



# clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



## CASO CLÍNICO

# Descripción de un caso de angioedema hereditario dependiente de estrógenos



X. Fernández Álvarez\*, T. Galvañ Galvañ, C. Ángel Parra y M.J. García Teruel

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud, Elda, España

Recibido el 13 de marzo de 2022; aceptado el 5 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 30 de mayo de 2022

## PALABRAS CLAVE

Angioedema hereditario;  
Estrógenos;  
Angioedema hereditario tipo III

## Resumen

**Introducción:** El angioedema hereditario es una enfermedad genética rara que carece de tratamiento específico.

**Principales síntomas:** Se caracteriza por la aparición recurrente de episodios de edema que afectan fundamentalmente a piel y mucosa.

**Diagnósticos principales:** Existen tres tipos de angioedema hereditario, habiéndose relacionado el tipo III con situaciones que presentan niveles elevados de estrógenos.

**Intervenciones terapéuticas:** Exponemos el caso de una paciente con angioedema hereditario tipo III, que presenta crisis de angioedema coincidiendo con el periodo periovulatorio y premensual. Ante dicha relación hormonal, se pautó terapia con gestágenos para intentar reducir el número de ovulaciones.

**Resultados:** Tras varios meses en tratamiento con desogestrel la paciente refiere disminución del número y gravedad de las crisis.

**Conclusión:** La terapia con gestágenos parece resultar útil en el control de los episodios de angioedema hereditario tipo III.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Hereditary angioedema;  
Oestrogens;  
Hereditary angioedema type III

## A case description of oestrogen-dependent inherited angioedema

## Abstract

**Introduction:** Hereditary angioedema is a rare genetic disease without any specific treatment.

**Main symptoms:** It is characterized by recurrent episodes of skin and mucous oedema.

**Main diagnoses:** There are three types of angioedema and type III has been related to high-level oestrogen conditions.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fernandezalvarezxana@gmail.com](mailto:fernandezalvarezxana@gmail.com) (X. Fernández Álvarez).

**Therapeutic interventions:** We describe the case of a patient with hereditary angioedema type III, who had an episode of angioedema associated with the periovulatory and premenstrual period.

Due to this hormonal influence, we used gestagen therapy to attempt to reduce the number of ovulations.

**Results:** After several months of treatment with desogestrel, the patient reports a decrease in the number and severity of episodes.

**Conclusion:** Gestagen therapy seems to be useful for controlling episodes of hereditary angioedema type III.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante, caracterizada por episodios agudos recurrentes de edema. La incidencia es de 1:50.000 personas<sup>1,2</sup>. El cuadro clínico se basa en la aparición de una inflamación asimétrica y dolorosa, no pruriginosa y sin urticaria, que afecta principalmente a piel y/o mucosa. Frecuentemente se ven implicadas la región facial, incluyendo labios y lengua, y las extremidades o genitales. Puede producirse inflamación de la mucosa gastrointestinal, manifestando clínica digestiva como dolor abdominal, náuseas o vómitos, o de la mucosa de las vías respiratorias superiores en casos más severos, pudiendo provocar incluso la muerte<sup>1,3</sup>. Las crisis generalmente son autolimitadas, resolviéndose de forma espontánea en 1-3 días<sup>1,3</sup>.

En el AEH se ha estudiado una mutación en el gen que codifica la enzima inhibidor-C1 (INH-C1), una proteína implicada en la inhibición de la vía clásica del complemento, del sistema calicreína-cinina y la fibrinólisis. Esta mutación condiciona un mal funcionamiento de la enzima, bien por reducción en su síntesis (AEH tipo I) o por disfunción (AEH tipo II)<sup>1</sup>. En ausencia de INH-C1 puede desencadenarse una activación anómala del complemento, con una producción excesiva de bradicinina, un potente vasodilatador y el principal mecanismo causante del angioedema<sup>3</sup>.

En el año 2000 Bork, et al.<sup>4</sup> describieron un nuevo tipo de AEH con actividad INH-C1 normal y acuñaron el término de AEH tipo III. Binkey, et al.<sup>5</sup> relacionaron las crisis con situaciones de niveles elevados de estrógenos como la gestación o la anticoncepción oral, así el AEH INH-C1 normal también es conocido como AEH estrógeno-dependiente<sup>1,6</sup>. Sin embargo, se ha observado que la influencia negativa de los estrógenos no es una condición específica del AEH tipo III, sino que también afecta al tipo I y II<sup>6</sup>. Aunque el mecanismo por el cual los estrógenos pueden precipitar episodios de edema no está bien establecido, algunos estudios sugieren que pueden influir en la producción de factores implicados en la degradación y síntesis de bradicinina<sup>7</sup>.

El AEH tipo III es una enfermedad de difícil identificación ya que, a diferencia de los otros tipos, la cuantificación de la actividad inhibidor-C1 no será útil en el diagnóstico

que, a día de hoy, es fundamentalmente clínico y por ello es imprescindible conocer bien las características de esta patología<sup>3,8,9</sup>. Así pues, nuestro objetivo es describir los hallazgos más comunes y el manejo principal de esta entidad. Para ello se describe un caso clínico de AEH tipo III controlado con éxito en nuestro servicio, que puede resultar de interés para nuestra práctica clínica dada la rareza de su presentación.

## Información del paciente

El servicio de alergología remitió a la consulta de ginecología a una mujer de 19 años diagnosticada de AEH tipo III, déficit del factor VII de la coagulación, ansiedad y depresión. Su abuela materna también padecía los mismos trastornos. Como antecedentes ginecológicos refería una menarquia a los 10 años y ciclos menstruales regulares, aunque con hipermenorrea y dismenorrea. Estaba en tratamiento con omalizumab, ácido tranexámico y fluoxetina.

## Hallazgos clínicos

En la exploración ginecológica, clínica y ecográfica no se detectaron alteraciones que justificaran sangrado menstrual abundante o dismenorrea. Acudió en varias ocasiones a urgencias por episodios de edema, sin embargo, no fue valorada por nuestro servicio durante las crisis.

## Línea temporal

A los 12 años comenzó a presentar episodios de edema facial, especialmente en labios y mejillas, además de sensación de cuerpo extraño en faringe. Durante las crisis más graves asoció disnea y opresión faríngea. Frecuentemente los episodios se relacionaban con situaciones de estrés físico o emocional. Aunque la mayoría fueron de carácter leve y autolimitado, requirió hospitalización en tres ocasiones por crisis con dificultad respiratoria. Presentaba incremento en el número y gravedad de las crisis de edema coincidiendo con el periodo periovulatorio y premenstrual, motivo por el cual fue remitida al servicio de ginecología.

## Evaluación diagnóstica

Se realizaron los estudios analíticos correspondientes, observando que los valores del complemento (C3, C4, C1 inhibidor y C1q) y el resto de pruebas (función hepática y tiroidea, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, hemograma, coagulación...) fueron normales. Tan solo resultaron positivas para el kiwi las pruebas cutáneas de alergia, siendo negativas para el resto de alimentos y otros potenciales alérgenos.

Cuando la paciente acudió a nuestra consulta ya contaba con un estudio completo de su enfermedad y no requirió pruebas adicionales por nuestra parte.

## Intervención terapéutica

Tras realizar una revisión bibliográfica exhaustiva y comentar el caso en sesión clínica, se decidió administrar anticoncepción hormonal con solo gestágenos (ASG), con el fin de intentar inhibir o disminuir el número de ovulaciones y reducir así los episodios de edema.

## Seguimiento y resultados

El manejo y seguimiento de esta paciente ha sido de carácter multidisciplinar, implicándose los servicios de alergología, pediatría, ginecología y hematología.

Finalmente, con el objetivo de reducir el número de ovulaciones, se pautó desogestrel 75 µg. La paciente actualmente refiere muy buena tolerancia al tratamiento y ha presentado tan solo dos episodios leves de angioedema no coincidentes con el periodo menstrual o periovulatorio, uno de ellos a las tres semanas del inicio del tratamiento y el otro a los dos meses, relacionándose ambos con crisis de ansiedad.

Tras nueve meses de terapia con ASG no ha presentado nuevas crisis. La dismenorrea e hipermenorrea que la paciente describía han cesado. Presenta ocasionalmente un manchado intermenstrual escaso, propio de los ASG, que no interfiere en su calidad de vida.

## Discusión

El AEH INH-C1 normal afecta predominantemente a mujeres y la clínica es similar a la del tipo I y II, aunque predominando el edema facial y orofaríngeo. Generalmente, la edad de inicio de la clínica es más tardía en el AEH tipo III, experimentando el 90% sus primeros síntomas entorno a la segunda década. Sin embargo, las personas con déficit de C1 suelen comenzar antes de los 10 años, manifestándose frecuentemente como episodios de dolor abdominal recurrente<sup>10</sup>. En nuestro caso la paciente había permanecido asintomática hasta los 12-13 años.

Durante la gestación, la evolución de la enfermedad puede ser variable, probablemente debido a la gran influencia hormonal característica de este periodo. Según algunos estudios es frecuente observar mejoría durante los dos últimos trimestres. Sin embargo, el primer trimestre y el posparto parecen ser situaciones agravantes de la enfermedad<sup>7,11</sup>.

Se ha identificado un subgrupo de pacientes con AEH INH-C1 normal y mutaciones en el gen que codifica el factor XII de la coagulación, que también regula la producción de bradicinina<sup>8,12,13</sup>. En nuestro caso, tanto la paciente como su abuela, presentaban déficit del factor VII. Estos datos podrían sugerir una posible asociación del AEH con mutaciones en genes que codifiquen otros factores de la coagulación.

Los síntomas del AEH tipo III son refractarios al tratamiento agudo o preventivo con antihistamínicos, corticoides o adrenalina<sup>3,8,10</sup>. Por lo tanto, será fundamental evitar factores desencadenantes como la administración exógena de estrógenos o el estrés<sup>1</sup>. De hecho, son varios los estudios que describen mejoría clínica tras la sustitución de anticoncepción hormonal combinada por ASG, especialmente con desogestrel<sup>7,11,12</sup>. En nuestro caso, tras iniciar desogestrel se observó reducción en el número y gravedad de episodios de angioedema.

Hasta la fecha, los tratamientos que han demostrado ser efectivos en el manejo general del AEH tratan de sustituir (inhibidor C1, plasma fresco), ahorrar (antifibrinolíticos) o aumentar la síntesis del inhibidor C1 (andrógenos). El inhibidor C1 o el plasma fresco pueden resultar útiles en el tratamiento agudo. Varios autores coinciden en que los síntomas agudos responden a fármacos dirigidos a reducir la producción o los efectos biológicos de la bradicinina. El icatibant es un antagonista competitivo selectivo del receptor B2 de la bradicinina, cuyo bloqueo reducirá los síntomas inflamatorios provocados por la liberación del mediador. Cabe destacar que uno de los principales responsables de su degradación es la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Por lo tanto, los inhibidores de la ECA (IECA) estarán contraindicados en pacientes con AEH ya que incrementarían sus síntomas. Otros fármacos que han demostrado disminuir la frecuencia de los episodios son los andrógenos atenuados (danazol), que incrementan la síntesis hepática del inhibidor C1, y los antifibrinolíticos (ácido tranexámico), que inhiben la activación de plasmina, función similar a la del inhibidor-C1. Ambos reducirán el consumo natural del inhibidor-C1, implicado en la patogénesis del AEH, principalmente el tipo I y II. A pesar de todo, ninguna de estas terapias está exenta de eventos adversos<sup>6,9,12,14,15,16</sup>, y por ello, como se ha comentado, el tratamiento más adecuado será el preventivo, evitando la exposición a posibles factores desencadenantes (estrés, infecciones, fluctuaciones hormonales, etc.).

En definitiva, el AEH es una entidad compleja que requiere manejo multidisciplinar. El tratamiento con gestágenos no solo se emplea con fines contraceptivos, sino que también ha demostrado ser útil en la disminución de las fluctuaciones estrogénicas y, por lo tanto, en el control de crisis de angioedema. Actualmente, la literatura acerca del AEH estrógeno-dependiente aún es escasa y, probablemente, se requieran nuevos estudios que establezcan una asociación más firme entre la influencia hormonal y el manejo de la enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Los autores declaran no tener financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Miranda AR, Ue AP, Sabbag DV, Furlani Wde J, Souza PK, Rotta O. Hereditary angioedema type III (estrogen-dependent) report of three cases and literature review. *An Bras Dermatol*. 2013;88:578–84, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131818>.
2. Velasco-Medina AA, Cortés-Morales G, Barreto-Sosa A, Velázquez-Sámano G. Fisiopatología y avances en el tratamiento del Angioedema Hereditario. *Rev Alergia Mex*. 2011;58:112–9.
3. Vives Toledo R, Sorlí Guerola JV, Sierra Santos L, García Ribes M. Angioedema hereditario. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2015;. 2015;8:62–5.
4. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213–7.
5. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen- dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:546–50.
6. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor Allergy. *Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6–15.
7. Geng B, Riedl MA. HAE Update: Special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:13–8.
8. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:333–47.
9. Marcos Bravo, C. Nuevos aspectos del angioedema por bradicinina. Reuniones anuales: Ponencias de la edición de 2010. Hospital Universitario de Vigo.
10. Riedl MA. Hereditary angioedema with normal C1-INH (HAE type III). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):427–432.
11. Mowat AE, Kimble R. Hereditary Angioedema with an Estrogen Trigger in a 12-Year-Old. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:131–2.
12. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1- INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72:320–4.
13. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:129–34.
14. Calvo Gómez-Rodulfo A, García López JE, Herrero Morín JD, Rodríguez García G, González Guerra F. Angioedema hereditario en pediatría. *Bol Pediatr*. 2009;49:16–23.
15. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379–94.
16. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1497–503, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.012>.