

# curso de formación sobre ANGIOEDEMA HEREDITARIO



**Dra. Francisca Vilchez Sánchez**

Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ)

**Entrevistada:**

**Dra. Teresa Caballero Molina**

Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz (Madrid),  
coordinadora de la Unidad de Angioedema Hereditario

## FISIOPATOLOGÍA Y TIPOS DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

1

### ¿Puede explicarnos qué es el angioedema?

El angioedema es una tumefacción o aumento de tamaño localizada y autolimitada de la piel y las mucosas causada por la extravasación de fluidos desde los vasos hacia el tejido intersticial debido a una pérdida de la integridad vascular. No se trata de una enfermedad en sí, sino de una manifestación física común a una variedad de procesos fisiopatológicos diferentes.

2

### Una vez que hemos definido el angioedema, ¿nos puede decir qué tipos de angioedema hay?

El angioedema puede ser dependiente de la degranulación de mastocitos y basófilos, que se conoce como angioedema histaminérgico, o deberse a un aumento del péptido vasoactivo bradicinina, también llamado angioedema bradicinérgico. Estos dos tipos de angioedema tienen tratamientos completamente distintos, por lo que es muy importante diferenciarlos. En la clasificación de Cicardi y colaboradores de 2014, el angioedema sin habones se divide en adquirido y hereditario. Dentro del hereditario, tenemos dos grupos: el angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH y el angioedema hereditario con C1-INH normal. El angioedema hereditario por déficit de C1-INH es el prototipo del angioedema bradicinérgico.

3

### ¿Son todos los angioedemas hereditarios con C1-INH normal iguales?

No, dentro del angioedema hereditario con C1-INH normal se han descrito varios tipos por mutaciones en diferentes genes. El más frecuente y primero en describirse fue el angioedema hereditario con mutación en el gen *F12* de la coagulación. Posteriormente se ha descrito el angioedema hereditario con mutación en el gen del plasminógeno y otras variantes menos frecuentes por mutaciones en el gen de la angiopoyetina 1, del kininógeno 1, la myoferlina y el gen *HS3ST6*, con diferencias fisiopatológicas y clínicas. Finalmente, cuando existen antecedentes familiares de angioedema y no se encuentra ninguna de estas mutaciones, se denomina angioedema hereditario de causa desconocida.

**4 Parece que se trata de una patología compleja. Por ello, vamos a centrarnos en el angioedema bradikinérgico. ¿Puede explicarnos cuál es su fisiopatología?**

Este tipo de angioedema se caracteriza por un aumento de bradicipina, que se genera fundamentalmente por una activación del sistema calicreína-cininas. El sistema calicreína-cininas es una cascada proteolítica formada por los zimógenos FXII y precalicreína plasmática, así como por el sustrato cininógeno de alto peso molecular presente en la superficie del endotelio vascular. Este sistema está implicado en la homeostasis vascular mediante la generación de péptidos vasoactivos que regulan la integridad de la pared endotelial.

El FXII activado corta a la precalicreína plasmática, liberando la calicreína plasmática. Esta, a su vez, corta a su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular, produciendo bradicipina. Además, la calicreína plasmática amplifica la reacción activando el FXII.

**5 Parece que ya hemos llegado al protagonista de la fisiopatología. ¿Qué es la bradicipina?**

La bradicipina es un nonapéptido con un potente efecto vasodilatador, que induce un aumento de permeabilidad vascular al unirse a los receptores de membrana específicos tipo 2 de bradicipina, también conocidos como RB2, que se expresan de forma constitutiva en la pared endotelial. La activación de este receptor transmite señales intracelulares que producen un cambio de conformación de la cadherina endotelial, que participa en las uniones intercelulares, alterando la estructura de la barrera endotelial y permitiendo la extravasación de fluidos que constituye el edema.

Es importante que la bradicipina es rápidamente degradada por diversas enzimas proteolíticas del suero, siendo la enzima convertidora de angiotensina o ECA la principal. Otras enzimas catabolizadoras son la aminopeptidasa plasmática, la endopeptidasa neutra o neprilisina y las carboxipeptidasas M y N.

**6 ¿Qué papel tiene el inhibidor de la C1 esterasa en este sistema calicreína-cininas?**

El C1-INH es una glicoproteína de 500 aminoácidos y 105 kDa perteneciente a la superfamilia de inhibidores de las proteasas del suero (las serpinas). Es el principal inhibidor del sistema calicreína-cininas, inhibiendo tanto el FXII activado como la precalicreína. En pacientes con angioedema hereditario por déficit de C1-INH, esta falta de regulación genera concentraciones locales de bradicipina hasta 10 veces superiores a las basales, lo que supera la capacidad de control de los sistemas catabolizadores de la bradicipina, de modo que se desencadena el angioedema.

**7 ¿Qué se conoce de la fisiopatología del angioedema hereditario asociado a mutación en el gen *F12*?**

La fisiopatología de la enfermedad es menos conocida. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *F12* producen una mayor capacidad de activación del factor XII por la plasmina, lo que activaría el sistema calicreína-cininas, con liberación de bradicipina.

**8 ¿Cómo influyen los estrógenos en el angioedema hereditario?**

Las concentraciones altas de estrógenos circulantes (tanto endógenos como exógenos) aumentan los niveles de FXII y disminuyen los de C1-INH, aminopeptidasa y enzima convertidora de angiotensina en plasma. Todo ello contribuiría a una mayor producción de bradicipina y menor catabolismo, con un empeoramiento clínico, más acusado en el angioedema hereditario por mutación en el gen *F12*.

9

**Vamos a cambiar de tema. Hemos visto que hay diferentes tipos de angioedema y cómo de compleja es su fisiopatología. Ahora me gustaría que nos comentara el algoritmo diagnóstico del angioedema hereditario.**

Se debe sospechar en casos de angioedema recurrente autolimitado y sin habones, con antecedentes familiares y sin respuesta al tratamiento habitual con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina. El angioedema se puede localizar en la piel y las mucosas, y hay casos abdominales y de vía respiratoria superior, con compromiso vital.

El despistaje del angioedema hereditario por déficit de C1-INH se realiza mediante la determinación de C4:

- Si C4 es normal, incluso en un episodio agudo, se debería realizar el estudio genético de mutación en el gen *F12*:
  - Si es positivo, diagnosticamos angioedema hereditario-FXII.
  - Si es negativo, con historia familiar, diagnosticamos angioedema hereditario de causa desconocida.
- Si C4 está bajo, mediremos C4, C1-INH antigénico, C1-INH funcional y C1q. Si el C1-INH funcional es bajo, nos encontramos ante un angioedema por déficit de C1-INH, que puede ser hereditario o adquirido. La determinación de C1q ayuda a diferenciar entre las formas hereditarias y adquiridas, ya que por lo general es normal en la forma hereditaria y bajo en el adquirido. Otro dato que apoya el diagnóstico de angioedema adquirido por déficit de C1-INH es la presencia de autoanticuerpos anti-C1-INH.

El estudio de mutaciones en el gen *SERPING1*, que codifica el C1-INH, ayuda a confirmar si se trata de un angioedema hereditario o adquirido. Es importante tener en cuenta que hasta un 25 % de los pacientes con angioedema hereditario por déficit de C1-INH tienen mutaciones espontáneas en el gen *SERPING1*, pero no antecedentes familiares de angioedema.

Hay dos tipos de angioedema hereditario por déficit de C1-INH, el tipo I y el tipo II. El tipo I está causado por la deficiencia cuantitativa y, por lo tanto, funcional de C1-INH, mientras que el tipo II presenta valores normales o altos de C1-INH antigénico, pero disfuncionante, suponiendo un déficit cualitativo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289.
- Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):1-16.
- López Lera A, Caballero T, López-Trascasa M, Cabañas Moreno R. Fisiopatología y genética del angioedema. En: Caballero Molina T, Cabañas Moreno R. *Angioedema.* Primera edición. Majadahonda (Madrid): Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L; 2016. Pp. 27-51.
- Marcos Bravo C, Prior Gómez N, Guilarte Clavero M. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de los distintos tipos de angioedema. En: Caballero Molina T, Cabañas Moreno R. *Angioedema.* Primera edición. Majadahonda (Madrid): Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L; 2016. Páginas 106-29.

