

## Caso Clínico

# Angioedema Recidivante Idiopático: Uma Possível Apresentação de Angioedema Hereditário Tipo III

Lara Sales Biermann<sup>1</sup>, Isis Vasconcelos Lima<sup>2</sup>, Juliana Oliveira Santos<sup>3</sup>, Pedro Dantas Oliveira<sup>4</sup>, Maite Passos Costa<sup>5</sup>, Katia Aguiar Lima<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Médica Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Brasil

<sup>2</sup>Médica Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Brasil

<sup>3</sup>Médica Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Brasil

<sup>4</sup>Dermatologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - Brasil, Professor Titular de Dermatologia da Universidade Federal de Sergipe

<sup>5</sup>Estudante de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, Brasil

<sup>6</sup>Dermatologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Brasil

*Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Geral do Hospital Universitário de Sergipe, Brasil*

**RESUMO** – Dentro do angioedema idiopático não histaminérgico estão descritos três tipos de angioedema hereditário (AEH). O tipo I e II por déficit de C1-INH (inibidor de C1-esterase) é o mais frequente e o tipo III, mais raro, ocorre majoritariamente em mulheres jovens, sem alterações do C1-inibidor (C1-INH), e pode associar-se a mutações no gene do fator XII. Trauma, stress e estrogénios podem ser os precipitantes, o tratamento é ainda um desafio pela ausência de estudos controlados. Apresentamos um caso de possível AEH tipo III numa jovem, agravado pela introdução de contraceptivo oral e melhora com a sua suspensão e tratamento com ácido tranexâmico, mas sem história familiar e sem mutação do factor XII.

**PALAVRAS-CHAVE** – Ácido Tranexâmico; Angioedema Hereditário Tipo III; Tranexamic Acid.

## Idiopathic Recurring Angioedema: A Possible Case of Hereditary Angioedema Type III

**ABSTRACT** – Three types of hereditary angioedema (HAE) have been described within the spectrum of idiopathic nonhistaminergic angioedema. Type I and II related with C1-INH (C1-esterase inhibitor) deficiency is more frequent and type III is rare, occurs mostly in young women, without C1 inhibitor (C1-INH) alterations, and may be associated with mutations in the factor XII gene. Trauma, stress and estrogen may be the precipitants, treatment is still a challenge due to the absence of controlled studies. We present a case of possible type III HF in a young woman, aggravated by the introduction of anti-conception and improvement with its suspension and treatment with tranexamic acid, but without a family history or a factor XII mutation.

**KEYWORDS** – Hereditary Angioedema Type III; Tranexamic Acid.

### INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, autossômica dominante, com uma prevalência de 1:50 000, representando apenas 2% dos casos de angioedema. O AEH é frequentemente subdiagnosticado e, conseqüentemente, o diagnóstico é muitas vezes tardio, podendo comprometer o prognóstico. Ao contrário do angioedema histaminérgico, mais comum e frequentemente associado à urticária, o AEH é mediado por cininas, tornando os anti-histamínicos,

corticosteroides e adrenalina inadequados no tratamento destas formas de angioedema.<sup>1,2</sup>

Existem três tipos de AEH, do ponto de vista clínico, basicamente indistinguíveis, mas com discretas peculiaridades. O tipo I representa a maioria dos casos (85%), e é resultante da deficiência quantitativa do C1-inibidor (C1-INH), enquanto que o AEH tipo II compreende 15% dos casos e é causado por uma diminuição da atividade funcional do C1-INH, com níveis séricos ou plasmáticos normais da proteína.<sup>3</sup>

**Correspondência:** Lara Sales Biermann  
Avenida Deputado Pedro Valadares 875, apto 907 - Bairro Jardins  
CEP: 49025-090, Aracaju, SE, Brasil - Tel.: +55 8581910444  
**E-mail:** larabiermann\_@hotmail.com  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.75.4.689>

**Recebido/Received**  
27 Janeiro/January 2017  
**Aceite/Accepted**  
30 Setembro/September 2017

## Caso Clínico

O AEH tipo III, o mais raro, foi descrito simultaneamente em 2000 por Bork *et al* e Binkley e Davis.<sup>4,5</sup> Afeta majoritariamente mulheres, sem alterações qualitativas ou quantitativas do C1-INH, sendo as crises relacionadas com alterações no nível de estrogênios, como o uso de anticoncepcionais orais (ACO) ou gestação.<sup>6,7</sup> Foram identificadas diferentes mutações no gene do fator XII em 25% dos casos de AEH tipo III.<sup>8,9</sup>

Neste trabalho é apresentado um caso possível de AEH tipo III, um quadro clínico raro e de difícil diagnóstico.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 19 anos, sexo feminino, solteira, estudante de medicina, com história de múltiplos episódios de edema palpebral, unilateral, afetando alternadamente ambos os olhos. No total a doente apresentou 14 crises, que tiveram início há 1 ano, com duração de 48 a 72 horas. Chegou a apresentar 2 a 3 crises de angioedema por mês, sem prurido, urticária, ou alterações sistêmicas como edema de língua, laringeo ou crises abdominais. Foi medicada com anti-histamínicos (fexofenadina 240 mg/dia – quatro vezes a dose habitual) e corticoides orais (prednisona 20 mg/dia) durante as crises, sem resposta.

Tinha iniciado anticoncepcionais orais (ACO) dois meses antes do início das crises de angioedema e sofria de stress emocional pela mudança de cidade há 1 ano e 7 meses. Negava uso de outros medicamentos, nomeadamente inibidores do enzima da conversão da angiotensina (iECA) e não havia história familiar de quadro semelhante. Referia história de rinite alérgica mas negava qualquer outra patologia, nomeadamente hematológica ou auto-imune.

Os exames laboratoriais de rotina foram normais bem como o doseamento de C4 (23,8 mg/dL ;valor de referência (VR): 10-40 mg/dL), C1-INH quantitativo (23,3 mg/dL; VR: 21-39 mg/dL) e funcional (122%; VR:  $\geq$  50%), inclusive nas fases agudas. Optou-se pelo tratamento com ácido tranexâmico na dose de 250 mg 8/8 horas como profilaxia e 750 mg 8/8 horas por 3 dias nos momentos de crise, que ocorreu sem efeitos colaterais. O ACO foi suspenso, verificando-se a diminuição significativa da frequência das crises, após o quinto

mês sem uso de ACO.

A pesquisa da mutação do fator XII foi negativa. Nunca foi utilizado Icatibant® ou Ecallantide®.

### DISCUSSÃO

O angioedema não histaminérgico como o AEH pode ser uma emergência médica pois quando acomete a cavidade oral, particularmente língua, orofaringe e laringe, pode causar asfixia e morte. Além disso, condições que levam a episódios recorrentes de angioedema geram um comprometimento marcante na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.<sup>10</sup> No entanto nem sempre é feito o diagnóstico e classificação adequados para o tratamento apropriado.

As manifestações do AEH iniciam-se geralmente na infância e agravam na puberdade, mas podem ocorrer em qualquer idade. Apesar da história familiar ser geralmente positiva, em 20% - 25% dos casos está ausente como no caso relatado.<sup>11,12</sup>

As crises de angioedema são recorrentes, com frequência variável, podem atingir vários órgãos como a pele, língua, faringe e trato gastrointestinal, não se acompanham de urticária, mas podem ser precedidas de eritema marginado.<sup>13</sup> Caracterizam-se pela ausência de prurido, duração de 48 a 72 horas, e não respondem ao tratamento convencional com anti-histamínicos, corticosteroides orais e adrenalina. Trauma, stress, procedimentos médicos e dentários, álcool, IECA e estrogênios são fatores precipitantes importantes.<sup>9</sup> A paciente desencadeou o primeiro surto em fase de stress após mudança de cidade e início do curso médico e logo 2 meses após iniciar o ACO.

No AEH tipo I e II o defeito quantitativo ou funcional de C1-INH – protease reguladora da via clássica do complemento – permite uma ativação não controlada do complemento, coagulação e cininas, com formação de substâncias vasoativas (bradicinina) e consequente aumento da permeabilidade e edema.<sup>8,13</sup> No AEH tipo III não estão presentes alterações do C1-INH, por esta razão é também designado por AEH com C1-INH normal. Além disso, os níveis de C4 estão reduzidos no AEH do tipo I e II, enquanto no tipo III são normais.



**Figura 1** - Edema palpebral unilateral, sem lesões de urticária, ora em olho esquerdo, ora em olho direito; sem resposta a tratamento convencional com anti-histamínicos, corticoides orais ou adrenalina.

No AEH tipo III o mediador responsável pela formação do angioedema ainda não foi identificado, mas as semelhanças clínicas com o AEH dos tipos I e II, bem como a resposta ao antagonista do receptor da bradicinina (Icatibant®) apontam para a bradicinina como sendo também o seu mediador.<sup>14</sup>

O AEH tipo III, ao contrário dos tipos I e II, acomete mais mulheres, estando relacionado com alterações dos níveis de estrogênio (menstruação, gravidez, menopausa e ACO) e/ou mutações no gene do fator XII da coagulação.<sup>7</sup> Pensa-se que estas conferem um ganho de função do fator XII e amplificam a ativação do sistema caliceína-cinina, sistema em que a bradicinina é o produto final. O papel dos estrogênios na patogenia de AEH tipo III ainda não está esclarecido, porém estudos sugerem que os altos níveis de estrógenos estão associados a aumento dos níveis do fator XII, com maior produção de bradicina quando ativado, e ainda a uma redução do C1-INH.<sup>7,8,13</sup>

Outras particularidades clínicas do AEH tipo III em relação aos tipos I e II são um início dos sintomas mais tardio, geralmente na segunda década de vida, um atingimento preferencial da face e o menor atingimento extracutâneo. De salientar ainda terem sido descritos fenômenos de hemorragia nas áreas de angioedema, e a ausência de lesões de eritema marginatum nos doentes com AEH tipo III.<sup>1,15</sup> A análise genética suporta o diagnóstico de AEH tipo III, no entanto apenas 20% a 30% dos pacientes têm mutações detectáveis do factor XII, pelo que o diagnóstico de pacientes com AEH com C1-INH normal e sem mutação do fator XII é puramente baseado em evidências clínicas e história familiar característica, mas nem sempre presente.<sup>14</sup> O estudo genético da paciente relatada foi negativo e não se identificou história familiar, não permitindo confirmar de forma definitiva este diagnóstico.

No tratamento importa enfatizar que nenhuma das formas de AEH responde aos anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina e que devem ser evitados os fatores desencadeantes e os fármacos que podem agravar ou prolongar as crises, como IECA, BRA (bloqueadores do receptor da angiotensina II), ACO e hipoglicemiantes da família das gliptinas. A triagem genética familiar e o tratamento medicamentoso (profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e das crises) são essenciais.<sup>12,15</sup>

Contudo, o tratamento medicamentoso do AEH tipo III é um desafio clínico devido à ausência de estudos controlados e uma vez que se conhece muito pouco a sua patogênese. Intervenções recentes baseiam-se na abordagem terapêutica usando medicações comprovadamente eficazes no AEH com alteração do C1-INH.<sup>14,16</sup>

Durante as crises existem como opções de tratamento a reposição do C1-INH purificado de plasma humano ou recombinante (pdC1-INH), e o antagonista dos receptores da bradicinina (Icatibant®) e de inibidor da caliceína (Ecallantide®) - este já licenciado no Brasil, que mostram eficácia comprovada. Se esses medicamentos não forem disponíveis, deverá ser feito plasma fresco congelado é de 10 mL/kg, mas o seu uso é ainda controverso.<sup>17-19</sup>

Medicamentos como C1-INH, progesterona, andrógenos atenuados particularmente o danazol, e os antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocapróico têm sido utilizados de forma eficaz na prevenção de crises.<sup>20-23</sup> Um novo fármaco, um inibidor da caliceína oral (avoralstat), está em estudo para o tratamento profilático do AEH.<sup>26</sup>

Todos esses fármacos relatados, são comprovadamente bem estabelecidos e eficazes para os AEH tipo 1 e 2, havendo alguns relatos de eficácia do Icatibant®, Ecallantide® e pdC1-INH no tratamento de vários pacientes com AEH com C1-INH normal.<sup>21,24,25</sup>

Novas ferramentas diagnósticas são necessárias para esclarecer os mecanismos da forma hereditária de angioedema com C1-INH normal e para melhor direcionar as modalidades de tratamento.<sup>26,27</sup>

Os dados relatados no caso clínico apresentado sugerem o diagnóstico de angioedema não histaminérgico, dada a falta de resposta aos anti-H1 e corticoides e a ausência de urticária. A hipótese de AEH tipo III é apoiada pela ausência de alterações laboratoriais do complemento, quadro clínico clássico em doente jovem do sexo feminino e resposta parcial (diminuição da frequência das crises) à suspensão do ACO e ao uso do ácido tranexâmico. Contudo, a ausência de casos familiares e a negatividade do estudo genético, ainda que não obrigatórios no AEH tipo III, não permitem confirmar o diagnóstico. A resposta a um inibidor das cininas como o Icatibant®, que não foi tentado, poderia apoiar ainda mais este diagnóstico.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Consentimento dos Doentes:** Obtidos.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Patients consent:** Obtained.

## Caso Clínico

### REFERÊNCIAS

1. Ferraro MF ArrudaKL, Maia LS, Moreno AS. Hereditary angioedema and other forms of bradykinin-mediated angioedema: update on diagnosis and treatment. *Braz J Allergy Immunol.* 2014; 2:6-20.
2. Valle SR, França AT, Campos R, Grumach AS. Hereditary angioedema. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010; 33:80-7.
3. Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:S23-9.
4. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:S19-22.
5. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000; 356:213-217.
6. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:546-50.
7. Miranda AR, Ue AP, Sabbag DV, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Angioedema hereditário tipo III (estrógeno-dependente): relato de três casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2013; 88:587-93.
8. Bianchi PG, França AT, Grumach AS. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010; 33:241-52.
9. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:17.
10. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31:407-14.
11. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2016; 185:332-7.
12. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:S30-40.
13. Andrade, P. Erythema Marginatum-like. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2016; 74: 413-4.
14. Germenis A, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51:170-82.
15. Giavina-Bianchi P, Motta A, Kalil J. Therapeutic agents for hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2011; 364:84-6.
16. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.* 2007; 120:987-92.
17. Tallroth GA. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with a pasteurized C1 inhibitor concentrate. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 154:356-59.
18. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66:419-26.
19. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010; 363:523-31.
20. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nano ltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010; 363:513-22.
21. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion MM, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010; 363:532-41.
22. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol.* 2009; 19:147-51.
23. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension.* 2009; 54:516-23.
24. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1- inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.* 2008; 8:156-9.
25. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga- Thie GM, Meijers JC, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008; 12:2314-23.
26. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Graff J, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Longhurst H, et al. Prophylaxis of hereditary angioedema attacks: A randomized trial of oral plasma kallikrein inhibition with avoralstat. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:934-6.
27. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:24.