

# Angioedema hereditário. Atitude clínico-terapêutica

## Hereditary angioedema: clinical trends and therapeutics

Ana Teresa Silva\* Margarida Ferreira Trindade\*\*

\* *Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia*

\*\* *Chefe de Serviço de Imunoalergologia*

*Unidade de Imunoalergologia, Serviço de Pneumologia Geral, Departamento de Pneumologia – Hospital de Pulido Valente*

### Resumo

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética de transmissão autossómica dominante, que se manifesta pelo desenvolvimento recorrente de edema envolvendo qualquer parte do organismo, sendo potencialmente fatal.

O perfeito conhecimento da fisiopatologia desta entidade, das suas manifestações clínicas, dos métodos laboratoriais para confirmação diagnóstica, e da existência de terapêutica profilática eficaz é crucial para o acompanhamento destes doentes.

As autoras fazem uma revisão sobre o tema e ilustram-no com a exposição de dois casos clínicos.

**Palavras-chave:** Angioedema Hereditário, edema laríngeo, danazol.

### Summary

*Hereditary Angioedema is a genetically transmitted disease characterized by recurrent edema affecting any organ; it's potentially fatal.*

*The perfect knowledge of physiopathology, clinical manifestations and laboratorial studies supporting the diagnosis is crucial, so is the existence of an effective profilactic medication for the treatment of these patients.*

The authors intend to review this scientific issue and show the experience with two families.

**Key-words:** Hereditary Angioedema, laryngeal edema, danazol.

## INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética de transmissão autossómica dominante que decorre da diminuição da actividade de C1 inibidor (C1 INH) e que se manifesta pelo desenvolvimento recorrente de edema envolvendo qualquer parte do organismo<sup>1</sup>. A forma mais grave evolui até ao desenvolvimento de edema da glote, que é responsável por 25 % das mortes atribuíveis a esta doença.

## CARACTERIZAÇÃO FISIOPATOLÓGICA

O mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento desta entidade clínica parece envolver simultaneamente os sistemas da quinina, complemento, coagulação e fibrinólise.

O complemento constitui uma parcela muito importante da fracção humoral do sistema imunitário e tem como principais funções: a lise de células, bactérias e vírus, a opsonização que promove a fagocitose de determinados antigénios; a ligação a receptores específicos presentes na membrana de células do sistema imunitário desencadeando a activação de respostas imunes como sejam a inflamação ou a regulação de respostas imunes específicas; e por fim o clearance imunitário pela remoção de complexos imunes da circulação com a sua deposição no baço e no fígado.

As proteínas e glicoproteínas que o compõem circulam habitualmente na sua forma inactivada, mas iniciado o processo de activação relacionam-se entre si de forma ordenada e em cascata.

Estão descritas três vias diferentes de activação do complemento: via clássica, via alterna e via da lectina, todas elas culminando na formação de um complexo de ataque às membranas (CAM), um complexo constituído por várias fracções

proteicas que se arranjam no espaço sob a forma de um poro, penetram a camada fosfolipídica da membrana celular e conduzem à destruição da célula (Figura 1).

O sistema do complemento inclui também proteínas reguladoras que permitem a inactivação de diferentes componentes, que em fase de equilíbrio se encontram inibidos. Inclui-se neste grupo a fracção inibidora do C1 (primeiro componente a ser activado, na via clássica, pelo contacto com complexos antigénio-anticorpo): C1 INH<sup>2</sup>.

O factor de Hageman é um factor da coagulação, que se activa em presença de lesão endotelial; este factor tem um papel de pivot em relação aos sistemas da quinina, fibrinolítico, da coagulação, e do complemento já descrito. No seu conjunto estes sistemas interagem de forma a produzir moléculas mediadoras de inflamação, que promovem a quimiotaxia celular e provocam fenómenos de aumento da permeabilidade vascular. Neste fenómeno parece ter um papel de destaque a molécula de bradiquinina; por estímulos ainda não perfeitamente esclarecidos ocorre aumento localizado da concentração tecidual de bradiquinina que explica o facto do edema clinicamente manifesto se limitar a uma região circunscrita do organismo; para este fenómeno contribui também a diluição ocorrida no coração direito e o 'wash-out' realizado pelo pulmão, órgão muito rico em bradiquinase<sup>3</sup>.

O C1 INH inibe simultaneamente o Factor de Hageman, a Calicreína e a Plasmina (Figura 2).

## ENQUADRAMENTO GENÉTICO

Mutações no gene responsável pela codificação da proteína C1 INH, localizado no cromossoma 11<sup>4</sup>, são a causa da ocorrência de AEH, sendo estes defeitos genéticos herdados de forma autossómica dominante. Até à data foram des-

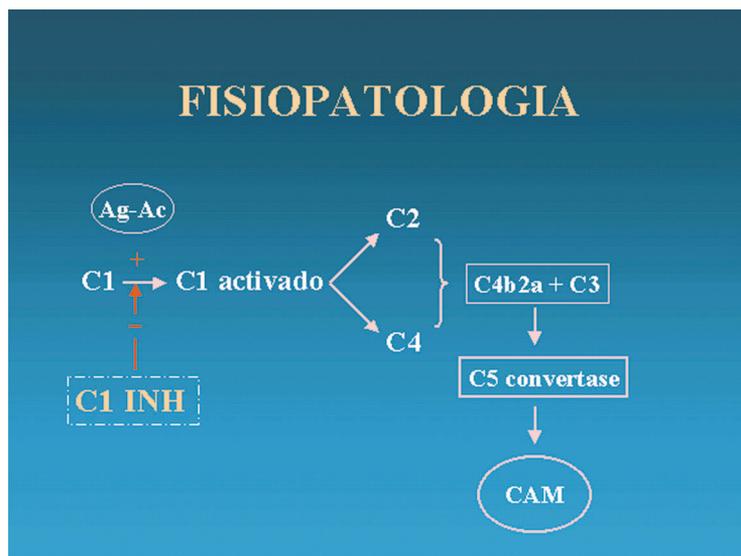


Figura 1: Inibição da via clássica do complemento



Figura 2: Sistemas do Complemento, Coagulação, Fibrinólise e Cininas.

critas 98 mutações distintas sendo possível classificá-las em dois grupos (5/6):

- 1- TIPO I: conduzem a diminuição dos níveis tituláveis de C1 INH e constituem 85% dos casos
- 2- TIPO II: o título de C1 INH produzido é normal, mas funcionalmente deficiente; ocorre nos restantes 15%

Aproximadamente 20% dos doentes, curiosamente, não apresentam história familiar da doença, pelo que esta poderá resultar de mutações recentes<sup>4,7</sup>.

Pela análise dos casos de determinadas famílias há autores que sugerem a possibilidade da existência de um terceiro tipo de AEH, que se caracterizaria da seguinte forma: transmissão familiar ligada ao cromossoma X, sendo a expressão dependente do controlo hormonal; assim, surge exclusivamente em mulheres grávidas ou sob terapêutica contraceptiva com estrogénios, propondo estes investigadores a denominação alternativa de AEH estrogénio-sensível ou AEH estrogénio-dependente<sup>8</sup>.

Para além das formas geneticamente determinadas, também ocorrem casos de doença adquirida; uma das formas adquiridas da doença tem sido descrita em pacientes com linfoma de células B, com níveis séricos elevados de cadeias leves de IgM e reduzidos de C1 INH; nestes casos o perfil é de consumo de factores do complemento, com

níveis reduzidos de C1 e ausentes de C4, C2 e C3; o baixo título de C1 distingue esta entidade do AEH.

Também em indivíduos com doença do tecido conjuntivo (principalmente Lúpus Eritematoso Sistémico - LES) ou algum tipo de carcinoma pode-se verificar deficiência adquirida de C1 INH.

Por fim, uma última forma de défice de C1 INH tem sido descrita como resultado da síntese de auto-anticorpos (IgG) dirigidos ao C1 INH; o perfil molecular nesta condição revela níveis baixos de C4 e C1 INH e níveis de C1 dentro dos valores considerados normais<sup>9</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Há estimativas muito contraditórias quanto à prevalência destas doenças, umas indicando a existência de 1/50,000-1/150,000 (4) habitantes, outras adiantando valores na ordem de 1/1000<sup>2</sup>, (ambas de fontes Norte Americanas – E.U.A.)

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os doentes com AEH têm episódios de edema localizado, não pruriginoso, recorrente, afectando mais frequentemente regiões ricas em tecido conjuntivo laxo da face (ex: pálpebras e lábios) e das extremidades, e as mucosas do aparelho digestivo e respiratório. O envolvimento destes dois aparelhos pode resultar em eventos muito graves que condicionam obstrução da via aérea e asfíxia, assim como o aparecimento de quadros de abdómen agudo por oclusão intestinal, que não raras vezes tem conduzido a laparotomia. Ocasionalmente ocorre ainda uma erupção macular eritematosa.

A elevada taxa de mortalidade associada ao AEH (cerca de 25%) deve-se exactamente à predisposição que alguns doentes e algumas famílias

têm para obstrução completa das vias aéreas por edema laríngeo<sup>9,10,11</sup>.

Formas menos frequentes de apresentação incluem: retenção urinária, tosse por derrame pleural e pontada ligeira; o envolvimento do Sistema Nervoso Central por edema tecidual localizado pode-se manifestar por: cefaleias muito intensas, afasia, hemiplegia, e convulsões<sup>9,10</sup>.

Estão descritos na literatura médica casos clínicos cujo modo de apresentação assumiu a forma de Síndrome de 'Distress' Respiratório do Adulto<sup>12</sup>, ascite e dor abdominal<sup>4</sup>, assim como Pancreatite Aguda<sup>4,13</sup>.

Um traumatismo pode desencadear uma crise – como a manipulação dentária, quedas, ou actividades tão usuais como passar a ferro ou dactilografar – assim como um stress emocional ou uma doença concomitante<sup>9,10,11,14</sup>, mas nem sempre é evidente a presença de um factor desencadeante.<sup>1</sup>

Independentemente da forma de apresentação, os primeiros episódios surgem habitualmente na infância ou nos primeiros anos da adolescência<sup>7,15</sup>, podendo igualmente ocorrer pela primeira vez até à 6ª década de vida.<sup>15,16</sup> (Figura 3)

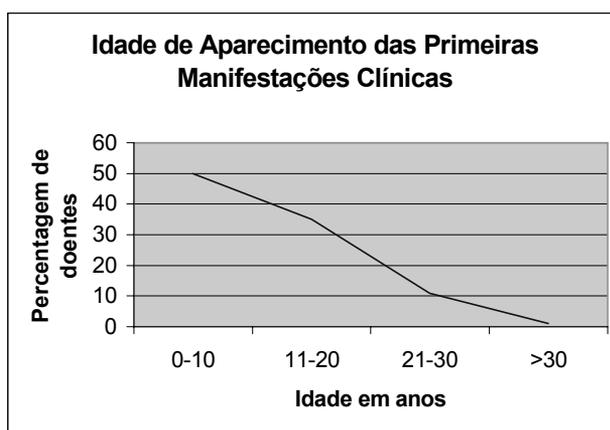


Figura 3: Idade de Aparecimento das Primeiras Manifestações Clínicas

A frequência das crises é muito variável, podendo encontrar-se doentes com episódios semanais e outros com intervalos de anos entre as suas agudizações; também não se encontram padrões que definam a localização preferencial para o desenvolvimento de angioedema: embora na maioria dos casos haja envolvimento preferencial das extremidades, face e orofaringe, há indivíduos que reportam exclusivamente sintomas abdominais<sup>10</sup>.

Habitualmente é esperado que um episódio resolva espontaneamente em 24-72 horas, mas este intervalo pode alargar-se de 4 horas – 1 semana.

### Condições Associadas

Habitualmente no período menstrual do ciclo ovulatório há aumento do número de episódios de angioedema, ocorrendo o contrário durante os últimos meses de gravidez (incluindo muito curiosamente o período peri-parto), e após a menopausa.<sup>9,10,17</sup>

Alguns artigos têm sido divulgados revelando um aumento da incidência de doenças autoimunes, especialmente LES, tiroidite, polimiosite e síndrome de Sjögren, entre os doentes com AEH<sup>18-21</sup>. A causa desta associação permanece um polo de debate.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce é fundamental.

O apoio laboratorial confirma as suspeitas clínicas através do estudo de fracções do complemento. Para fazer o diagnóstico de AEH, distinguir o tipo I do tipo II e das formas adquiridas é necessário o doseamento sérico de C1, C1 INH, C4 e realizar o estudo qualitativo do C1 INH (Tabela I).

- Se os títulos de C1 INH e C4 se encontram normais durante um episódio de angioedema, pode-se excluir a existência de AEH ou défice adquirido de C1 INH.
- Pelo contrário a presença, nestas condições, de um título de C4 baixo (que nas crises pode chegar a zero), na presença de C1 e C3 normais, faz o diagnóstico.
- A grande distinção entre as formas herdada e adquirida de défice de C1 INH faz-se, nos doentes com C4 e C1 INH baixos, pelo título de C1, que se encontra em níveis normais no AEH e reduzidos, por consumo, nas formas adquiridas.
- O AEH tipo II só poderá ser infirmado ou admitido após estudo qualitativo do C1 INH.

O AEH faz diagnóstico diferencial com outras situações de angioedema, com mecanismos fisiopatológicos subjacentes diferentes, de que se destacam:

1. alérgico (IgE mediado): alergénios inalantes, picada de insecto, fármacos e produtos derivados de sangue, alimentos e aditivos alimentares, infecções parasitárias
2. estímulos físicos: frio, pressão, etc.
3. substâncias libertadoras de histamina: morfina, codeína e produtos de contraste
4. idiopático
5. outros

### TRATAMENTO

O tratamento do AEH pode-se dividir em três níveis: tratamento das agudizações, tratamento de manutenção e profilaxia a curto prazo.

A primeira atitude a ter perante episódios agudos de Angioedema deverá ser a utilização de medidas de suporte, com particular atenção

<b>Tabela 1:</b> anomalias bioquímicas do complemento no angioedema					
	Nível C1	INH	Nível de	Complemento	
	Antigénico	Funcional	C4	C1	C3
AEH tipo I	↓↓	↓↓	↓↓	N	N
AEH tipo II	N	↓↓	↓↓	N	N
AE adquirido	↓	↓	↓↓	↓↓	N
AE Idiopático	N/↑	N/↑	N	N	N/↑

pela permeabilidade das vias aéreas superiores. Embora muitos centros sugiram a utilização de adrenalina, anti-histamínicos e corticóides para lidar com os episódios agudos, a realidade é que a maioria dos doentes não responde satisfatoriamente a este tratamento<sup>9</sup>, não estando mesmo provada a sua eficácia<sup>1</sup>. Alguns doentes podem chegar a necessitar de ser admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos, para entubação orotraqueal ou traqueostomia.

À semelhança do que acontece com outras doenças por défice de proteínas séricas, também neste caso tem sido utilizada a terapêutica de substituição com plasma fresco congelado, com sucesso, no tratamento das crises agudas. Presentemente esta terapêutica está a ser substituída por concentrado purificado de C1 INH, sendo proposta a administração, em situações de risco de vida, de uma infusão de 500-1,000 U; o edema da mucosa habitualmente diminui 30 minutos a 2 horas mais tarde, resolvendo completamente no prazo de 24 horas. Em casos graves pode ser necessária a repetição da infusão. O armazenamento de C1 INH purificado e liofilizado, a 4°C mantém a sua validade por um período que ultrapassa um ano, recomendando-se por isso aos hospitais envolvidos no tratamento destes doentes que

disponham de stock suficiente para bem tratar esta situação<sup>9</sup>.

O tratamento de manutenção está recomendado para os doentes com uma história frequente de obstrução laringea parcial, episódios de edema facial ou do pescoço ou ainda outras crises incapacitantes (de facto muitos doentes não terão indicação para fazer terapêutica a longo prazo). Com intuitos profilácticos têm sido utilizados vários grupos terapêuticos:

- a) Androgénios sintéticos atenuados
- b) Hemostáticos
- c) Concentrado purificado de C1 INH

a) Está demonstrada e confirmada a eficácia de androgénios sintéticos (danazol, e mais recentemente, o estanozolol) na profilaxia do AEH, conseguindo-se remissão clínica e correcção parcial do defeito bioquímico, manifestado pelo aumento dos níveis séricos de C4 e C1 INH<sup>9</sup>; parece não ser obrigatório a total normalização dos títulos destas proteínas para que se consiga atingir estabilidade clínica<sup>10,22,23,24</sup>. Não está perfeitamente identificado o mecanismo através do qual estes derivados hormonais actuam, sendo presumida a hipótese de promoverem a síntese de C1 INH pelos hepatocitos<sup>9</sup>.

A dose mínima de danazol necessária para exercer efeitos profiláticos varia de doente para doente; alguns atingem o controle sintomático com 50mg/dia e outros só com 600mg/dia. Com o estanozolol são preconizadas doses de 2-4mg/dia.

Os efeitos adversos deste grupo terapêutico são considerados reduzidos e dose dependentes, e incluem aumento de peso, virilização, mialgias, cefaleias e atraso de crescimento nas crianças. Podem ainda ser responsabilizados por sintomas dispépticos e por disfunção hepática; há autores que recomendam a administração desta terapêutica de manutenção em dias alternados de forma a diminuir os efeitos adversos, garantindo a mesma eficácia clínica<sup>25</sup>.

b) Dois fármacos anti-fibrinolíticos: Ácido  $\epsilon$ -aminocapróico (AEAC) e o seu análogo – ácido tranexâmico têm sido utilizados no tratamento profilático do AEH pelo facto de terem capacidade de exercer controlo sobre as crises, não apresentando contudo efeito na diminuição da frequência das mesmas; o seu efeito terapêutico advém da capacidade para inibir o plasminogénio e eventualmente a activação de C1, mas o mecanismo molecular pelo qual actua não é conhecido.<sup>10</sup>

São utilizados desde 1968 com sucesso, sendo as descrições de então ainda hoje vistas como actuais.<sup>26</sup>

Paralelamente ao seu sucesso terapêutico, o AEAC pode induzir efeitos adversos potencialmente graves como sejam: rabdomiólise e mionecrose, trombose vascular e hipotensão postural, especialmente quando utilizados em doses superiores a 20g por dia.

c) a terapêutica de substituição a longo prazo com C1 INH purificado tem sido sugerida pela sua segurança, sendo especialmente benéfica num grupo seleccionado de doentes que apresentem reacções adversas graves com a utilização de outras terapêuticas (exemplos incluem mulheres grávidas e crianças).

## TRATAMENTO PREVENTIVO A CURTO PRAZO

Sempre que os doentes com AEH tenham programada uma manipulação dentária, broncofibroscopia, endoscopia digestiva alta<sup>27</sup> ou uma intervenção cirúrgica, especialmente envolvendo a cabeça, o pescoço ou as vias respiratórias, devem adoptar um regime profilático com danazol, 600mg/dia por cinco dias, devendo este prazo ser alargado para dez em todos os que não se encontram sob profilaxia<sup>22</sup>. Também nestas circunstâncias tem valor terapêutico a utilização de concentrado de C1 INH.<sup>28,29,30</sup>

## ATITUDE TERAPÊUTICA NAS CRIANÇAS

No cenário mais favorável os episódios de angioedema poderiam ser controlados com administração de C1 INH purificado; contudo, esta terapêutica mostra-se particularmente dispendiosa, e exige administração endovenosa a cada três dias pois a semi-vida deste concentrado é apenas de 72 horas.

Quando as crises são frequentes recomenda-se a realização de um tratamento de manutenção com AEAC ou danazol, a ser administrado na dose de 100mg a cada 2 ou 3 dias, não se esperando efeitos adversos clínicos significativos.<sup>1,32</sup>

## NOTIFICAÇÕES GRAVES RELACIONADAS COM A TOMA DE ANDROGÉNIOS

Desde 1976, altura em que se iniciou a utilização de danazol, surgiram na literatura, notificações pontuais de efeitos adversos graves atribuíveis à toma prolongada de androgénios atenuados<sup>33-35</sup>; para melhor esclarecimento *Marco*

*Cicardi et al*, publicaram em 1997 um estudo transversal<sup>36</sup> que avaliou a ocorrência de efeitos adversos por uso de terapêutica profiláctica de longo prazo com estes fármacos, utilizando exclusivamente indivíduos com o diagnóstico de AEH (n=70), divididos em dois grupos: o primeiro recebendo tratamento profilático (n=36) (duração média de tratamento 125.5 meses), servindo o segundo de grupo controlo (n=34).

Este trabalho permitiu chegar às seguintes conclusões:

- o estanozolol é ligeiramente mais eficaz do que o danazol provavelmente pelo facto de induzir menor número de efeitos adversos e, como tal, facilitar a aderência à terapêutica;
- a terapêutica a longo prazo com androgénios atenuados não interferiu nos parâmetros de função hepática, nem induziu o aparecimento de massas hepáticas, avaliado por estudo ecográfico;
- como resultado não esperado verificaram a ocorrência de HTA em 25% dos doentes sob terapêutica profiláctica, volume dependente, e por isso resolvendo preferencialmente terapêutica diurética; apresentaram ainda níveis de colesterol sérico mais elevado e índice de massa corporal também mais alto;
- estes últimos resultados levantaram a necessidade de se conhecer o risco aterogénico nestes doentes.

## PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS FUTURAS

Começam a ser utilizados em humanos bloqueadores eficazes dos receptores da bradiquinina, que se vêem como muito promissores no tratamento das agudizações no AEH.<sup>36</sup>

## CASOS CLÍNICOS

### Caso Clínico I

JLV, 35 anos, sexo feminino, raça negra, natural de Cabo Verde e residente em Portugal há dois anos.

A história da doença reporta aos seis meses de vida, altura em que iniciou episódios recorrentes e esporádicos de edema localizado aos tecidos moles de várias partes do organismo, nomeadamente na face, pescoço e membros superiores; caracteristicamente estas crises não se acompanhavam de prurido, e o único factor desencadeante identificável mas não constante foi a ocorrência de pequenos traumatismos, nomeadamente nas mãos.

Pelos 14 anos de idade ocorreu pela primeira vez episódio de edema do pescoço associado a disфонia e dispneia, tendo sido tratado em ambiente hospitalar, situação que se veio a repetir várias vezes ao longo da sua vida; todos os outros episódios eram autolimitados e não excediam dois dias de duração.

Residindo em Portugal desde Dezembro de 1999, foi neste país que se verificou a ocorrência do episódio de maior gravidade, com insuficiência respiratória por obstrução alta das vias aéreas, que motivou o seu internamento em Unidade de Cuidados Intensivos, com necessidade de entubação oro-traqueal e ventilação mecânica.

### História familiar: (figura 4)

A história conhecida de familiares com manifestações clínicas semelhantes remonta à avó paterna que, segundo conta, “morreu inchada enquanto amamentava um filho”(sic); o pai, presentemente com 70 anos de idade, apresenta desde a infância, e exclusivamente, episódios de edema cutâneo; o seu irmão mais velho, com 44

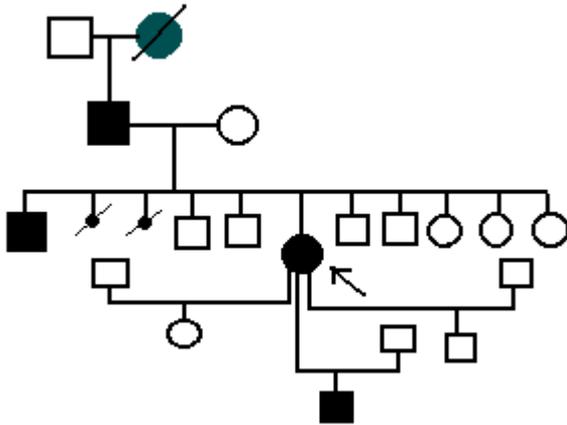


Figura 4: Esquema representação da família do caso clínico I

anos, conta crises de edema cutâneo alternando com episódios de disфонia, dispneia e aperto torácico, sempre tratados com sucesso em ambiente hospitalar, encontrando-se em fase de remissão clínica sem recurso a terapêutica profilática, há 15 anos.

Dois irmãos faleceram durante a primeira infância em circunstâncias não conhecidas.

O doente mais jovem da família é o seu 2º filho, com 14 anos que evidencia episódios recorrentes de edema cutâneo localizado.

O seu terceiro e último filho, com sete meses, encontra-se clinicamente assintomático.

### Caso Clínico II

CS, 51 anos, sexo masculino, raça branca, natural e residente em Lisboa.

Desde os 23 anos de idade refere episódios de dor abdominal aguda, de agravamento progressivo, localizada à região peri-umbilical, sem irradiação, e associada a náuseas, vômitos e paragem de emissão de gases e fezes, sempre em apirexia.

Na sequência de uma destas crises, aos 30 anos, foi apendicectomizado.

Estes episódios ocorrem sensivelmente com frequência bianual, resolvendo espontaneamente em algumas horas.

Identifica como factor frequente de aparecimento das crises o stress emocional.

Até à data refere como ocorrência rara o desenvolvimento de edema das mãos, não pruriginoso, não simétrico e também com resolução espontânea.

### História familiar: (figura 5)

A história conhecida desta família alarga-se ao pai do doente, que faleceu aos 49 anos aparentemente vítima de edema da glote; duas das suas irmãs também são doentes apresentando clínica de episódios de sub-oclusão intestinal. O seu filho mais velho, com 25 anos apresenta, desde os 5, episódios muito esporádicos de edema localizado aos membros; ao contrário, a sua filha evidencia desde o primeiro ano de vida episódios de dor abdominal recorrente; só recentemente lhe surgiu pela primeira vez edema localizado à face, sem compromisso das vias aéreas.

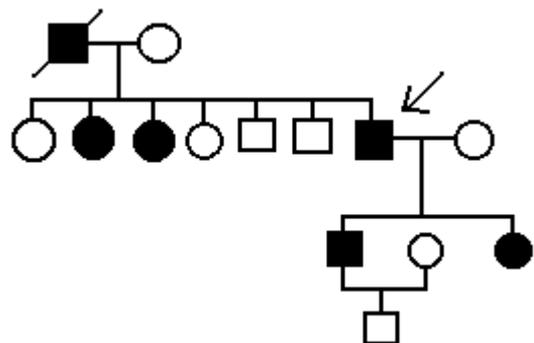


Figura 5: Esquema representação da família do caso clínico II

**Tabela II:** avaliação laboratorial. (\* estudo realizado sob terapêutica profilática)

ID	C4(12-36mg/dl)	C1 INH(21-39mg/dl)	C1 INH%
<b>JLV(I)</b>	<10	42/79,7*	94%*
<b>Irmão</b>	20	81.3	64%
<b>Filho</b>	11.3	37.9	100%
<b>CR(II)</b>	9.7	63,6*	74%*
<b>Filha</b>	<5,5	63,5*	-
<b>Neto</b>	25	32.8	100%

(NOTA: C1 INH %-funcional: valor ref.> 68%, zona cinzenta 41-67%, anormal <40%)

De ambas as famílias destaca-se da avaliação laboratorial realizada (Tabela II).

## DISCUSSÃO

Foram expostas as histórias clínicas de dois doentes; em ambos há evidência de manifestações cutâneas mas no primeiro há predomínio de envolvimento dos tecidos moles e das vias aéreas condicionando episódios graves de dificuldade respiratória, em oposição ao segundo que apresenta um padrão de predomínio de envolvimento do tubo digestivo.

A soma de manifestações clínicas sugestivas de doença com valores de C4 inferiores ao normal estabelece o diagnóstico de Angioedema Hereditário nos dois doentes estudados e na filha do doente CS (caso II).

Os dois casos clínicos podem ser considerados como angioedema hereditário de tipo II, uma vez que em ambos e também em todos os familiares estudados os níveis de C1 INH são normais.

Analisando os familiares da doente do caso I verifica-se que o irmão que se encontra assintomático há vários anos tem valores de C4 normais

mas o valor de C1 INH funcional situa-se na zona cinzenta.

O filho, muito embora apresente níveis funcionais de C1 INH de 100% com um método laboratorial de elevada confiança (ELISA), tem C4 ligeiramente inferior ao normal o que obriga a reavaliação laboratorial dentro de algum tempo.

Quanto ao caso II, a filha do doente tem doença confirmada laboratorialmente por C4 baixo. No neto, é possível excluir a doença por ausência de manifestações clínicas, C4 e C1 INH funcional normais.

Ao contrário do inicialmente esperado a avaliação funcional de C1 INH mostrou-se normal nos casos índice, pensando-se poder este facto relacionar-se com a influência exercida pela medicação no estímulo de síntese hepática de C1 INH.

Encontram-se sob terapêutica profilática com Danazol: JLV, CS e filha, sendo sujeitos a monitorização clínica e laboratorial no que respeita à doença de base e repercussões da terapêutica em Consulta de Imunoalergologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Elliot Middleton, Jr., MD et al. Allergy, Principles & Practice, vol.II, cap.79. MOSBY 1998.
2. Goldsby, RA et al. Kuby Immunology, 4th Ed, W.H.Freeman and Company, 2000.
3. Jürg Nussberger, MD, Massimo Cugno, MD, Marco Cicardi, MD, Angelo Agostini, MD. Local bradikinin generation in hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: 1321-2.
4. Aurora Talavera, MD, José-Luis Larraona, MD, José Luis Ramos, MD et al. Hereditary Angioedema: An Infrequent Cause of Abdominal Pain with Ascites. Am J Gastroenterology. 1995; 90 (3): 471-4.
5. Barbara Bowen, Jamey Joe Hawk, Seth Sibunca, Stephen Hovick, John M. Weiler. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. Clin Immunol. 2001; 98 (2): 157-63.
6. Eiji Sugiyama, Tetsuo Ozawa, Hirofumi Taki, et al. Hereditary angioedema with a de novo mutation of exon 8 in the C1 inhibitor gene showing recurrent edema of the hands around the peripheral joints. Arthritis & Rheumatism. 2001; 44 (4): 974-7.

7. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine*. 1992; 71: 206-15.
8. Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *JACI*. 2000; 106: 546-50.
9. Tommy C. Sim, M.D.J. Andrew Grant, M.D., Hereditary Angioedema: Its Diagnostic and Management Perspectives. *Am J Med*. 1990; 88: 656-64.
10. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary Angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976; 84: 580-93.
11. Starr JC, Brashner GW. Erythema marginatum preceding hereditary angioedema (letter). *J Allergy Clin Immunol*. 1974; 53: 352-5.
12. José Torres da Costa, MD, José Moreira da Silva, MD, Leonor Cunha, MD, Maria Graça Castel-Branco, MD, Mariana Vaz Azevedo, MD. Hereditary Angioedema Presenting with Adult Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. 1994; 105: 1898-9.
13. Cutler AF, Yousif EA, Blumenkehl ML. Hereditary Angioedema associated with pancreatitis. *South Med J*. 1992: 1149-50.
14. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1525-30.
15. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary Angioedema: The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*. 1976; 84: 580-93.
16. Eck SL, Morse JH, Janssen DA, et al. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 436-9.
17. Donaldson VH: Serum inhibitor of C1 esterase in health and disease. *J Lab Clin Med*. 1996; 68: 369-82.
18. Donaldson VH, Hesse EV, McAdams AJ. Lupus erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema (letter). *Ann Intern Med*. 1977; 86: 312.
19. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema; serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 758-67.
20. Rosenfeld GB: Hereditary angioneurotic edema and systemic lupus erythematosus in one of identical twin girls (abstr). *J Allergy Clin Immunol*. 1974; 47: 68-9.
21. Tuffaneli DL. Discoid lupus erythematosus and the variant form of hereditary angioneurotic edema. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 374-6.
22. Arreaza EE, Singh K, Grant JA. Hereditary angioedema: clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Allergy*. 1988; 61: 69-74.
23. 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: 1444-8.
24. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 855-60.
25. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary Angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 855-60.
26. Michael M.F., MD, John S. Sargent, MD, Michael A Kane, MD et al. Epsilon Aminocaproic Acid Therapy of Hereditary Angioneurotic Edema: A double-blind study. *N Engl J Med*. 1972; 286, 15: 808-12.
27. S W Hosea, M M Frank. Danazol in the treatment of Hereditary Angioedema. *Drugs*. 1980; 19: 370-2.
28. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1 INH Concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1989: 677-82.
29. Alsenz J, Lambris JD, Bork K. Acquired C1 inhibitor deficiency type II: replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest*. 1989; 83: 1794-9.
30. Bergamaschini L, Agostini A, Cicardi M, et al. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy*. 1983; 38: 81-4.
31. Amin J Barakat, MD, Anthony J Cataldo, MPA. Hereditary Angioedema: Danazol therapy in a 5-year old child. *Am J Dis Child*. 1993; 147(9): 931-2.
32. Gelfand JÁ, Boss GR, Conley CL, et al. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema: a review. *Medicine*. 1979; 58: 321-8.
33. Marco Cicardi, MD, Luigi Bergamaschini, MD, Massimo Cunho, MD, et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87 (4): 768-73.
34. Konrad Bork, Michale Pitton, Pontus Harten, Petra Koch. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for Hereditary Angioedema. *Lancet*. 1999; 353: 1066-7.
35. William B Spaulding, MD. Myalgia and elevated Creatine Phosphokinase with Danazol in Hereditary Angioedema. *Annals Intern Med*. 1979; 90 (5): 854.
36. Marco Cicardi, MD, Roberto Castelli, MD, Lorenza C Zingale, MD, Angelo Agostini, MD. Side effects of long-term profilaxis with attenuated androgens in Hereditary Angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: 194-6.
37. José Costa Trindade, Margarida Ferreira Trindade. Angioedema Hereditário por Défice Funcional de C1-Esterase. *Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica*. 1987; 2 (4): 37-40.
38. Isabel Vasco de Almeida; Margarida Ferreira Trindade, José Costa Trindade. Angioedema Hereditário. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica*. 1988; 3 (3): 46-50.
39. Berinert P®. C1-esterase-inhibitor-concentrate for Hereditary Angioedema. (Aventis Behring Monography).