

PRESENTACION DE CASOS

DEFICIENCIA DE LA PROTEINA INHIBIDORA DEL PRIMER FACTOR DEL COMPLEMENTO

Se presenta una paciente de 33 años con episodios súbitos de edema facial y de miembros superiores desencadenados por traumatismos leves. Los episodios ceden espontáneamente y no son prevenidos por la administración de corticoides o antihistamínicos. El nivel de C1 inh fue de 40% y el de C4 se encontró disminuido, indicando consumo de los factores de la vía clásica. Se analizan las características clínicas y de laboratorio, concluyendo que el cuadro corresponde a angioedema hereditario causado por deficiencia de C1 inh.

INTRODUCCION

El término complemento fue escogido para determinar la propiedad del suero de potenciar la habilidad de los anticuerpos para ligar bacterias o eritrocitos (1). Actualmente se considera el complemento como un complejo sistema biológico, multimolecular y escalonado; pieza clave en el desarrollo de la respuesta inmune (2).

La actividad del complemento se deriva de la interacción secuencial entre las proteínas del sistema (3) ya sea por la vía clásica (4) o por la vía alterna (5).

Se han reconocido deficiencias específicas de factores del complemento, asociadas a múltiples enfermedades adquiridas o congénitas (1,6).

El plasma normal contiene mecanismos reguladores del sistema, encargados de modular su actividad enzimática. Las proteínas reguladoras de la vía clásica son cuatro: proteína de unión a C4, proteína inactivadora de C3b (1), proteína 3 y proteína inhibidora del primer factor del complemento (C1 inh) (7). Las proteínas reguladoras de la vía alterna son tres: 1, properdina (P) y la globulina B-1H (H) (1, 2) (Figura 1).

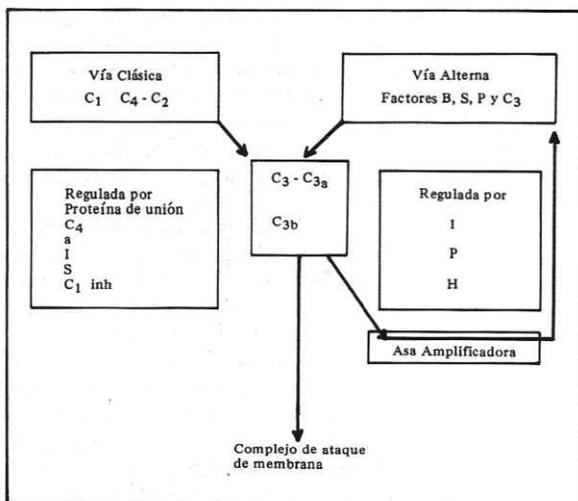


Figura 1. Proteínas reguladoras del complemento humano.

La proteína C1 inh reconoce y destruye la actividad enzimática de C1. También inhibe el factor de Hageman y sus fragmentos, el factor XI del sistema de coagulación, la plasmina y la calicreína (3).

Los pacientes con bajos niveles funcionales de C1 inh pueden presentar el cuadro clínico conocido como angioedema hereditario (AEH) (3, 10).

El propósito de esta comunicación es presentar un caso de deficiencia de C1 inh estudiado en la Unidad de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Bogotá (HSJD).

PRESENTACION DEL CASO

Mujer de 33 años, natural y procedente de Neiva (Huila), casada, dedicada a los oficios domésticos quien consultó al H.S.J.D. en noviembre de 1985 por presentar edema facial y de los miembros superiores en forma episódica desde los 16 años de edad. El primer episodio lo presentó tres meses después de su primer parto y se caracterizó por edema progresivo de la mano y el antebrazo izquierdos, indoloro y acompañado de enrojecimiento. El episodio duró aproximadamente 24 horas y cedió espontáneamente sin dejar secuelas. Los episodios posteriores comprometieron miembros superiores e inferiores simultáneamente. Tres meses antes de la consulta presentó edema que comprometió la cara, principalmente párpados, labios y lengua y por primera vez lo relacionó con pequeños traumas locales considerados sin importancia. La paciente presentaba uno a dos episodios por año permaneciendo completamente asintomática entre los intervalos. Como antecedentes de importancia refiere haber recibido tratamiento a base de antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y corticoides sin lograr prevenir ni disminuir la sintomatología. No existen antecedentes de exposición a tóxicos ni de enfermedades previas. La paciente siempre había gozado de buena salud. Su historia ginecoobstétrica es normal. No hay antecedentes traumáticos ni alérgicos. Negó historia de fotosensibilidad, artralgias, Raynaud, caída del cabello, úlceras orales, disnea, rigidez matinal, convulsiones, cambios mentales y cefalea. Tiene dos hijas de 14 y 15 años que presentan la misma sintomatología, pero debido a su residencia en otra ciudad no pudieron ser examinadas.

En el examen físico se encontró TA 120/70, FC 80/mn, FR 18/mn, peso 59.5 kg, talla 1.64 m. El examen de la cabeza, tiroides, senos, cardiovascular, pulmonar, absolutamente normal. Se sospechó colagenosis y se remitió a la consulta de Reumatología donde es vista en diciembre de 1985. En este momento estaba tomando 10 mg de prednisolona.

En febrero de 1986 fue hospitalizada en Neiva por presentar severo episodio de edema facial, orbicular, labial, lingual, de miembros superiores e inferiores. El episodio se acompañó de enrojecimiento pero no de prurito ni dolor y fue desencadenado por un trauma leve a nivel facial. No presentó sintomatología gastrointestinal ni respiratoria. Recibió tratamiento a

base de líquidos parenterales y corticoides. Fue dada de alta con prednisona 10 mg por vía oral diarios.

Los exámenes de laboratorios (mayo de 1966) mostraron: hemoglobina 14.5 gm%, hematocrito 44%, VSG 11 mm/hora (Westergren), leucocitos 7.950/mm³, neutrófilos 52%, linfocitos 46%, eosinófilos 2%, plaquetas 325.000/mm³, parcial de orina normal; el examen de las heces mostró huevos de *Giardia lamblia*. Química sanguínea, glicemia 76 mg/dl, nitrógeno uréico 8.02 mg/dl, creatinina 0.59 mg/dl, bilirrubina total 0.76 mg%, fosfatasa alcalina 34 unidades, aminoaminotransferasa (ALT) 15 U_l, aspartatoaminotransferasa (AST) 33 U_l, antiestreptolisinas 50 unidades Todd, tiempo de protrombina 12 segundos (control de 12 segundos). TSH basal 1.4 U_l, RSH post estimulación con TRH normal. VDRL no reactivo, factor reumatoideo (látex) negativo.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos 1/80 en julio, negativos en agosto y positivos 1/80 con patrón moteado (línea celular HEP-2) en noviembre de 1985. En enero de 1986 los anticuerpos contra ribonucleoproteínas (anti-RNP) fueron positivos 1/200, anti-3m negativo, anti-DNA negativo, células LE negativas, PCR negativa. Electroforesis de proteínas normal.

En noviembre de 1985 C3 146 mg/dl (Normal hombres: 68-206, mujeres: 38-252), C4 5.5 mg/dl (normal hombres: 13-75, mujeres 12-72), CH50 66 U/ml (Normal 100-200 U CH50), C1 inh 7.2 mg/dl (norma! 16.6-33). En marzo de 1986, C3 156 mg/dl (Normal 55-120), C4 18 mg/dl (Normal 20-50), CH50 426 mg/dl (Normal 180-360).

DISCUSION

En septiembre de 1867 el doctor William Osler fue el primero en apreciar el cuadro clínico de deficiencia de C1 inh en una mujer de 24 años que consultó por "Ataques intermitentes y transitorios de inflamación de varias partes del cuerpo: cara, labios, codos, brazos, rodillas, muslos y glúteos" (11). El doctor Osler no profundizó en la fisiopatología pero pudo identificar las bases hereditarias del proceso ya que pudo obtener antecedentes de ataques similares en dicha familia en las cinco generaciones anteriores. En 1961 Pensky et al identificaron y caracterizaron parcialmente a C1 inh (12) y en 1963 Donaldson et al demostraron que la deficiencia de dicha proteína se presentaba en casos de AEH (9).

La deficiencia de C1 inh, reguladora de la vía clásica de activación de complemento, se caracteriza por episodios repetidos de edema que compromete principalmente la dermis, los tejidos subcutáneos y las membranas mucosas (13). El edema es mal delimitado, no pruriginoso e indoloro y aumenta progresivamente en las horas siguientes, para desaparecer al cabo de 24 a 72 horas sin dejar secuelas (14). Compromete extremidades en 36% de los casos, estructuras faciales en 85%, orofaringe en 64% y mucosa intestinal en 66%. La enfermedad se puede manifestar a cualquier edad

pero es más frecuente en la infancia tardía o al comenzar la adolescencia (15). Las manifestaciones gastrointestinales usualmente requieren hospitalización para manejo sintomático. La complicación más peligrosa es la obstrucción de la vía aérea superior por edema laríngeo o faríngeo y en este caso la mortalidad puede llegar a ser hasta de 33% (16).

Desde el punto de vista fisiopatológico la enfermedad se caracteriza por la deficiencia de C1 inh. En nuestro caso los niveles de C1 inh están cercanos a 40% del valor mínimo normal.

La C1 inh es una proteasa de serina capaz de inhibir las fracciones C1q y CLs del complemento, así como calicreínas, plasmina, factor XI activado y el factor de Hageman activado (3). Esto explica por qué la proteína C1 inh juega un papel regulador importantísimo no solo en el sistema del complemento sino también en los de coagulación, inflamación y fibrinólisis (17) y es por esta razón que pequeños traumas son capaces de desencadenar severos e incontrolables procesos edematosos e inflamatorios con consumo de factores del complemento de la vía clásica (13, 15), 10 cual explica los niveles bajos de C4 y de CH50. En nuestra paciente se encontraron niveles de C4 cercanos a 40% del considerado mínimo normal con disminución del CH50 evidenciando así consumo de los factores del complemento de la vía clásica.

Se han descrito tres cuadros clínicos de deficiencia de C1 inh (2), el primero heredado (Tipo I) como un defecto autosómico dominante en el que los pacientes presentan niveles disminuidos de la proteína (9) causados por un defecto a nivel cromosómico que compromete genes y no simplemente cambios en algunas bases nitrogenadas del ADN (18). En el tipo II se presenta el cuadro clínico básico pero las concentraciones de C1 inh están dentro de límites normales o altos, pero existe un defecto funcional (19). En este caso se considera que hay una expresión deficiente de un gen normal o que se presenta heterogeneidad genética (14, 19). El AEH Tipo II está asociado a enfermedades sistémicas o autoinmunes. En algunos casos la anormalidad del complemento puede preceder la aparición de la enfermedad sistémica aún por años; Donaldson et al encontraron entre 220 pacientes con deficiencia de C1 inh la presencia de lupus eritematoso sistémico en cerca de 2%, lo cual se considera como significativo ya que la ocurrencia de dicha entidad en la población general es de 0.01 - 0.01%; en algunos de los casos informados la deficiencia de C1 inh antecedió el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico hasta en 6 años (20). En 1969 se describió la deficiencia adquirida de C1 inh (21) caracterizada por niveles bajos o ausentes de C1 inh, pero en esta forma adquirida de angioedema (Tipo III) la síntesis de C1 inh es normal o ligeramente aumentada (22); se cree que la activación aumentada de C1 inh puede ser la causa del catabolismo acelerado de C1 inh (23). Esta forma de deficiencia de C1 inh está asociada a enfermedades linfoproliferativas benignas o malignas (24, 25) o a anormalidades de los linfocitos B (26).

Las manifestaciones clínicas no difieren a las del AEH (27).

En nuestro caso la deficiencia de C1 inh cercana del 40% y la presencia de cuadros clínicos similares en las hijas de la paciente nos hace pensar que el cuadro corresponde a AEH Tipo I. A pesar de que los análisis clínicos y de laboratorio no fueron concluyentes para hacer diagnóstico de una enfermedad de base pensamos que aún no podemos descartar una enfermedad del tejido conectivo tipo lupus eritematoso sistémico por lo cual nuestra paciente será controlada regularmente.

El diagnóstico de AEH se hace principalmente sobre base clínica y se comprueba con la demostración de niveles bajos tanto de la función como de la concentración plasmática de C1 inh. Además pueden encontrarse niveles bajos de C4 y de CH50 (1).

El tratamiento incluye profilaxis a corto plazo cuando el paciente vaya a recibir trauma, especialmente quirúrgico u odontológico, administrando andrógenos o antifibrinolíticos tres días antes. En casos de emergencia se debe usar plasma fresco (10). La profilaxis a largo plazo se justifica cuando los ataques son frecuentes o severos. Se hace con andrógenos atenuados (2, 28) como danazol (29) o con antifibrinolíticos (30). Los primeros aumentan la síntesis hepática de C1 inh, C4 y C1 mientras que los segundos controlan la tendencia inflamatoria (10). Los ataques viscerales requieren hospitalización para manejo sintomático y se deben sospechar cuando en el curso de un episodio se presentan disfagia, cambio del tono de la voz o disnea. Característicamente en esta enfermedad no hay mejoría con las drogas generalmente usadas en el tratamiento de episodios de angioedema, epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides (1, 2). Ocasionalmente se han usado infusiones de C1 inh (31).

El pronóstico es bueno. En aquellos casos en que la deficiencia de C1 inh está relacionada con otra enfermedad de base el pronóstico dependerá del proceso subyacente.

SUMMARY

The case of a 33 year old woman who presented with acute episodes of facial and upper extremities edema triggered by minor trauma is reported. The episodes resolved spontaneously and were not prevented by corticoids or histamine blockers. C1 inhibitor level was 40% and C4 level was low. Based upon clinical and laboratory findings a diagnosis of hereditary angioneurotic edema caused by C1 inhibitor deficiency was made.

A. REYES
F. SIERRA
F. CHALEM

BIBLIOGRAFIA

- 1.- NUSINOW R, ZURAW BL, CURD JB. The hereditary and acquired deficiencies of complement. *Med Clin North Am* 1985; 69: 489-504.
- 2.- FRANK MM. Current concepts: complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1525-1530.
- 3.- RAPP HJ, BORSOS T. Molecular basis of complement action. New York: Appleton-Century-Crofts, 1970.
- 4.- BROWN EJ, JOINER KA, FRANK MM. Complement. In: PAUL WE, ed. *Fundamental Immunology*. New York: Raven Press, 1984; 645-648.
- 5.- PANGBURN MK, MULLER-EBERHARD HJ. The alternative pathway of complement. *Springer Semin Immunopathol* 1984; 1984; 7: 163-192.
- 6.- ROSS SC, DENSEN P. Complement deficiency states and infections: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 243-273.
- 7.- COOPER NR. The classical complement pathway: activation and regulation of the first complement component. *Adv Immunol* 1985; 37: 151-216.
- 8.- RATNOFF DD, PENSKY J, OGSTON D, NAFF GS. The inhibition of plasmin, plasma kallikrein, plasma permeability factor, and the C' 1r subcomponent of the first component of complement by serum C' 1 esterase inhibitor. *J Exp Med* 1969; 123: 315-331.
- 9.- DONALDSON VH, EVANS RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibition of C1' esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
- 10.- FRANK MM, GELFAND JA, ATKINSON JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann intern Med* 1976; 84: 583-533.
- 11.- OSLER W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1966; 35: 362-367.
- 12.- PENSKY J, LEVY LR, LEPW IH. Partial purification of a serum inhibitor of C. 1 esterase. *J. Biol Chem* 1961; 236: 1674-1679.
- 13.- DONALDSON VH, ROSEN FS, BING B. Role of the second component of complement (C2) and plasmin in kinin release in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. *Trans Am Assoc Phys* 1977; 90: 174-183.
- 14.- COLTEN HR. Hereditary angioneurotic edema, 1887 to 1987. *N Engl J Med* 1987; 317: 43-45.
- 15.- CURD JG, PROGRAIS LJ, COCHRANE CG. Detection of active kallikrein in induced blister fluids of hereditary angioedema patients. *J Exp Med* 1960; 152: 742-747.
- 16.- LANDERMAN NS, WEBSTER ME, BECKER EL, et al. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy* 1962; 33: 330-341.
- 17.- LANDERMAN NS. Hereditary angioneurotic edema. *J. Allergy* 1962; 33: 316-329.
- 18.- STOPPA-LYONNET D, TOSI M, LAURENT J, et al. Altered C1 inhibitor genes in type 1 hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1987; 317: 1-6.
- 19.- DONALDSON VH, HARRISON RA, ROSEN PS, et al. Variability in purified dysfunctional C1 inhibitor proteins from patients with hereditary angioneurotic edema: functional and analytic gel studies. *J Clin Invest* 1985; 75: 124-132.
- 20.- DONALDSON VH, HESS EV, MCADAMS AJ. Lupus erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioedema. *ARM Intern Med* 1977; 86: 312-313.
- 21.- COSTANZI JJ, COLTMAN CA Jr, DONALDSON VH. Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 302-310.
- 22.- MELAMED J, ALPER CA, CICARDI M, ROSEN FS. The metabolism of C'1 inhibitor and C1q patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Allergi Clin Immunol* 1966; 77: 322-326.
- 23.- GEMA RS, QUINTI I, AUSTEN KF, et al. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency associated with anti-idiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins.

- N. Engl J Med 1985; 312: 534-540.
- 24.- GELFAND JA, BOSS GR, CONLEY CL, REINHART R, FRANK MM. Acquired CI esterase inhibitor deficiency and angioedema: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 56: 321-326.
- 25.- COHEN SH, KOETHE SM, KOLIN F, et al. Acquired angioedema associated with rectal carcinoma and its response to danazol therapy: acquired angioedema treated with danazol. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 217-221.
- 26.- SEFFER AL, AUSTEN RF, ROSEN FS, FEARON DT. Acquired deficiency of the first component of complement: report of five additional cases with commentary of the syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 640-646.
- 27.- ALSENZ J, BORK K, LOOS M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of CI inhibitor. *N. Engl J Med* 1987; 316: 1360-1366.
- 28.- SPAULDING WB. Methyltestosterone therapy for hereditat episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; 53: 739-745.
- 29.- 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.
- 30.- FRANK MM, SERGENT JS, KANE MA, ALLING DW. Epsilon aminocaproic acid therapy in hereditary angioedema: a double blind study. *N Engl J Med* 1972; 266: 602-612.
- 31.- GADEK JE, HPSEA SW, GELFAND JA. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified CI inhibitor. *N Eng J Med* 1980; 302: 542-546.

Dr. Alvaro A. Reyes: Residente de Tercer año de Medicina Interna, Becario Docente-Investigativo; Dr. Fernando Sierra: Residente de Tercer año de Medicina Interna; Dr. Fernando Chalem: Profesor Asociado, Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna; Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Reyes.

FE DE ERRATA

En el Volumen 12 No. 3, de mayo-junio de 1987, en la página 248, columna 1, línea 1 dice: "la prueba unilateral"; debe decir: "La prueba t unilateral". En la tabla 2 el resultado bruto promedio final para psicopatología es 37.82, en lugar de 34.82.
