

1 Servicio de Clínica Médica,
Hospital J. B. Iturraspe, Santa Fe,
Argentina.

2 Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional del Litoral,
Santa Fe, Argentina

majoesadonio@gmail.com

ORCID 0000-0003-1256-4754

mgabrielcastro@outlook.com

ORCID 0000-0003-0112-8455

fgalluccio2000@yahoo.com.ar

ORCID 0009-0000-8263-3802

Angioedema y lupus eritematoso sistémico: ¿Una asociación inusual o poco sospechada?

Reportes de casos

Sadonio María José¹, Castro Maximiliano Gabriel¹⁻², Galluccio Federico¹⁻²

Resumen

Según la Organización Mundial de Alergia, el angioedema se caracteriza por una reacción vascular transitoria de los tejidos dérmicos-subcutáneos profundos o de los tejidos mucosos-submucosos, con un aumento localizado de la permeabilidad de los vasos sanguíneos que provoca la inflamación del tejido. Esta patología puede ser hereditaria o adquirida. El angioedema se asocia a lupus eritematoso sistémico (LES) hasta en un 2% de casos. A continuación se presentan una serie de tres casos de pacientes con diagnóstico de angioedema asociado a LES y una revisión de la literatura disponible sobre el tema.

Palabras clave

Angioedema, angioedema adquirido, lupus eritematoso sistémico, déficit adquirido inhibidor C1, complemento.

Abstract

According to the World Allergy Organization, angioedema is characterized by a transient vascular reaction of subcutaneous tissues, or mucosal/submucosal tissues, with localized increase in vascular permeability that causes tissue inflammation. This condition can be hereditary or acquired. Angioedema is associated with up to 2% of systemic lupus erythematosus cases. A series of three cases of patients diagnosed with angioedema associated with lupus and a review of the available literature on the subject are described below.

Key words

Angioedema, acquired angioedema, systemic lupus erythematosus, acquired C1 inhibitor déficit, complement.

SigMe.

Revista de la Facultad
de Ciencias Médicas,
número 2, 2024

Recepción: 10/09/2023

Aprobación: 2207/2024

DOI:

10.14409/sigme.2024.2.e0016



Esta obra está bajo una
Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-
CompartirIgual
4.0 Internacional.

Introducción

El angioedema se caracteriza por la congestión autolimitada del tejido subcutáneo, de instalación rápida, que resulta de la extravasación de fluido al espacio intersticial, el cual típicamente afecta áreas con tejido conectivo laxo, como la cara, labios, boca, faringe, laringe, úvula, extremidades, intestino y genitales (Sánchez-Borges et al., 2012). El angioedema recurrente puede o no estar asociado a urticaria crónica. En el primer caso, existe evidencia de autoinmunidad en aproximadamente el 40-50% de los pacientes, demostrada por aumento en el título de inmunoglobulinas séricas (Kaplan, 2002), y en estos casos el angioedema se encuentra mediado por la activación de los mastocitos. Mientras tanto, el angioedema recurrente no asociado a urticaria se divide en hereditario o adquirido y está mediado por bra diquininas (Banerji y Sheffer, 2009).

Presentamos una serie de 3 casos de angioedema asociado a lupus eritematoso sistémico y realizamos una revisión de la literatura con el objetivo de destacar la asociación entre estas patologías y describir las características de los pacientes que la presentaron en nuestra institución.

Materiales y métodos

Se analizaron historias clínicas de pacientes que habían sido admitidos en el Hospital J. B. Iturraspe de la ciudad de Santa Fe, en el período 2019 a 2022. Los pacientes incluidos presentaron diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) según los criterios EULAR/ ACR 2019 y angioedema de finido según las características determinados por el Consejo de Asuntos Clínicos y Científicos de la Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization).

El presente trabajo fue autorizado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital.

Casos clínicos

Caso N°1:

Mujer de 45 años de edad, sin hábitos tóxicos y con antecedente de LES diagnosticado a los 36 años, en tratamiento con hidroxiquina 200 mg/día y prednisona 5 mg/día. Al momento del diagnóstico, la misma presentaba FAN con título de 1/5120, anti-DNA positivo, C4 bajo, derrame pleural y plaquetopenia. Consultó por cuadro de una semana de evolución de tumefacción periorbitaria sin otros

síntomas asociados. Al interrogatorio dirigido, negó ingesta de alimentos potencialmente alérgicos, exposición ambiental a alérgenos u otros fármacos, así como historia personal de alergia.

Al examen físico se encontraba afebril, sin dificultad respiratoria, con tensión arterial de 120/80 mmHg. Presentaba edema bipalpebral que dificultaba la apertura de los ojos, sin compromiso de la agudeza visual ni de la motilidad ocular, sin edema en zona de labios y lengua, sin otros hallazgos de relevancia a la exploración física. Se solicitó hemograma, función renal y hepatograma, constatándose únicamente una leve plaquetopenia (100.000 unidades/uL). Se solicitaron así también serologías para virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis, que resultaron negativas. La radiografía de tórax fue normal. Presentaba una orina completa sin proteínas.

Debido a que se asoció con plaquetopenia, se interpretó que el angioedema podía constituir una probable reactivación del LES, por lo que recibió tratamiento con prednisona 20 mg/día por una semana, constatándose luego desaparición del edema.

Caso N°2:

Mujer de 56 años, tabaquista de 13 paquetes/año, con LES de 30 años de evolución en tratamiento con hidroxiquina 200 mg/día, con hipertensión arterial medicada con losartán 50 mg/día y atenolol 50 mg cada 12 horas. Al momento del diagnóstico del LES presentaba FAN con título 1/100, C3 y C4 normales.

Ingresó por un cuadro de prurito y edema periorcular de 24 horas de evolución negando ingesta de alimentos potencialmente alérgicos, exposición ambiental a alérgenos u otros fármacos, así como historia personal de alergia.

Al examen físico se encontraba afebril, eupneica, con tensión arterial de 200/100 mmHg. Se constató edema bipalpebral, con leve eritema cutáneo local e inyección conjuntival, pero con agudeza visual y motilidad ocular conservadas, sin compromiso labial ni de lengua, sin otros signos físicos de jerarquía.

Se solicitó hemograma, función renal y hepatograma, sin alteraciones. Radiografía de tórax normal. Proteinuria de 24 horas negativa. Se sospechó angioedema relacionado al LES, pero en ausencia de

otro signo de reactivación de enfermedad, se otorgó el alta con seguimiento ambulatorio y sin cambios en la terapéutica.

Caso N° 3:

Mujer de 16 años de edad, sin hábitos tóxicos, con diagnóstico de LES tres años previo a la consulta, en tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg/día y prednisona 5 mg/día. Al diagnóstico presentaba FAN de 1/320, anti-DNA positivo, C3 y C4 bajos, poliartritis en manos y lesiones cutáneas compatibles.

Consultó por un severo edema facial de 7 días de evolución, asociado a aftas orales dolorosas, sin otros síntomas agregados. La misma negó ingesta de alimentos potencialmente alergénicos, exposición ambiental a alérgenos u otros fármacos, así como historia personal de alergia.

Al examen físico presentaba tensión arterial de 130/80 mmHg, con el resto de signos vitales conservados. Se observaron úlceras en la cara interna de labios con fondo limpio y dolorosas, sin edema en área bucal, edema bipalpebral sin afectación de la agudeza visual ni de la motilidad ocular. En el laboratorio presentaba anemia (Hb 9,8 g/dL) normocítica- normocrómica y leve plaquetopenia (96.000 unidades/uL), sin otros hallazgos. Se solicitó orina completa en la cual no se constató presencia de hemoglobina ni proteínas.

Se sospechó que el angioedema se debía a una reactivación del LES y se modificó tratamiento administrando micofenolato 500 mg/8 horas, hidroxicloroquina 200 mg/12 horas y prednisona 20 mg/día. Se sospechó que en este contexto el mecanismo del mismo podía deberse a un déficit adquirido del C1q, el cual fue dosado y se encontraba por debajo del punto de corte de referencia (14 mg/dL, valor de referencia: 35 a 56 mg/dL).

Discusión

El angioedema hereditario y el adquirido son enfermedades raras, cuya incidencia se encuentra en 1/50.000 y 1/500.000 habitantes por año, respectivamente (Cicardi et al., 2014).

El angioedema adquirido es indistinguible del hereditario en virtud de sus manifestaciones clínicas y de los niveles séricos del inhibidor del C1, ya que ambos comparten vías fisiopatológicas. El adquirido se caracteriza por un inicio a una edad más tardía, por

la asociación a otras entidades nosológicas (como el linfoma y la gammapatía monoclonal de origen incierto) y por un mayor déficit de C1q, el cual siempre debe ser investigado porque en los casos hereditarios se encuentra casi siempre dentro del rango normal (Maurer et al., 2022).

En un estudio alemán que incluyó 44 personas con déficit adquirido de inhibidor del C1, la gammapatía monoclonal de significado incierto fue la enfermedad potencialmente asociada más frecuente, seguida por las neoplasias linfoides. En este estudio, el diagnóstico ocurrió mayormente luego de los 40 años de edad, menos del 12% presentó anticuerpos contra el inhibidor del C1 y no hubo casos registrados de LES (Bork et al., 2019).

Baeza et al. (2022) publicaron recientemente un estudio español que incluyó a 50 personas con déficit adquirido de inhibidor del C1. En éste, el sexo femenino representó más del 70% de la muestra, en el 67% se documentó anticuerpos contra dicho inhibidor y sólo el 22% tenía diagnóstico de LES (Baeza et al., 2022). En un reporte previo pero con una inclusión sólo de 17 pacientes, en el 33% de los pacientes con diagnóstico de déficit adquirido había coexistencia de uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Póla et al., 2021). Mientras que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina es la principal causa de angioedema adquirido esporádico, el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina presenta al angioedema como efecto adverso muy infrecuente y con fisiopatología poco esclarecida. Más aún, el mismo suele suceder en el mismo día de la instauración de esta medicación. En virtud de esto, en el caso de la paciente N°2 el uso de Losartán, el cual la misma utilizaba hace más de un año, podría haber sido un factor predisponente pero menos probablemente suficiente para la instalación del angioedema (Fuchs et al., 2011; Toh et al., 2012; Vedantam et al., 2023).

Más allá de aislados reportes de caso (Bienstock y Mandel, 2015; Lahiri y Lim, 2007; Nettis et al., 2005; Tekin et al., 2018), un estudio publicado en 2010 exploró la frecuencia del diagnóstico concomitante de LES en 90.485 hospitalizaciones por angioedema y encontró que el mismo se encontraba en el 1,66% de los casos. Este estudio también halló que el LES aumentaba la probabilidad del diagnóstico de

angioedema y la probabilidad de presentar atopia, vasculitis leucocitoclástica, eosinofilia e infecciones de forma concomitante. Más aún, los pacientes con LES y angioedema eran más frecuentemente mujeres y más jóvenes (Luo et al., 2019).

Es así que, si bien el 2% de los casos de angioedema con criterio de hospitalización podrían asociarse a LES, la relación del mismo con el déficit adquirido del inhibidor del C1 es más compleja debido a la rareza de esta patología, con alrededor de 100 casos descritos en toda la literatura (Otani y Banerji, 2017). Entre ellos, una revisión encontró 37 casos reportados en la literatura de LES asociado a déficit hereditario de inhibidor del C1 (Gallais Séréal et al., 2015).

El diagnóstico de déficit adquirido de inhibidor del C1 se realizó en el caso clínico N°3 con base en la existencia de una enfermedad activa subyacente, la ausencia de antecedentes personales de angioedema e historia familiar y la mejoría con el tratamiento para el LES, al igual que se observó en otro caso reportado en la literatura (Tekin et al., 2018), acompañado en el caso de la paciente N°3 por el dosaje de C1q disminuido. Sin embargo, se encontró la limitación de no haber podido medir la función ni la proteína del inhibidor del C1.

Mientras tanto, en los dos primeros casos se sospechó que el angioedema se encontraba asociado al LES pero no se buscó activamente la asociación a un déficit adquirido del inhibidor de C1. Esto es de relevancia debido a que el déficit adquirido del C1 se asocia a una alta tasa de recurrencia (Longhurst et al., 2017), mientras que la frecuencia de la potencial recurrencia en casos de LES sin déficit adquirido del C1 se desconoce. Por otro lado, los casos de déficit hereditario y, por extrapolación, los adquiridos del inhibidor del C1 podrían beneficiarse de tratamientos específicos como el icatibant (antagonista del receptor B2 de bradiquininas) y el ecallantide (inhibidor de la kallikreina) (Maurer et al., 2022); mientras que en el resto de los casos asociados a LES el énfasis debe estar en el tratamiento de esta enfermedad.

En el caso N°3, puntualmente, la decisión de iniciar micofenolato en este contexto radicó en la demora en el dosaje de C1q y en la falta de disponibilidad de las terapéuticas farmacológicas específicas. Por lo tanto, ante la interpretación de una reactivación del LES, se priorizó el tratamiento de esta entidad.

Una fortaleza del presente trabajo es que ninguno de los tres casos presentados había desarrollado urticaria asociada. En línea con la toma de posición de la Asociación Mundial de Alergia, en presencia de angioedema, especialmente recurrente y en ausencia de urticaria, debe sospecharse el déficit hereditario o adquirido del inhibidor del C1 (Sánchez-Borges et al., 2012).

Como limitación del presente trabajo debemos mencionar que las tres pacientes incluidas fueron conocidas por el servicio tratante al momento del angioedema pero tenían diagnóstico de LES realizado 3 a 30 años previo a la consulta, por lo que existen datos como el patrón de los anticuerpos antinucleares que no se pudieron recabar.

Conclusiones

Presentamos tres casos paradigmáticos de angioedema como manifestación cutánea de LES. Dos de las pacientes se encontraban cursando una reactivación de su LES, en una de ellas se arribó al diagnóstico de déficit adquirido de inhibidor del C1 y evolucionó favorablemente con el tratamiento del LES, a pesar de este diagnóstico asociado. Mientras tanto, la otra paciente no presentaba clínica de reactivación y la búsqueda de dicho déficit podría haber ayudado a estimar el riesgo de recurrencia. Resulta clave conocer la asociación del LES con una patología clínica relativamente común como el angioedema y la cual puede comprometer la vida de las personas que lo desarrollan. Por otro lado, la búsqueda sistemática del déficit adquirido del inhibidor de C1 en los pacientes en los cuales estas entidades coexistan podría ayudar a esclarecer dicha asociación.

El presente trabajo, cuyo objetivo se radicó en destacar la asociación entre estas patologías a través de la descripción de los casos presentados y del resumen de la bibliografía disponible al respecto, insta a la comunidad científica a realizar estudios de prevalencia que permitan estimar la real frecuencia de esta asociación, así como a esclarecer su fisiopatología a través de un trabajo interdisciplinario en articulación con las ciencias básicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de interés. El estudio no recibió financiamiento.

Referencias bibliográficas

- Baeza, M. L., González-Quevedo, T., Caballero, T., Guilarte, M., Leonart, R., Varela, S., Castro, M., Díaz, C., Escudero, E., García, M. G., Laffond, E., Muñoz-Bellido, F. J., Núñez, R., Prior, N., Sala-Cunill, A., Sáenz de San Pedro, B. y Prieto-García, A. (2022). Angioedema Due to Acquired Deficiency of C1-Inhibitor: A Cohort Study in Spain and a Comparison With Other Series. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 10(4), 1020-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.018>
- Banerji, A., y Sheffer, A. L. (2009). The spectrum of chronic angioedema. *Allergy and asthma proceedings*, 30(1), 11-16. <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3188>
- Bienstock, D. y Mandel, L. (2015). Facial angioedema and systemic lupus erythematosus: case report. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 73(5), 928-932. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.12.007>
- Bork, K., Staubach-Renz, P. y Hardt, J. (2019). Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1043-3>
- Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A. P., Riedl, M. A., Triggiani, M., Zanichelli, A., Zuraw, B. y HAWK bajo el patronazgo de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69(5), 602-616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
- Fuchs, S. A., Koopmans, R. P., Guchelaar, H. J., Brodie-Meijer, C. C. y Meyboom, R. H. (2001). Are Angiotensin II Receptor Antagonists Safe in Patients With Previous Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema?. *Hypertension*, 37(1), E1. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.1.e1>
- Gallais Sérézal, I., Bouillet, L., Dhôte, R., Gayet, S., Jeandel, P. Y., Blanchard-Delaunay, C., Martin, L., Mekinian, A. y Fain, O. (2015). Hereditary angioedema and lupus: A French retrospective study and literature review. *Autoimmunity reviews*, 14(6), 564-568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.001>
- Kaplan A. P. (2002). Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *The New England journal of medicine*, 346(3), 175-179. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011186>
- Lahiri, M., y Lim, A. Y. (2007). Angioedema and systemic lupus erythematosus--a complementary association?. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 36(2), 142-145.
- Longhurst, H. J., Zanichelli, A., Caballero, T., Bouillet, L., Aberer, W., Maurer, M., Fain, O., Fabien, V., Andresen, I. y Grupo de Estudio IOS. (2017). Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and experimental immunology*, 188(1), 148-153. <https://doi.org/10.1111/cei.12910>
- Luo, Y., Fan, X., Jiang, C., Ramos-Rodríguez, A., Wen, Y., Zhang, J., Huang, F., Guan, X. y Xu, J. (2019). Systemic Lupus Erythematosus and Angioedema: A Cross-Sectional Study From the National Inpatient Sample. *Archives of rheumatology*, 34(3), 301-307. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7149>
- Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodzki, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A. J., Cohn, D. M., Csuka, D., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *The World Allergy Organization journal*, 15(3), 100627. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100627>
- Nettis, E., Colanardi, M. C., Loria, M. P. y Vacca, A. (2005). Acquired C1-inhibitor deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *European journal of clinical investigation*, 35(12), 781-784. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01571.x>
- Otani, I. M. y Banerji, A. (2017). Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunology and allergy clinics of North America*, 37(3), 497-511. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.03.002>
- Pólai, Z., Balla, Z., András, N., Köhalmi, K. V., Temesszentandrás, G., Benedek, S., Varga, L. y Farkas, H. (2021). A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Journal of internal medicine*, 289(4), 547-558. <https://doi.org/10.1111/joim.13182>

Sánchez-Borges, M., Asero, R., Ansotegui, I. J., Baiardini, I., Bernstein, J. A., Canonica, G. W., Gower, R., Kahn, D. A., Kaplan, A. P., Katelaris, C., Maurer, M., Park, H. S., Potter, P., Saini, S., Tassinari, P., Tedeschi, A., Ye, Y. M., Zuberbier, T. y Consejo Científico y Clínico WAO. (2012). Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *The World Allergy Organization journal*, 5(11), 125–147.

<https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182758d6c>

Tekin, Z. E., Yener, G. O. y Yüksel, S. (2018). Acquired angioedema in juvenile systemic lupus erythematosus: case-based review. *Rheumatology international*, 38(8), 1577–1584.

<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4088-z>

Toh, S., Reichman, M. E., Houstoun, M., Ross Southworth, M., Ding, X., Hernandez, A. F., Levenson, M., Li, L., McCloskey, C., Shoaibi, A., Wu, E., Zornberg, G. y Hennessy, S. (2012). Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Archives of internal medicine*, 172(20), 1582–1589.

<https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.34>

Vedantam, V., Magacha, H. M., Vedantam, N., Dahya, V. y Abu-Heija, U. (2023). A Case Report of Losartan Induced Angioedema. *Cureus*, 15(3), e36525. <https://doi.org/10.7759/cureus.36525>