

# Angioedema Hereditário e Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto.

## Um caso clínico

J. TORRES DA COSTA \*, J.P. MOREIRA DA SILVA \*, L. CUNHA \*\*, M. GRAÇA CASTEL-BRANCO \*\*\*,  
MARIANELA VAZ \*\*\*\* - Porto - Portugal

### RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de associação de um Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto com Angioedema por deficiência do inibidor de C1s e discutem as alterações do complemento encontradas.

**PALAVRAS CHAVE:** Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto, Angioedema, Complemento.

### SUMMARY

#### HEREDITARY ANGIOEDEMA AND ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. A CASE REPORT

*The authors related a case report of association of Hereditary Angioedema and Adult Respiratory Distress Syndrome. They discuss the variation of complement fractions at the light of these association.*

**KEY WORDS:** Adult Distress Syndrome, Angioedema, Complement.

### INTRODUÇÃO

O síndrome de dificuldade do adulto (SDRA) é uma causa de insuficiência respiratória aguda, caracterizada por edema pulmonar não cardiogénico.<sup>1</sup>

As entidades clínicas mais referidas que podem cursar com SDRA são as doenças metabólicas, infecciosas e os traumatismos.<sup>2</sup>

O Angioedema Hereditário (A.H.) é uma doença autossómica dominante e rara, em que a deficiente síntese do inibidor de C1 esterase (C1 inib.) tem no edema da glote uma das suas manifestações mais grave.<sup>3</sup>

O edema da glote, tal como outras causas de obstrução das vias aéreas superiores pode originar SDRA.<sup>4,5</sup>

Os autores apresentam um caso de um doente com Angioedema Hereditário e edema da glote complicado por SDRA.

### CASO CLÍNICO

LAPPS de 19 anos, sexo masculino, é internado no H.S.J. por insuficiência respiratória aguda.

Segundo informação de familiares, referia nos últimos anos vários episódios de angioedema, sem

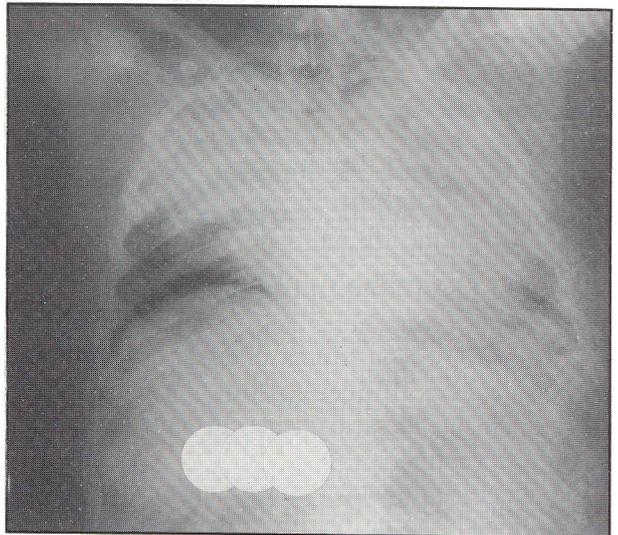


FIG. 1a - Rx do torax de entrada

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

\*\* Interna Complementar de Imunoalergologia

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduada em Chefe de Serviço

\*\*\*\* Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João

urticária, frequentemente acompanhados de cólicas abdominais, podendo estes ser desencadeados traumatismos físicos doenças infecciosas, situações de stress e ingestão de alguns alimentos (maçãs e laranjas).

Três dias antes do internamento, fez uma toma única de um beta-lactâmico oral por faringite, não tendo ingerido antipiréticos ou anti-inflamatórios.

Vinte e quatro horas depois inicia angioedema da face associado a cólicas abdominais. Às quarenta e oito horas recorre por dificuldade respiratória ao S.U. do hospital da área onde foi traqueostomizado.

Na admissão o doente apresentava-se em coma, cianosado, apirético, com pulso rítmico, regular e amplo, de 118 ppm e T.A. de 130-80 mmHg. Apresentava uma F.R. de 48 ciclos por minuto com aumento do trabalho respiratório. No exame do tórax observava-se uma diminuição dos sons pulmonares com crepitações bilaterais sendo o restante exame físico normal.

O Rx do torax (Fig. 1a) mostrava infiltrados pulmonares bilaterais difusos e heterogêneos poupando as bases, sem linhas B de Kerley e sem alargamento do mediastino. As gasimetrias revelaram uma hipoxemia com um FiO<sub>2</sub> de 60% (Fig. 2a e 2b). Nos restantes exames analíticos assinala-se uma leucocitose de 13000 L com 88% de neutrófilos, sendo a restante bioquímica (excepção para o estudo do complemento) normal.

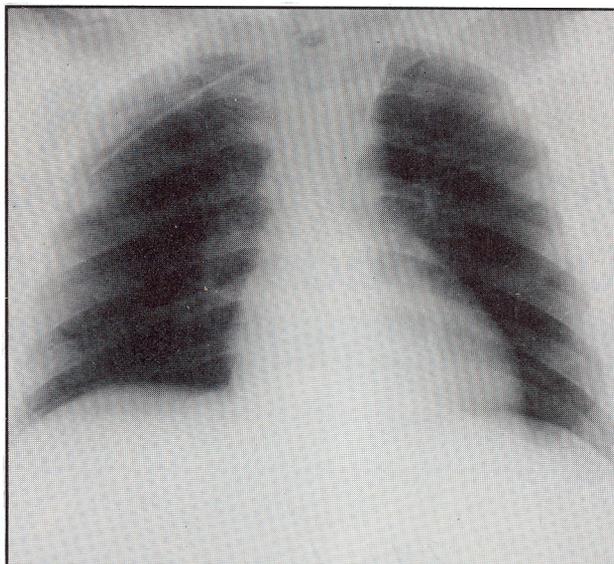


FIG. 1b - Rx torax 48 horas após PEEP

15.08 (Admissão)	15.08 (Fi O <sub>2</sub> = 60%)
Ph 7,345	7,381
HCO <sub>3</sub> - 23,9 meq	23,9 meq
PO <sub>2</sub> 48,9 mmHg	48,1 mmHg
PCO <sub>2</sub> 39,9 mmHg	41,1 mmHg
Sat 81%	82,1%

FIG. 2a - Gasimetria de entrada

FIG. 2b - Gasimetria após FiO<sub>2</sub> a 60%

Tomaram-se as seguintes atitudes terapêuticas:  
 - Ventilação assistida com pressão pós-expiratória positiva de 8 cm de H<sub>2</sub>O.

- Transusão de 400 ml de plasma fresco.

Quarenta e oito horas após o início do suporte ventilatório observou-se uma regressão dos infiltrados pulmonares (Fig. 1b) e correção da hipoxemia arterial (Fig. 2c), mantendo-se o doente em coma dependente da prótese ventilatória.

O doente apresentava hipocomplementémia 12 h após a transfusão de plasma fresco com actividade hemolítica total (CH100) de 28 U.H. (> 70 U.H.), fracção C4 de 6 mg/dl (20 a 50 mg/dl) e C1 Inib. de 13,4

21.8 (PeeP)

7,495  
 28,7 meq  
 84,1 mmHg  
 37,4 mmHg  
 96,2%

FIG. 2c - Gasimetria após PEEP

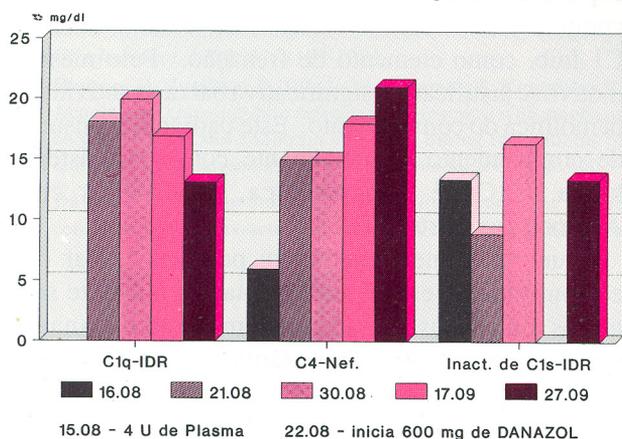
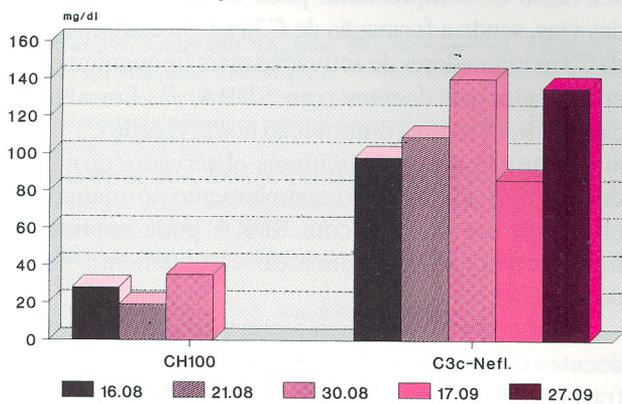
mg/dl (15 a 33 mg/dl). As fracções C1q e C3 apresentavam valores normais. Três dias após mantinha níveis de complemento idênticos, mas com C1 inib. de 8,9 mg/dl (Fig. 3).

Estes valores do complemento e suas fracções permitiram confirmar o diagnóstico de A.H. com deficiência de C1 Inib., tendo o doente iniciado tratamento com Danazol 200 mg e Ac. Tranexâmico 500 mg em cada 8 horas.

Desde a admissão o doente não manifestou outro episódio de angioedema ou edema da glote. Com a melhoria das condições ventilatórias o doente recuperou progressivamente o estado de consciência, mas sempre que iniciava ventilação espontânea, observava-se uma descida da PaO<sub>2</sub> de 15 mmHg a qual era acompanhada de crises convulsivas.

Realizou TAC cerebral que mostrou discreta atrofia cortico-subcortical, sem edema cerebral. O EEG mostrou alterações compatíveis com lesão cortical. Iniciou Carbamazepina 400 mg cada 12 horas, tendo-se conseguido ventilação espontânea 3 dias depois (45 dias após o internamento).

## VARIAÇÃO DO COMPLEMENTO



Durante o período em que teve prótese ventilatória observou-se uma atelectasia por retenção de secreções resolvida por fibroscopia, não tendo havido outras complicações.

## DISCUSSÃO

O SDRA é uma causa de insuficiência respiratória aguda, caracterizada por edema do interstício pulmonar, colapso alveolar e das pequenas vias aéreas, hipoxemia persistente e alterações da ventilação - perfusão. O seu diagnóstico exige alguns critérios (exclusão de doença prévia cardíaca ou pulmonar; quadro de instalação súbito; aumento do trabalho respiratório; e PaO<sub>2</sub> inferior a 50 mmHg com FiO<sub>2</sub> de 60%).<sup>6,7</sup>

Com um prognóstico variável dependendo muito do factor desencadeante, o SDRA apresenta uma mortalidade muito elevada (50% a 90%) se houver falência de outros órgãos.<sup>8</sup>

O SDRA é a apresentação comum de várias entidades nosológicas, encontrando-se preferencialmente relacionado com sepsis, politraumatizados e grandes queimados. Menos frequentemente tem sido referido como complicação da obstrução das vias aéreas superiores

(laringoespasmo, epiglottites, corpos estranhos endobrônquicos e o angioedema).<sup>4,9</sup>

Pensa-se que a obstrução das vias aéreas superiores possa levar à acumulação de fluido no espaço extracapilar pelo aumento da pressão negativa intrapleurar transmitida ao interstício pulmonar.<sup>4</sup> Se por esta diferença de pressões se pode instalar o quadro inicial, são desconhecidos quais os mecanismos secundários que levam à libertação de mediadores da inflamação e quimiotaxia de células efectoras duma posterior lesão endotelial e alveolar.

No doente apresentado, a obstrução das vias aéreas superiores causada pelo edema da glote relaciona-se com a instalação de SDRA. A causa mecânica não será a única responsável pelo SDRA, já que a rápida desobstrução das vias aéreas superiores deveria fazer regredir as eventuais lesões pulmonares. É legítimo pensar-se que outros factores tenham favorecido a evolução do síndrome e assim justificado as 72 horas de ventilação assistida com PEEP para correcção da hipoxemia e a dependência do ventilador durante 45 dias.<sup>4</sup>

A maioria dos doentes com angioedema relaciona frequentemente os episódios de angioedema com ingestão de fármacos, ou alimentos. Por este motivo não se estranha que tanto o doente quanto os seus familiares relacionassem os episódios de angioedema com a ingestão de Beta-lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e alimentos (maças e laranjas). No entanto o diagnóstico de alergia a fármacos ou alimentos só pode ser confirmado com provas de provocação e testes cutâneos, mesmo com uma história muito sugestiva. Casos há, em que durante muitos anos os doentes tem como diagnóstico uma alergia a fármacos ou alimentos e em dada altura é lhes determinada uma diminuição de C1 Inib.<sup>10</sup>

No episódio actual não há história de ingestão de AINE ou de alimentos que pudessem desencadear angioedema. Mesmo que tivesse ocorrido essa ingestão, o quadro mais habitual seria o da associação de urticária com choque anafilático e edema da glote.

É possível a associação de SDRA e alergia aos AINE, já que se pensa que em ambos os casos possa estar alterado o metabolismo das prostaglandinas.<sup>2,9,11,12</sup>

Na alergia aos beta-lactâmicos implicados neste caso, estão descritas reacções imediatas (minutos ou horas após a ingestão), semi-tardias (24 a 48 horas após a ingestão) e reacções tardias (dias após a ingestão).

Em geral, as reacções que surgem mais próximas da ingestão, são as reacções mais graves com anafilaxia e edema da glote, enquanto que as reacções mais tardias fazem-se acompanhar de broncoespasmo e urticária.<sup>13</sup>

No doente apresentado, as 72 horas decorridas entre a ingestão do beta-lactâmico e o aparecimento dos primeiros sintomas, seriam sugestivas de uma reacção tardia. Ainda que por várias vezes ocorrido ingestão do beta-lactâmico oral sem sintomas, a ausência de urticária e broncoespasmo que caracterizam as reacções tardias e semi-tardias, não sugere a responsabilização deste fármaco no presente quadro.

Os episódios anteriores de angioedema eram acompanhados de cólicas abdominais e despertados por estímulos infecciosos e físicos o que nos levou a pensar na deficiência de C1 Inib. apesar da ausência de história familiar. O doseamento do complemento e suas fracções veio a confirmar este diagnóstico.

As formas adquiridas de deficiência de C1 Inib. estão relacionadas com crioglobulinemias, adenocarcinomas e ou doenças linfoproliferativas.<sup>14</sup> A sua fisiopatologia baseia-se na existência de uma paraproteína inactivadora do C1 Inib., ou activadora do complemento, levando ao consumo do C1 Inib.<sup>15,16</sup> As formas adquiridas apresentam ainda uma diminuição da fracção C1q, o que no nosso doente não se verificou.<sup>15,17</sup>

As formas hereditárias são doenças autossómicas dominantes ligadas ao cromossoma 11 e que se traduzem na diminuição da síntese do C1 Inib. pelos hepatócitos, células mononucleadas e fibroblastos.<sup>18</sup> A sua apresentação pode ser muito diversa dada a grande heterogeneidade das alterações genéticas possíveis. Esta heterogeneidade pode ir desde o doente com clínica e diminuição de C4 e C1 Inib., aos indivíduos assintomáticos e portadores. Em alguns casos foi descrito uma variante da deficiência em que há a síntese de uma proteína antigenicamente doseável, mas funcionalmente anormal.<sup>17,19-21</sup> Mais raramente tem sido descritas mutações espontâneas.<sup>12,17,20</sup>

O C1 Inib. influencia vários sistemas de activação por contacto, de que são exemplo a via das cininas, o sistema fibrinolítico e a cascata da coagulação. A activação do complemento pode em caso de deficiência de inibidores (C1 Inib.) levar ao consumo de outros inibidores deste sistema.<sup>22,23</sup>

A desregulação destes sistemas (cininas e complemento) pode explicar em parte o SDRA. Se a obstrução das vias aéreas pode justificar por meios mecânicos a instalação do SDRA, a activação do complemento e das cininas pode levar à formação de peptídeos (C3a, C5a e cininas) vasodilatadores e quimiotáticos para células inflamatórias.

Em doentes com SDRA, tem-se observado activação do complemento<sup>5,24</sup> com formação de C5a no pulmão profundo e aumento do número de neutrófilos.<sup>5,24</sup> Esta

activação do complemento pode-se dar por qualquer das vias, sendo a formação de C3a e C5a e diminuição de C3 os indicadores de activação mais frequentemente encontrados em doentes com SDRA.<sup>24</sup> Em alguns casos é descrito uma diminuição nos níveis de C1 Inib. ainda que não atingindo os níveis observados no nosso doente.<sup>24</sup> A activação do complemento normalmente observada em doentes com SDRA pode explicar a baixa actividade hemolítica do complemento neste doente (Fig. 3).

Ao contrário do que habitualmente se descreve em doentes com SDRA não encontramos diminuição da fracção C3 do complemento. Este achado pode-se explicar pelo facto de neste doente a activação do complemento ser pela via clássica dada a falta de C1 Inib. como elemento de frenagem. Pelo mesmo motivo se justificaria a significativa baixa da actividade hemolítica do complemento. Este padrão de consumo de complemento conjuntamente com a persistente baixa de C4 é característica, de doentes com Angioedema Hereditário.

Durante o internamento foi possível apesar dos estímulos a que esteve sujeito, manter o doente sem novos episódios de angioedema, com Danazol (600 mg/dia) e Ac. Tranexâmico (1500 mg/dia). Este tratamento profilático é apontado com o eficaz em doentes com Angioedema Hereditário.<sup>25</sup>

Em conclusão e apesar de não termos encontrado nenhum caso na literatura médica indexada de associação de A.H. com SDRA, pode este último ser incluído na lista de complicações do Angioedema Hereditário com edema da glote.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rinaldo JE, Christman JW. Mechanisms and mediators of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Cin Chest Med.* 1990; 11: 621-32.
2. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Rev Respir Dis.* 1989; 140: 824-6.
3. Colten HR. Hereditary Angioneurotic Edema. 1887 to 1987. *N Engl J Med.* 1987; 317: 43-4.
4. Timby J, Reed C, Zellender S, Glauser F. Mechanical causes of pulmonary edema. *Chest.* 1990; 98: 973-9.
5. Robbins AR, Russ Wd, Rasmussen JK, Clayton MM. Activation of the complement system in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Rev Respir Dis.* 1987; 135: 651-8.
6. Balk R. The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Med Clin of North America.* 1983; 76.3: 685-700.
7. Campbell GS. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann J Surgery.* 1991; 161: 239-42.
8. Thiel M. Pathophysiologic and therapeutic aspects of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiol Intensived.* 1991; 26: 3-11.
9. Petty UL. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Disease-a-month January 1990.

10. **Valentine MD, Lichtenstien LM.** Anaphylaxis. *JAMA.* 1987; 27: 2882-90.
11. **Cox JW, Andreadis NA, Bone RC, Maunder RJ, Pullen RH, Ursprung JJ, Vassar MJ.** Pulmonary extraction and pharmacokinetics of prostaglandine E1 during continuous intravenous infusion in patients with ARDS. *Ann Rev Respir Dis.* 1989; 137: 5-12.
12. **Morrison RCA, Rabson AR.** The late onset form of C1 esterase-inhibitor deficiency presenting as food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79: 336-9.
13. **Gorevic PD.** Drug allergy, *Ed Churchill Livingstone.* 1985; 480-93.
14. **Cicardi M.** Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *American Journal of the Medical Sciences.* 1982; 284: 2-9.
15. **Alsenz J, Bork K, Loos M.** Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1360-6.
16. **Malbran A, Hammer Ch, Frank MM, Fries LF.** Acquired angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. *J. Allergy Clin Immunol.* 1988; 81: 1189-1204.
17. **Heutges F, Humbert R, Dicato M, Hemmer R, Kuntzider H.** Acquired esterase-inhibitor deficiency: case report with emphasis on complement and kallikrein activation during two patterns of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 860-7.
18. **Davies AE.** Human inhibitor of the first component of the complement C1: Characterization of DNA clones and localization of the chromosoma 11. *Proceedings of the Natural Academy of Science USA.* 1986; 86: 3161-5.
19. **Cicardi M, Frangi D.** Genetic and acquired C1-inhibitor deficiency. *Clinical Immunology and Allergy.* 1988; 2: 405-16.
20. **Gelfand JA.** Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema. *A review Medicine.* 1979; 58: 321-8.
21. **Stopp-Lyonnet D, Tost M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meot.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1-6.
22. **Czarnetzki BM.** Urticaria. *Springer-Verlag ed.* 1986; 51-2.
23. **Torres da Costa J, Delgado L, Correia O, Martine T, Rodrigues J, Azevedo M, Torrinha JAF.** Contact system inhibitors in angioedema. *Proceedings of the Annual Meeting of European Academy of Allergy and Clinical Immunology Zurich.* 1991.
24. **Zilow G, Sturn JA, Kirschfink M.** Complement activation and the prognostic value of C3a in patients at risk of Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1990; 79: 151-7.
25. **Czarnetzki BM.** Urticaria. *Springer-Verlag ed* 1986; 50-1.

**Correspondência:**

**JOSÉ TORRES DA COSTA**  
 Unidade de Imunoalergologia  
 Serviço de Medicina IV - Hospital de S. João  
 4200 PORTO