

Angioedema recorrente

Relapsing angioedema

M. Branco Ferreira*, M. Helena Clode**, A. G. Palma Carlos***

Resumo

Os autores descrevem um caso clínico de um doente do ambulatório do Hospital de Santa Maria (HSM), com um diagnóstico raro e potencialmente fatal – angioedema recorrente por défice adquirido de C1 inibidor –, que durante cerca de dois anos recorreu por diversas vezes ao Serviço de Urgência deste Hospital. Este doente apresentava a particularidade de ter doseamentos normais de C1q e uma gamapatia monoclonal I, sem evidência de qualquer neoplasia hematológica associada, sendo estes dois factos de extraordinária raridade neste tipo de patologia.

Faz-se uma breve revisão dos quadros de angioedema por défice de C1 inibidor e discutem-se as associações raras que foram encontradas neste caso.

Palavras chave: angioedema, défice de C1 inibidor, gamapatia monoclonal

Abstract

The authors present the case report of a male patient, with a rare and potentially lethal disease, angioedema, due to an acquired deficit of C1 esterase inhibitor, which lead to several emergency room admissions in the two years prior to admission. Additionally, this patient had two extremely rare findings in this type of disease: a normal C1q level and a monoclonal gammopathy of unknown significance. The authors present a review of the literature of acquired angioedema and the associations with other diseases that are generally found in these patients.

Key words: angioedema, C1 inhibitor deficit, monoclonal gammopathy

* Assistente de Imunoalergologia

** Chefe de Serviço de Imunoalergologia

*** Director de Serviço de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia

Serviço de Medicina III do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 19.06.97

Introdução

A deficiência de C1 inibidor (C1INH) – uma $\alpha 2$ -neuroaminoglicoproteína expressa no cromossoma 11 e que desempenha um papel homeostático nos sistemas da coagulação, da fibrinólise, das cininas e do complemento – é uma situação rara, responsável por episódios recorrentes de angioedema, normalmente sempre sem urticária¹. O quadro clínico caracteriza-se por edema da derme profunda e tecido celular subcutâneo, com atingimento preferencial das extremidades e face, podendo provocar, quando nessa localização, marcada deformação do facies que, apesar de transitória, pode ter significativas repercussões psicológicas no que se refere à imagem do “self”. Quando há edema significativo na submucosa laringea surge dispneia inspiratória e estridor, podendo evoluir para obstrução laringea completa e morte asfíxica, embora de uma forma menos rápida do que na anafilaxia. A disфония é por vezes um sinal de alarme precoce, indicando atingimento do andar glótico. O edema pode também envolver a parede intestinal, provocando episódios recorrentes de dores abdominais, com ou sem vômitos ou diarreia. Por vezes estes quadros abdominais não se acompanham de qualquer manifestação cutânea, colocando problemas de diagnóstico diferencial e chegando a simular um abdómen agudo cirúrgico¹.

Caso clínico

BMD, sexo masculino, 63 anos, raça indo-caucasóide, casado, com 4 filhos, natural de Goa, residente em Lisboa, escriturário reformado, enviado à consulta de Alergologia do HSM pelo seu médico assistente, por episódios recorrentes de angioedema.

Doente em aparente estado de saúde até Fevereiro de 1994, altura em que refere o primeiro episódio de angioedema labial intenso, negando quaisquer episódios anteriores de angioedema ou de urticária. Desde Fev/94 até à data da consulta (Jan/96) teve cerca de vinte episódios de angioedema generalizado, mais frequentemente envolvendo a face, sempre sem quaisquer outras manifestações cutâneas, acompanhando-se frequentemente de disфония e, em duas ocasiões, de dificuldade respiratória ligeira. Permanecia completamente assintomático entre as crises. Nos últimos 6 meses referia intensificação da frequência das queixas, com uma média de 2 episódios por mês, motivando frequentes idas ao Serviço de Urgência do HSM, sempre com boa resposta à terapêutica parentérica aí efectuada. O médico de família havia instituído terapêutica diária com anti-histamínico oral (cetirizina 10 mg/dia), desde há seis meses, sem qualquer resposta clínica. Não eram aparentes na anamnese quaisquer factores desencadeantes das crises, nomeadamente alimentos, fármacos, infecções ou traumatismos. O doente negava qualquer outra sintomatologia durante as crises ou nos períodos inter-críticos.

Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

A observação em consulta, em período intercrítico, mostrava um doente com bom estado geral e de nutrição, com um facies ligeiramente cushingóide e com obesidade moderada (peso 82 Kg; altura 1,65 m), vigil, colaborante, orientado alo e autopsiquicamente, com idade aparente correspondente à real. A tensão arterial era de 160/90 mmHg e o pulso radial de 76 ppm, amplo, rítmico e regular. A observação cardio-pulmonar era normal. No exame abdominal não se identificavam quaisquer massas ou organomegalias. Não se identificavam adenomegalias significativas nas cadeias cervicais, axilares ou inguinais. A observação dos membros e o exame neurológico não evidenciavam quaisquer alterações significativas. O doente apresentava humor deprimido, com tendência para o isolamento no seu domicílio, por receio de vir a ter episódios de angioedema perto de pessoas conhecidas (com medo de eventual rejeição dada a desfiguração facial) e também por receio de se afastar do HSM. Não havia quaisquer outros dados positivos a registar.

A investigação alergológica não revelou evidência de sensibilização alérgica, tendo sido os testes cutâneos a aeroalergenos e alergenios alimentares todos negativos, o doseamento de IgE total normal e o Phadiotopo negativo.

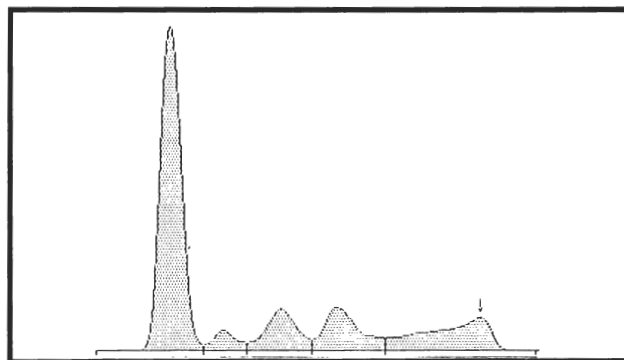
Da restante investigação laboratorial salienta-se diminuição dos valores das fracções do complemento C4 (10 mg/dL; V Ref^o: 16-47 mg/dL) e de C1 inibidor (11 mg/dL; V. Ref^o 15-35 mg/dL), com valores normais de C3 e de C1q (14 mg/dL; V. Ref^o 10-25 mg/dL). Salienta-se ainda pequena alteração na electroforese de proteínas do soro (Fig.1), a qual levou à realização de imunolectroforese que permitiu detectar a existência de pico monoclonal λ , com valores séricos destas cadeias leves moderadamente aumentados (801 mg/dL; V. Ref^o até 638 mg/dL). Os doseamentos de cadeias leves κ , bem como de IgG, IgA e IgM foram todos normais. Encontravam-se ainda ligeiramente aumentados os valores séricos de desidrogenase láctica (284 U/L; V.Ref^o: 120-240 U/L) e de β 2-microglobulina (1890 ng/mL; V.Ref^o: 1010-1730 ng/mL). Todos os valores foram confirmados em segundo doseamento. Não foi feita a pesquisa de autoanticorpos anti C1-inibidor por não se efectuar no HSM.

O hemograma, as provas de coagulação e a restante avaliação bioquímica, incluindo pesquisa de proteinúria de Bence-Jones, imunolectroforese urinária, pesquisa de autoanticorpos e marcadores tumorais foi toda normal ou negativa.

Efectuou-se ainda pesquisa de patologia hematológica primária, com realização de mielograma e biópsia óssea que não revelaram quaisquer alterações, tomografia axial computadorizada cervical, torácica e abdómino-pélvica que não revelou a presença de quaisquer massas ou adenopatias significativas e biópsia rectal que não revelou a presença de depósitos de amilóide.

O diagnóstico definitivo deste doente foi o de défice adquirido de C1 inibidor, associado a gamapatia monoclo-

Fig 1



Electroforese de proteínas do soro, com discreto pico monoclonal (seta)

nal λ de significado incerto.

Iniciou terapêutica androgénica (danazol 200 mg 12/12h) com remissão completa dos episódios de angioedema e normalização dos valores de C1 inibidor (24,8 mg/dL), mantendo contudo défice ligeiro de C4 (14 mg/dL).

Após três meses sem queixas reduziu-se a dose de Danazol para 200+100 mg/dia, tendo as queixas recedido após 1 semana, com dois episódios de angioedema da face, ligeiros a moderados, durante as três semanas subsequentes à redução da dose, acompanhados de diminuição dos valores de C4 (11,6 mg/dL) e C1 inibidor (17 mg/dL). Perante esse facto decidiu-se retomar a dose de 400 mg Danazol/dia, que o doente ainda mantém actualmente, sem ter voltado a ter qualquer episódio de angioedema. Mantém praticamente inalterado o pico monoclonal λ , bem como os níveis séricos ligeiramente elevados de desidrogenase láctica e β 2-microglobulina.

Do ponto de vista psicológico o doente retomou uma vida de relação e actividade social semelhante à que tinha antes do início das queixas, com nítida melhoria do humor e da sua qualidade de vida.

Discussão

As deficiências de C1INH dividem-se em hereditárias e adquiridas, fundamentalmente consoante a presença de história familiar positiva, já que a transmissão genética é autossómica dominante, embora com penetrância variável. Cada uma destas duas formas pode subdividir-se em dois grupos, consoante haja defeito quantitativo ou apenas funcional de C1INH² (Quadro 1).

O angioedema hereditário foi primeiramente descrito em 1887 por Osler³, tendo sido estabelecida a sua relação com a deficiência de C1INH em 1963⁴; a forma adquirida foi descrita em 1972⁵, diferenciando-se, do ponto de vista bioquímico, da forma hereditária por haver diminuição de C1q (Quadro 1). Das formas adquiridas o grupo I tem uma forte associação com doenças linfoproliferativas, embora haja outras associações descritas⁶ (Quadro 2), todas elas cur-

sando normalmente com marcado consumo de complemento. No grupo II das formas adquiridas, frequentemente não existe patologia associada e verifica-se a presença de autoanticorpos anti C1INH².

O caso clínico que apresentamos tem a particularidade interessante de não se enquadrar completamente em nenhum destes 4 quadros classificativos. A idade de aparecimento, a ausência de história familiar, a associação com

Waldenstrom do que a gamapatias monoclonais benignas, só havendo, tanto quanto sabemos, outros 3 casos descritos desde 1974^{7,9,10}.

Consideramos possível que os dois aspectos singulares supracitados estejam de facto inter-relacionados. A hipótese que colocamos é que a paraproteíemia λ que este doente apresenta se associe a consumo do complemento ligeiro/moderado, existindo por isso valores de C1INH pouco

Quadro 1

TIPO	C1 INH (Antigénio)	C1 INH (Funcional)	C1q	C4	C3	Paraproteína	Ac Anti C1 INH
AH I	D	D	N	D	N	Não	Não
AH II	N	D	N	D	N	Não	Não
AA I	D	D	Usual/ D	D	N	Usual/ Sim	Não
AA II	N ou D	D	D	D	N	Usual/ Não	Sim

Características laboratoriais dos quadros clínicos com défice de C1 inibidor

Legenda:

N= normal; D= diminuído; AH= Angioedema Hereditário; AA= Angioedema Adquirido;

C1 INH= C1 inibidor; Ac= Anticorpo

uma gamapatia monoclonal, os níveis pouco diminuídos de C1INH, a necessidade de manter doses mais elevadas de Danazol e a ausência de queixas abdominais, que são extremamente frequentes nas formas hereditárias, são factores que apontam clara e, quanto a nós inequivocamente, para uma forma adquirida e de tipo I. No entanto, os valores de C1q foram sempre normais, ao contrário do que seria de esperar num angioedema por défice adquirido de C1INH². Existe contudo um caso previamente descrito de angioedema por défice adquirido de C1INH em que existiam níveis séricos normais de C1q⁷.

Um outro aspecto singular deste caso é a associação encontrada com uma gamapatia monoclonal benigna ou de significado incerto. Estas gamapatias monoclonais apresentam uma taxa de malignização de apenas cerca de 17% aos 10 anos e de cerca de 33% aos 20 anos⁸, sendo muito mais prevalentes do que qualquer das neoplasias comumente associadas ao défice adquirido de C1INH. Contudo, existem muito mais casos documentados de défice de C1INH associado a mieloma múltiplo ou a macroglobulinemia de

diminuídos e valores normais de C1q. A terapêutica com Danazol, um androgénio modificado que aumenta a síntese hepática de C1INH e cuja segurança se encontra bem documentada¹¹, induziu remissão clínica e normalização dos valores de C1INH.

Será interessante verificar se, no caso de este doente vir a desenvolver uma neoplasia linfoproliferativa, surge ou não défice de C1q, por aumento do consumo de complemento.

Independentemente da evolução futura, é importante realçar que este é, tanto quanto sabemos, o segundo caso descrito de angioedema por deficiência de C1INH que apresenta valores normais de C1q, sendo também este um dos poucos casos de associação com uma gamapatia monoclonal benigna ou de significado incerto. Nunca é demais reforçar a necessidade de um atempado diagnóstico deste tipo de situações, a fim de permitir não só a instituição de terapêutica visando prevenir novos episódios (que podem ser mortais), mas também o rastreio de patologias associadas e o seu tratamento precoce.

Quadro 2

Neoplasias Hematológicas	Outras Neoplasias	Patologias não Neoplásicas
Mieloma múltiplo Macroglob. de Waldenstrom Leucemia linfática crónica Linfoma Linfossarcoma	Adenocarcinoma mamário Adenocarcinoma do recto Adenocarcinoma gástrico	Lupus eritematoso sistémico Infecção por Echinococcus granulosus Síndrome de Churg-Strauss Hepatite B Xantomatose Crioglobulinemia essencial gamapatia monoclonal de significado incerto

Patologias associadas com défices adquiridos de C1 Inibidor

Bibliografia

1. Pereira AC, Alendouro P, Lourenço M et al. Angioedema: Déficit de Inibidor de C1 esterase. *Rev Port Imunoalergol* 1995;3:11-16.
2. Orfan N, Kolski G. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy* 1992;69: 167-174.
3. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1887;95:362-367
4. Donaldson VM, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioedema: absence of C1 inhibitor esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44.
5. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH et al. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972;1:39.
6. Wasserfallen JB, Spaeth P, Guillou L, Pécoud AR. Acquired deficiency in C1 inhibitor associated with signet ring cell gastric adenocarcinoma: a probable connection of antitumor-associated antibodies, hemolytic anemia and complement turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:124-131.
7. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Spath P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med* 1993;95:169-175.
8. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Rev* 1994;8: 135-141.
9. Nashed D, Sunderkotter C, Hamm H, Krukenmeyer J, Bonsmann G. (Life threatening angioedema caused by acquired C1 inhibitor deficiency associated with paraproteinemia and livedo racemosa). *Hautarzt* 1995;46:339-342.
10. Jordam RE, McDuffie FC, Good RA, Day NK. Diffuse normolipemic xanthomatosis, an abnormal complement profile. *Clin Exp Immunol* 1974;18:407.
11. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:768-773.