

Angioedema hereditario

Tariq El-Shanawany, Hospital Universitario de Gales, Reino Unido

Traducción: Isabel Cortegano, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

Revisión: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

Introducción

El angioedema hereditario (AEH) afecta aproximadamente a una de cada 50.000 personas y su frecuencia no varía según la etnia. Se hereda de manera autosómica dominante y se caracteriza por episodios impredecibles de inflamación que pueden afectar a la cara, la periferia, los genitales, el abdomen y las vías aéreas. En caso de que la inflamación afecte a la laringe, puede producirse la muerte. Al igual que ocurre con otras patologías infrecuentes, el diagnóstico de estos pacientes suele retrasarse, por lo que durante ese intervalo de tiempo, éstos no reciben el tratamiento apropiado.

La gran mayoría de los casos son el resultado de mutaciones que afectan al gen *SERPING1*, que codifica para el inhibidor de la esterasa C1 (C1INH). Estas mutaciones pueden dar lugar tanto a bajos niveles de C1INH (esto ocurre aproximadamente en el 85% de los casos) como a niveles normales de C1INH, pero con una menor funcionalidad de la proteína (un 15% de los casos). Por lo tanto, cuando se mide la proteína C1INH, es importante conocer los niveles y la funcionalidad de la misma, porque de lo contrario se podrían perder casos.

El AEH con niveles normales de C1INH es raro y ocurre sólo en menos del 1% de los casos. En algunos pacientes también se han descrito mutaciones en el factor XII y en el gen *ANGPT1* como responsables de esta patología. En el resto de los casos se desconoce el gen alterado.

Bradiquinina

El AEH incrementa la producción de bradiquinina, un mediador de los procesos de vasodilatación tras su unión al receptor tipo 2 de bradiquinina (BK2R).

La **Figura 1** muestra el mecanismo implicado en la formación de la bradiquinina. Aunque en algunos pacientes diversos factores, como infecciones o traumas leves, pueden desencadenar angioedema, en la mayoría de los casos los episodios de inflamación son impredecibles.

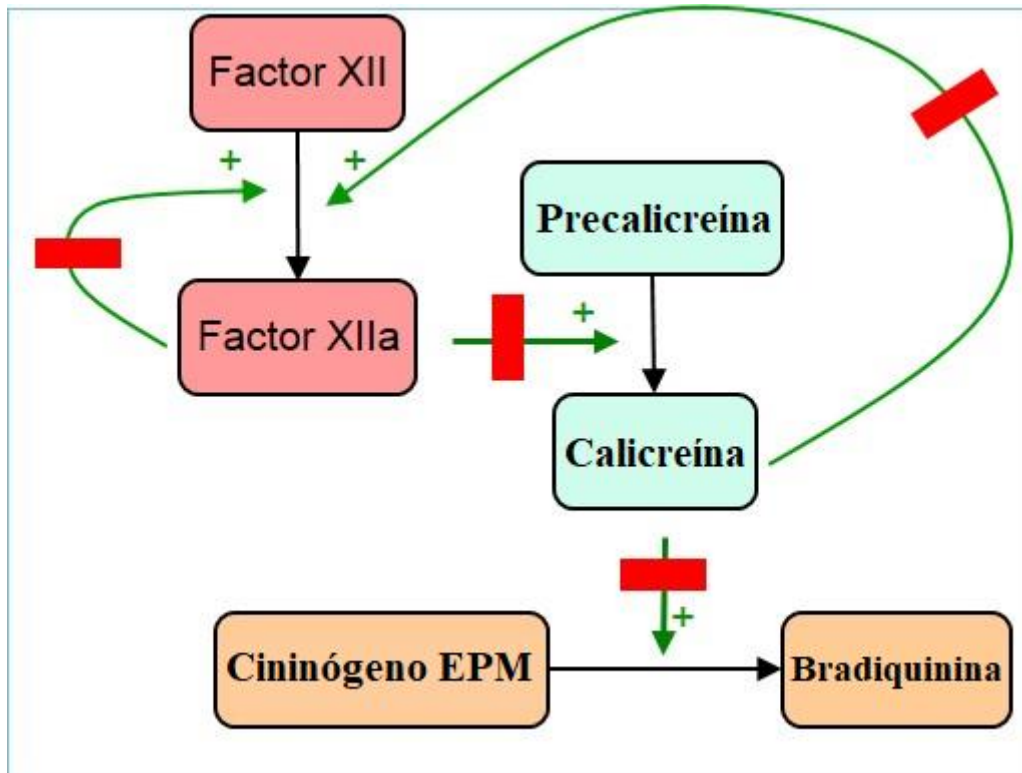


Figura 1. Vía de producción de bradiquinina. EPM = elevado peso molecular. Los puntos de acción de la proteína C1INH se muestran con líneas rojas.

Tratamientos

Los esteroides androgénicos incrementan la producción de C1INH en el hígado. Sin embargo, en algunos pacientes estos tratamientos producen efectos secundarios, especialmente cuando su uso es prolongado en el tiempo.

En situaciones de emergencia o en tratamientos profilácticos para el AEH, se utilizan tanto el C1INH obtenido de plasma como el de origen recombinante.

El icatibant es un competidor selectivo antagonista de BK2R y el ecallantide inhibe la acción de la calicerina. Otros tratamientos actualmente en desarrollo incluyen a un inhibidor oral de la calicerina y a un anticuerpo monoclonal inyectado, cuya diana es también la calicerina.

Los pacientes de esta patología deberían recibir asesoramiento genético y se les debería ofertar la posibilidad de secuenciación del gen *C1INH* o del factor XII. También deben ser avisados para que eviten los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los estrógenos para la contracepción y la terapia de reemplazamiento hormonal.

Investigación futura

La pobre correlación existente entre el fenotipo y el genotipo es uno de los problemas a la hora de diagnosticar AEH. Por ejemplo, en una misma familia con idéntica mutación, existen miembros que raramente desarrollan episodios de angioedema, mientras que otros tienen ataques frecuentes. Un posible tratamiento de la enfermedad es la modificación de genes o mecanismos que incluyan a BK2R, calicreína, factor XII, ECA y a estrógenos.

El papel que la bradiquinina juega en otras condiciones, como la anafilaxia y el angioedema adquirido es un tema de investigación en desarrollo.