos casos debutar con otra enfermedad asociada como lupus discoide, sin episodios previos de angioedema. Esta heterogeneidad clínica entre distintos afectos y el escaso conocimiento de la enfermedad hace que esta deficiencia esté infradiagnosticada.

Los niveles de complemento (C3 normal y C4) bajo pueden ser un primer indicador de la existencia de esta deficiencia

Por tanto, el primer parámetro que puede llevar a establecer la sospecha de un déficit de inhibidor de C1 puede ser el hallazgo de unos niveles bajos de C4 (<10mg%), ante esta situación los pasos a seguir son:

- 1) Descartar deficiencia de inhibidor de C1 (Medir niveles y función si los niveles estuvieran normales e incluso altos).
- 2) Descartar la presencia de crioglobulina (a partir de la cuarta década de vida fundamentalmente).
- 3) Analizar si existe una deficiencia congénita de C4.

Estudio de los niveles y función del C1inh

La cuantificación del inhibidor de C1 se realiza mediante inmunodifusión radial o nefelometría.

Niveles bajos de C4, conjuntamente con niveles bajos de inhibidor de C1, nos indicarían la existencia de un *angioedema hereditario Tipo I* (85% de los pacientes).

Niveles de C4 bajos pero niveles de C1 inhibidor normal o incluso altos con descenso de la funcionalidad del inhibidor indican la existencia de *angioedema hereditario Tipo II* (15% de los pacientes).

En los ensayos funcionales, hay que tener precauciones en cuanto a la obtención y recogida de las muestras:

- a) Utilizar preferentemente plasma-EDTA o extraído con mezcla de inhibidores de proteasas.
- b) Una vez extraído y separado el plasma a 4°C, mantenerlo congelado mejor a -80°C hasta la realización del ensayo.

Existen dos tipos de ensayos:

- Colorimétricos, analizan la capacidad del inhibidor de C1 de actuar sobre la actividad estereolítica de C1s.

- Medida de la capacidad de interacción entre el C1inh y C1s mediante ELISA.

La existencia de un angioedema hereditario se confirma por la existencia de historia familiar o si fuera un caso esporádico por el análisis genómico.

Parámetros a determinar para caracterizar un angioedema adquirido

- Niveles de C1q.
- Presencia o no de paraproteína en suero o existencia de otro proceso linfoproliferativo.

– Presencia de anticuerpos anti-C1 inhibidor.

El angioedema adquirido es causado por el consumo del inhibidor de C1, ya sea por la presencia de anticuerpos anti-C1inh o por la formación de complejos de inmunoglobulina/anti-idiotipo asociados a procesos linfoproliferativos. En ambos casos hay activación de la vía clásica y disminución de C1q. El diagnóstico diferencial del angioedema adquirido y hereditario se establece mediante los niveles de C1q (Tabla I).

La técnica habitual para la determinación de anticuerpos anti-inhibidor de C1 es el ELISA, que utiliza C1 inhibidor inmovilizado en placas. Parámetro crítico es utilizar C1 inhibidor funcionalmente activo y verificar que en el ensayo el centro activo del enzima se encuentre accesible, ya que los anticuerpos suelen estar dirigidos frente al centro activo.

La deficiencia genética no induce cambios en los niveles de C1q pero no hay que descartar que pueda existir un consumo de este componente por otras causas ajenas al angioedema y que produzcan una activación de la vía clásica (presencia de complejos inmunes, infecciones, autoanticuerpos, etc.). También puede ocurrir en estos pacientes que haya niveles disminuidos de C3 por activación de alguna de las vías del complemento.

Bases moleculares del defecto del gen del inhibidor de C1

El gen está localizado en el cromosoma 11^{2,8} y tiene un tamaño de 17 kb. El gen tiene ocho exones, siete zonas intrónicas y el cDNA completo tiene un tamaño de 1.800 pares de bases.

La deficiencia de C1inh se transmite de forma autosómica dominante y los individuos que la padecen son heterocigotos⁹. El hecho de que los heterocigotos tengan unos niveles de C1inh <50% parece deberse a un exceso de catabolismo de esta molécula. Se ha descrito un paciente homocigoto para esta deficiencia en una familia italiana con un alto grado de consanguinidad^{10,11}.

Las alteraciones genéticas del inhibidor de C1 se deben a alteraciones de este gen¹². En los primeros trabajos se analizaron fragmentos de restricción, observándose la existencia de determinadas deleciones e inserciones. Además, inesperadamente, se ha encontrado una alta incidencia de mutaciones de novo que da cuenta al menos del 25% de los casos¹³. Esta alta frecuencia de mutaciones *de novo* sugieren que debe haber casos con mutaciones *de novo* sin diagnosticar y en estos casos los estudios genéticos son de gran utilidad, ya que por un la-

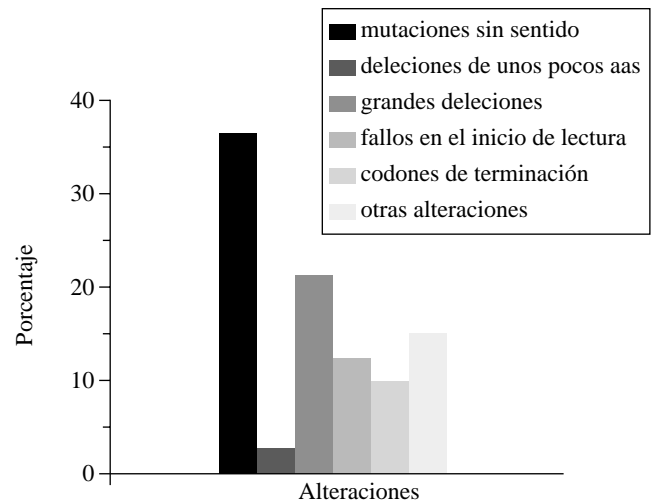


Fig. 3. Distribución de mutaciones encontradas en un grupo de 69 pacientes con angioedema hereditario tipo I.

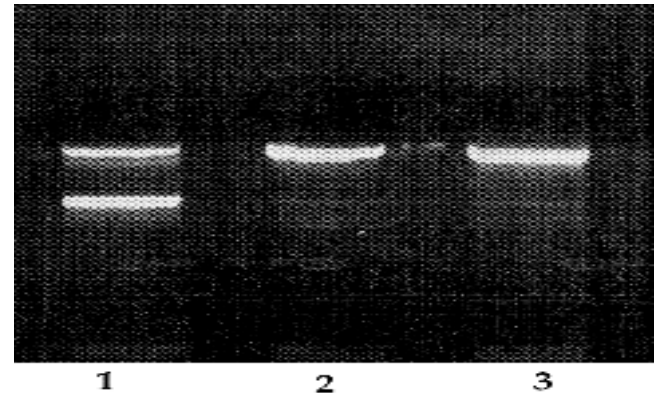


Fig. 4. RT-PCR de una paciente sin historia familiar. En muestras de RNA de la paciente y los padres se realizó una reacción de retrotranscripción, simultáneamente con una amplificación del cDNA con cebadores específicos para los exones^{3,6}. En la imagen se muestra la movilidad electrofóretica del DNA amplificado. Calle 1: Paciente. Calle 2: Padre. Calle 3: Madre.

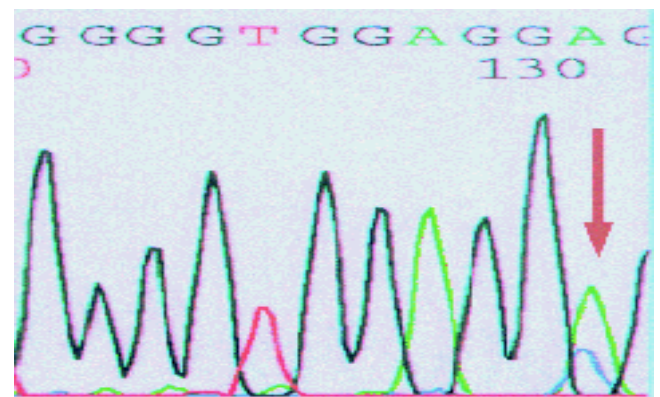


Fig. 5. Secuenciación del exón 8 en un paciente. Una muestra de DNA genómico se amplificó con cebadores específicos para el exón 8 de una de las hebras de DNA. Del producto amplificado y procesado adecuadamente, se realizó secuenciación automática. La flecha señala un doble pico, imagen concordante con la aparición de una mutación.

do permiten conocer la existencia de alteraciones genéticas y establecer la presencia o no de las mismas en los progenitores u otros miembros de la familia. No se sabe la razón de este alto número de mutaciones de novo, inicialmente fueron relacionados con la alta frecuencia de secuencias repetidas Alu que inducen cierta inestabilidad y favorecen la existencia de deleciones e inserciones¹⁴. El estudio de un número más grande de familias indica que las deleciones/duplicaciones parciales mediadas por secuencias Alu representan sólo el 20% si se comparan con el total de micro-deleciones/duplicaciones o mutaciones puntuales (Fig. 3).

Tecnología utilizada en estudios moleculares

Se parte de muestras de DNA o RNA purificado a partir de sangre periférica, ya que aunque el C1inh es fundamentalmente sintetizado en hígado los monocitos también son capaces de sintetizar proteína.

Análisis de deleciones: Técnicas de Southern Blot. Utilizan la capacidad de hibridación de las distintas hebras del DNA de un individuo con un cDNA normal. La aparición de diversas bandas con distinta migración en un gel de agarosa indica una deleción.

Análisis del polimorfismo de cadena sencilla (SSCP). Se parte de DNA. Sirve para localizar mutaciones puntuales en diversos exones.

Técnicas de RT-PCR. Método que utiliza RNA como material de partida y mediante transcriptasa reversa y reacción de amplificación de la polimerasa. A partir de esta técnica podemos obtener un cDNA completo y analizar en él las distintas mutaciones o deleciones (Fig. 4).

Las mutaciones se analizan por técnicas de secuenciación de DNA que actualmente están automatizadas. Se parte de DNA genómico y se amplifican cada uno de los exones, el material amplificado y purificado se secuencian en un equipo automático (Fig. 5).

Utilidad de los estudios genéticos

- a) Conocer las bases moleculares de la enfermedad.
- b) Establecer si existiera una correlación genotipo/fenotipo. Se intenta saber si determinadas alteraciones genéticas se asocian o no con manifestaciones clínicas o severidad de la enfermedad.
- c) Tratar de establecer si pudieran existir otros marcadores génicos que se puedan asociar con la expresividad de la enfermedad.
- d) Posibilidad de diagnóstico molecular en los descendientes de pacientes ya tipificados, sobre todo en aquellos casos en los que pudiera existir duda por los niveles de complemento.

e) Posibilidad de conocer mutaciones *de novo* en aquellos casos esporádicos sin historia familiar.

f) Los estudios de RT-PCR nos permiten estudiar la expresión en tejidos del gen del inhibidor de C1 en situaciones diversas como tratamiento con diversos fármacos.

g) Construcción de minigenes que permiten estudios *in vitro* sobre expresión de la proteína y su modulación por diversos agentes. La región promotora de este gen contiene un número de elementos de secuencia que podrían mediar en el aumento de la transcripción del gen como son: elementos de respuesta al tratamiento con interferon γ , una secuencia posible de respuesta a andrógenos, un elemento que responde a IL-6, etc., esta serie de elementos reguladores podrían ser la base de ensayos y de terapias futuras en esta enfermedad¹⁵.

Actualmente estamos recogiendo datos de pacientes y material genético de los pacientes afectos de angioedema hereditario en la población española. Este estudio está financiado con el proyecto FIS 00/216 y se está llevando a cabo con la colaboración de clínicos de hospitales, en su mayoría de Servicios de Alergia. Hasta este momento hemos recogido datos y muestras de DNA y RNA de unas 40 familias. En algunas de ellas hemos caracterizado la alteración molecular. Hasta el momento tenemos siete casos esporádicos sin historia familiar y 3 familias son angioedemas tipo II.

La deficiencia de inhibidor de C1 se encuentra en OMIM (Online Mendelian inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Entrada106100>).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda del proyecto FIS 00/216.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janeway ChA, Travers P, Walport M, Capra JD. the humoral immune response. In "Immunobiology. The immune system in health and disease". Fourth Edition. Elsevier Science London and Garland Publishing 1999; 307.
2. Bock SC, Skriver K, Nielsen E, Thogersen HC, Wiman B, Donaldson VH, Eddy RL, Murrin J, Radziejewska E, Huber R, Shows TB, Magnussen S. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry* 1986; 25: 4295-4301.

3. Davis AE III. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Ann Rev. Immunol* 1998; 6: 595-628.
4. Ratnoff O, Lepow I. Some properties of an esterase derived from preparations of the first component of complement. *J Exp. Med* 1957; 106: 327-343.
5. Schapira M, Scott CF, Colman RW. Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. *J Clin Invest* 1982; 69: 462-468.
6. Harpel PC, Lewin MF, Kaplan AP. Distribution of plasma kallikrein between C1 inactivator and α 2-macroglobulin in plasma utilizing a new assay for α 2-macroglobulin-kallikrein complexes. *J Biol Chem* 1985; 260: 4257-4263.
7. Agostoni AD, Lijnen HR, Pixley RA, Colman RW, Schapira M. Inactivation of factor XII active fragment in normal plasma. Predominant role of C1-inhibitor. *J Clin Invest* 1984; 73: 1542-1549.
8. Davis AE III, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, Rosen FS. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 (10): 3161-3165.
9. Späth PJ, Wüthrich B. Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. *The complement system*. Second revised edition. K. Rother, Till, GO, and Hänsch, GM editors. Springer-Verlag; 1998.
10. Verpy E, Biasotto M, Meo T, Tosi M. Efficient detection of point mutations on color-coded strands of target DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1873-1877.
11. LaRocca E, Amoroso S, Brai M, Di Leonardo S, Arico M. Angioedema ereditario. Indagini genealogiche e considerazioni cliniche ze le due forme genetiche in una cesistica de 10 pazienti. *Giorn. It Dermatol Venereol* 1986; 121: 203-208.
12. Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meo T. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1987; 317: 1-6.
13. Tosi M. Structural and functional aspects of C1-inhibitor at the gene and protein level. *Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiol* 1998; 199: 358-365.
14. Carter P, Duponchel C, Tosi M, Fothergill J. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with and unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem* 1991; 197: 301-308.
15. Prada AE, Zahedi K, Davis AE III. Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology* 1998; 199: 377-388.