



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR EN VALLADOLID: PERFIL CLÍNICO Y ESTUDIO GENÉTICO



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Curso 2021/2022

Autora: Patricia García Robledo

Tutelado por: Alicia Armentia Medina, José María Vega Gutiérrez

Servicio: Unidad de Alergología

Valladolid, Junio de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Angioedema mediado por bradicinina hereditario.....	4
2.2 Angioedema mediado por bradicinina adquirido.....	5
2.3 AEH por déficit del C1-INH.....	5
3. ANTECEDENTES. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. HIPÓTESIS.....	8
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5.1 Diseño del estudio.....	9
5.2 Participantes.....	9
5.3 Variables.....	10
5.4 Tamaño muestral y método estadístico.....	10
5.5 Estudio genético.....	11
5.6 Revisión bibliográfica.....	11
5.7 Aspectos éticos.....	11
6. RESULTADOS.....	11
6.1 Aspectos demográficos, historia familiar y tipo de angioedema hereditario.....	11
6.2 Retraso en el diagnóstico.....	13
6.3 Aspectos clínicos.....	14
6.4 Datos analíticos.....	16
6.5 Estudio genético.....	16
6.6 Tratamiento profiláctico.....	18
6.7 Limitaciones del estudio.....	18
7. DISCUSIÓN.....	18
7.1 Retraso diagnóstico.....	19
7.2 Prevalencia, casos esporádicos y variantes de AEH-C1INH.....	19
7.3 Características clínicas.....	20
7.4 Factores precipitantes.....	21
7.5 Caracterización genética.....	21
8. CONCLUSIONES.....	22
9. REFERENCIAS.....	22
ANEXOS: I índice de abreviaturas.....	25
II hoja de recogida de datos.....	27
POSTER	

1. RESUMEN

Introducción: El AEH-C1-INH es una rara enfermedad genética de la que no existen estudios en Valladolid que incluyan sus características clínicas y epidemiológicas y las mutaciones que presentan. Tampoco se conoce su prevalencia. Por ello, hemos considerado interesante realizar un análisis detallado de estos pacientes planteando como hipótesis posibles peculiaridades locales. Como aplicación práctica, profundizar en el conocimiento del AEH-C1-INH en nuestro ámbito, y divulgar este conocimiento, favorecería evitar retrasos diagnósticos.

Objetivos: Identificar y caracterizar los pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid y documentar sus mutaciones patogénicas en el gen SERPING1. Ver la distribución de las variantes y establecer la prevalencia mínima del AEH-C1-INH en Valladolid.

Material y métodos: estudio observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo de pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH en la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega, y en seguimiento durante el periodo de inclusión de octubre a diciembre de 2021.

Resultados: 26 pacientes han sido diagnosticados de AEH-C1-INH en la Unidad de Alergología del HURH, de los que 22 estaban vivos en el periodo de inclusión. Todos presentaban la variante I. La edad de inicio de la clínica fue $23 \pm 12,79$ años, y el retraso diagnóstico de $5,59 \pm 8,73$ años. Sus características clínicas coinciden con lo reflejado en la literatura. No hubo mortalidad a causa del AEH-C1-INH. Se estableció una prevalencia mínima de 4,23 por 100.000 habitantes. Se constataron 5 mutaciones diferentes distribuidas a lo largo del gen SERPING1.

Conclusiones: La presentación clínica y los desencadenantes de los ataques en los pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid son similares a lo descrito en la literatura. La prevalencia mínima es superior a la media nacional, y con un predominio total de la variante I, a diferencia de otras regiones. El retraso diagnóstico es menor al de la media nacional, pero sigue siendo un retraso inaceptable, por lo que es necesario difundir el conocimiento de la enfermedad. El análisis genético ayudó a identificar la base molecular del AEH-C1-INH. Destaca la heterogeneidad de las mutaciones, identificándose una nueva mutación.

Palabras clave: angioedema hereditario, déficit de C1 inhibidor, bradiquinina, gen SERPING1, Valladolid.

2. INTRODUCCIÓN

El angioedema (AE) consiste en un edema transitorio, localizado en el tejido subcutáneo o submucoso profundo, debido a un incremento temporal de la permeabilidad vascular causado por la liberación de mediadores vasoactivos (1). Dependiendo de estos se diferencian varios tipos de AE, lo que tiene implicaciones en el tratamiento:

AE mediado por histamina: causado por mediadores de los mastocitos y basófilos, principalmente la histamina. Es el más frecuente y habitualmente se acompaña de urticaria y picor. Suele ser de inicio rápido y durar menos de 48 h-72 h.

AE mediado por bradicinina: por mediadores secundarios a la activación del sistema de contacto, sobre todo la bradicinina. No está asociado a picor ni urticaria, se instaura de forma más lenta y dura más de 48 h. Aunque se han englobado con el nombre de AE mediado por bradicinina, sus causas varían en función de cada tipo (tabla 1). Puede ser hereditario (AEH) y adquirido (AEA), y el máximo exponente es el AEH por déficit del C1-INH (AEH-C1-INH) -inhibidor de la fracción C1 del complemento-.

AE desconocido: casos en los que no se ha demostrado ninguno de estos mediadores.

2.1 Angioedema mediado por bradicinina hereditario

Es una enfermedad rara por mutaciones en diferentes genes, que se caracteriza clínicamente por episodios recurrentes de angioedema. Existen dos grupos:

- **AEH por déficit del C1-INH**, descrito por primera vez por Donaldson y Evans en 1963 (2), se debe a mutaciones en el gen del C1-INH (SERPING1), situado en el cromosoma 11. La transmisión es por herencia autosómica dominante. Hay dos variantes:

- *Tipo I:* causada por niveles bajos del C1-INH (déficit cuantitativo). Las mutaciones son muy heterogéneas a lo largo de todo el gen, codificando proteínas que no se secretan adecuadamente. Representa el 85% de los casos.
- *Tipo II:* con niveles normales y una deficiencia funcional (cualitativa). Las mutaciones afectan al centro activo o a la región bisagra, que codifica una proteína incapaz de inhibir a sus proteasas diana. Supone el 15 % de los casos.

- **AEH con C1-INH normal (AEH-nC1-INH):** el sistema del complemento es normal y no hay alteraciones del gen C1INH. Lo producen varias mutaciones:

- En el gen F12, que codifica el FXII de la coagulación.
- En el gen PLG, que codifica el plasminógeno (AEH-PLG).
- En el gen ANGPT1, que codifica la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1).
- En el gen KNG1, que codifica el cininógeno (AEH-KNG1).

El **AEH de origen desconocido** (AEH-D) son casos en los que no se ha encontrado ninguna mutación. Con el avance de la medicina genética se van descubriendo nuevas

mutaciones que lo explican. Así, recientemente se han descrito dos familias con AEH relacionado con alteraciones en el gen de la mioferlina y del heparán sulfato (3).

2.2 Angioedema mediado por bradicinina adquirido

No está asociado a mutaciones y puede deberse a déficit del C1-INH (AEA-C1-INH) debido a un catabolismo rápido por la formación de autoanticuerpos frente a C1-INH en procesos inmunológicos y linfoproliferativos. Otras veces se asocia a fármacos que inhiben el metabolismo de la bradicinina, como los antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -ECA- (AEA-IECA) o los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) (gliptinas para el manejo de la diabetes mellitus).

Tabla 1. Clasificación del angioedema mediado por bradiquinina.

1. Por déficit/defecto de C1-INH	
Hereditario	AEH tipo I
	AEH tipo II
Adquirido	AEA-C1-INH
2. Con C1-INH normal	
Hereditario	AEH-FXII
	AEH-PLG
	AEH-ANGPT1
	AEH-KNG1
Adquirido	AEA-IECAs, AEA-IDPPIV

2.3 AEH por déficit del C1-INH

Se estima una prevalencia muy baja, sin diferencias según sexo o raza. En España existe un registro donde la prevalencia mínima es de 1,09 por 100.000 habitantes (4).

Clínica

Se caracteriza por episodios recurrentes de AE periférico (extremidades, genitales, cara...), digestivo, vía aérea superior y raramente otras localizaciones. Es muy variable en su expresión, incluso entre miembros de una misma familia con igual mutación. Se puede confundir con otras enfermedades más comunes, alérgicas o gastrointestinales, lo que genera retrasos en el diagnóstico y tratamientos ineficaces.

Los síntomas generalmente comienzan en la primera década de la vida, con empeoramiento a partir de la pubertad (5). La localización en la vía aérea superior es la más grave por la posibilidad de hipoxia y muerte. Se ha descrito un 30 % de mortalidad por esta causa en pacientes no diagnosticados (6). Con frecuencia los ataques son combinados. En contraposición, en el registro español (4) un 13,7% eran asintomáticos.

La presencia de pródromos es frecuente, sobre todo un eritema marginado. También astenia, cambios de humor, cefalea, dolor muscular o articular y parestesias (7).

Factores que precipitan un ataque de AEH por déficit del C1-INH

Los más frecuentes son traumatismos, hormonales como la toma de estrógenos o la menstruación, fármacos (inhibidores de la ECA o gliptinas), estrés, infecciones. Los factores hormonales son probablemente la causa de que sea más grave en mujeres.

¿Cómo se diagnostica?

Con la sospecha clínica y los antecedentes familiares, y posteriormente, los datos de laboratorio. Hay que tener en cuenta que un 25% de los casos pueden ser mutaciones de *novo* (8). La confirmación se realiza con el estudio genético, aunque no es requerido de forma usual (salvo casos difíciles, esporádicos o complementar el estudio familiar). Se analizan el C4, C1q y C1-INH en suero, y la actividad del C1-INH en plasma. Si los niveles son normales pero la sospecha es alta hay que solicitarlos durante un ataque. Se requieren dos determinaciones bajas de C4 y C1-INH cuantitativo y/o funcional ($\leq 50\%$ del normal) con separación de 1-3 meses (8, 9). El C1q es normal, a diferencia del AEA secundario a procesos inmunológicos y linfoproliferativos donde disminuye.

El gen SERPING1

El AEH-C1-INH es debido a mutaciones en uno de los dos alelos del gen SERPING1 que incluye 8 exones y 7 intrones. Las anomalías estructurales de este gen son muy heterogéneas: grandes y pequeñas deleciones, sustituciones que producen cambio de un aminoácido, mutaciones que introducen un codón Stop de terminación prematuro y alteran el marco de lectura, defectos de *splicing* (empalme) del ARN, duplicaciones...

Los 7 intrones tienen alta densidad de secuencias repetitivas Alu. Por su abundancia y su tendencia a agruparse en tándem, son sitios comunes de recombinación, por lo que en este gen son relativamente frecuentes los eventos de recombinación homóloga desigual durante la meiosis que delecionan uno o varios exones del ADN (10).

Las mutaciones del SERPING1 recogidas desde el año 2007 en la Human Gene Mutation Database (HGMD) eran 519 en la fecha del estudio (www.hgmd.cf.ac.uk) (9).

Fisiopatología

Las mutaciones en el SERPING1 resultan en niveles reducidos de C1-INH o en un C1-INH disfuncional, e inestabilidad de sistema de contacto que facilita la liberación transitoria de bradicinina, produciéndose un aumento de la permeabilidad vascular.

El C1-INH es una glicoproteína de la superfamilia de las serpinas, sintetizada en los hepatocitos y tiene una función inhibitoria de varias proteasas en 4 sistemas: el sistema del complemento, de la coagulación, de la fibrinólisis y el sistema de contacto (9, 5). El principal mecanismo del AEH-C1-INH es la falta de inhibición del sistema de contacto, y no la falta de inhibición del complemento como inicialmente se había pensado (11).

El sistema de contacto es una cascada de proteasas iniciada por el factor XII (FXII), que activa la vía intrínseca de la coagulación y el sistema calicreína-cininas. Se compone por 3 proteínas plasmáticas: el FXII de coagulación, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular (HK). A nivel del sistema de contacto el C1-INH inhibe a la calicreína plasmática (Kp), al FXIIa, FXII_f y HK por lo que en situaciones que no haya suficiente cantidad o sea disfuncional, la cascada estará activada de forma exagerada.

Papel de la calicreína: es el mediador clave del sistema de contacto, su falta de inhibición activa este sistema generándose bradicinina por escisión del HK. Cuando se produce daño tisular, el FXII se activa (FXIIa) sobre la superficie celular y convierte la precalicreína en Kp, que a su vez corta el HK, liberando bradicinina. La Kp puede escindir al FXIIa, liberando el FXII_f que activa la vía clásica del complemento.

Papel de la bradicinina: la bradicinina es un péptido vasoactivo y proinflamatorio que cuando se une al receptor 2 de bradicinina (BR2) produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, produciendo edema localizado (12). Este receptor se expresa de forma constitutiva en las células, incluyendo las células endoteliales (figura 1).

Las enzimas que degradan la bradicinina son la ECA (70%), la aminopeptidasa plasmática, la endopeptidasa neutra (o neprilisina) y la dipeptidil peptidasa IV.

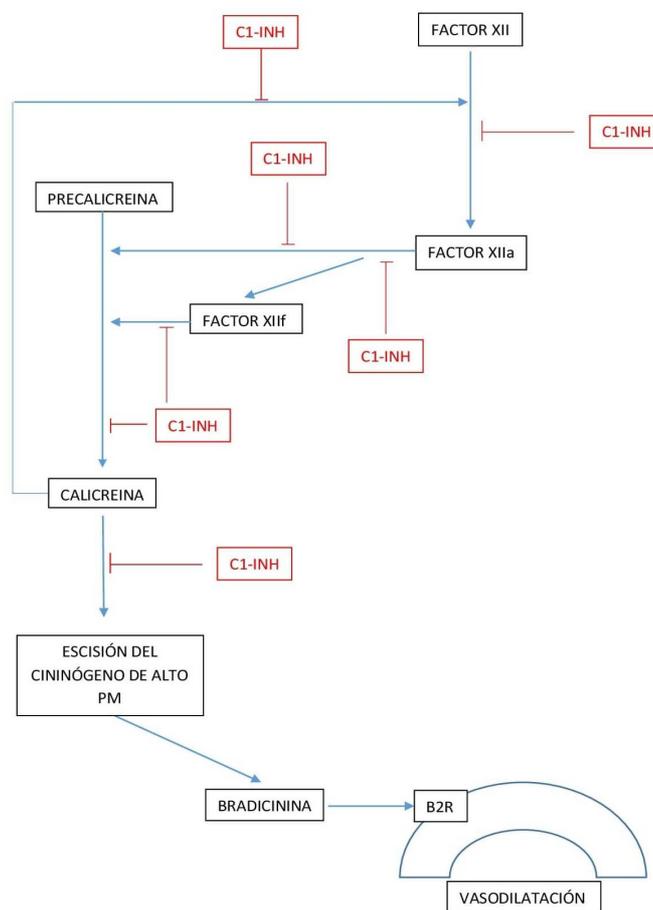


Figura 1: Acción inhibitoria del C1-INH en el sistema de contacto.

Tratamiento del AEH-C1-INH

El AEH-C1-INH tiene un tratamiento específico, ajustado a cada momento de la vida del paciente. Actualmente, se dirige a controlar los ataques de AE y a prevenir su aparición.

Tratamiento del ataque agudo:

Todos los pacientes deben disponer de fármacos para revertir un ataque agudo. En España se dispone de 3 fármacos: el C1-INH derivado de plasma humano iv (Berinert®, Cinryze®), el C1-INH recombinante iv (Ruconest®) y el icatibant subc (Firazyr®) que bloquea el B2R. La ecalantida, inhibidor de la Kp, no ha sido aún aprobado por la EMA. En la última guía clínica internacional de la WAO/EAACI (1) se recomienda tratar cualquier ataque de AE tan pronto como sea posible. Si a pesar de esto la calidad de vida está comprometida deber considerarse la profilaxis a largo plazo.

Profilaxis a largo plazo:

Debe ser individualizada en función de la actividad de la enfermedad, acceso a los recursos médicos, eficacia del tratamiento a demanda (1). Se emplean para ello el C1-INH derivado de plasma humano iv y subc, los andrógenos atenuados (estanozolol, danazol) con acción anabólica sobre el C1-INH, el ácido tranexámico con actividad antiplasmina-plaminógeno y el lanadelumab, anticuerpo monoclonal recombinante (IgG1/cadena ligera κ) totalmente humanizado que inhibe la Kp activa.

Profilaxis a corto plazo:

Consiste en reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad asociada a episodios de AE durante un periodo de tiempo en el que pudiera haber un riesgo aumentado de tener un ataque, o como tratamiento preventivo para proteger al paciente de la probabilidad de tener un ataque durante un periodo ventana después de estar expuesto a un estímulo precipitante de AE (1). Ej. procedimientos médicos o quirúrgicos, eventos estresantes (exámenes, divorcios...). El tratamiento de elección es el C1-INH iv derivado de plasma.

3. ANTECEDENTES. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. HIPÓTESIS

En Valladolid no existe ningún estudio sobre pacientes con AEH-C1-INH que incluya sus características clínicas y epidemiológicas, los factores desencadenantes de los brotes, la demora en el diagnóstico, las variantes predominantes y las mutaciones genéticas que presentan. Tampoco está estimada su prevalencia en nuestra población. Por ello, hemos considerado interesante realizar un análisis detallado de estos pacientes.

Como aplicación práctica del estudio, al profundizar en el conocimiento del AEH-C1-INH en nuestro ámbito, y divulgar este conocimiento, se favorecería evitar retrasos diagnósticos o diagnósticos incorrectos, y el empleo de los tratamientos específicos.

Hipótesis

El hecho de que el AEH-C1-INH sea una enfermedad rara, autosómica dominante, de baja prevalencia y gran heterogeneidad sugiere la posibilidad de peculiaridades locales en la expresividad clínica y tipo de mutaciones del gen SERPING1 y en la prevalencia.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales:

- Identificar y caracterizar los pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid. Se trata de analizar sus características clínicas, epidemiológicas y los desencadenantes de los ataques de AE de forma específica en la población de Valladolid y con ello mejorar el conocimiento de la enfermedad en nuestra área para evitar retrasos en el diagnóstico.
- Documentar las mutaciones patogénicas en la serie de pacientes de Valladolid.

Objetivos secundarios:

- Establecer la prevalencia mínima del AEH-C1-INH en Valladolid.
- Conocer la distribución de las variantes del AEH-C1-INH (tipo I y II).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo. Como fuente de información, para la recolección de pacientes se empleó la base de datos de pacientes diagnosticados de AEH de la Unidad de Alergología del HURH, centro de referencia para una población de medio millón de habitantes. Los datos de los pacientes se obtuvieron, con la presencia de los tutores, de las historias clínicas médicas a través de los programas informáticos del HURH (SICLINICA, JIMENA). Cabe resaltar que en España los alergólogos son los primeros médicos en diagnosticar el AEH-C1-INH, pues los pacientes con AE son remitidos comúnmente al alergólogo, siendo la Unidad de Alergología del HURH la única de la medicina pública en Valladolid. Para determinar la prevalencia y detectar el mayor número de pacientes se contactó de forma personal, telefónica o e-mail con servicios especializados en el manejo de estos pacientes del otro hospital público de Valladolid, el Hospital Clínico Universitario (HCU), como Urgencias, Dermatología, Farmacia y Medicina Interna.

5.2 Participantes del estudio

Criterios de inclusión: se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de AEH-C1-INH, de acuerdo al documento de consenso del Hereditary Angioedema International Working Group (9), en la Unidad de Alergología del HURH desde su creación en 1980 hasta diciembre de 2021. Dada la base hereditaria de la enfermedad, los pacientes se agruparon por familias y se trazó su árbol genealógico.

Se excluyeron los pacientes con otras formas de AE.

El periodo de inclusión y recogida de datos fue entre octubre y diciembre de 2021.

5.3 Variables del estudio

Las variables más importantes recogidas en el estudio se indican en el anexo II (hoja de recogida de datos) y se resumen en la tabla 2. Estaban orientadas a analizar las características clínicas y demográficas básicas, el retraso en el diagnóstico, los factores desencadenantes, las alteraciones genéticas, la variante de AEH-C1-INH y datos clínicos relevantes adicionales. Para el análisis se tuvieron en cuenta los pacientes vivos en el periodo de inclusión y sólo se procesaron los datos completos y confirmados, y para facilitarlos se elaboraron tablas y hojas de cálculo utilizando Microsoft Excel®.

Tabla 2. Variables incluidas en la hoja de recogida de datos.

Edad
Sexo
Edad en el comienzo de la clínica
Edad en el momento del diagnóstico
Historia familiar
Síntomas clínicos: vías respiratorias altas, edema periférico, edema facial, abdominales, genitourinarios, otros.
Desencadenantes de los ataques de AE: traumatismos, estrés, fármacos (estrógenos, IECA, gliptinas), menstruación, infecciones, fatiga, ninguno.
Tratamiento de urgencia en el último año por ataque de AE
Datos analíticos: C4, C1INH, actividad de C1INH
Variante de AEH-C1-INH
Estudio genético
Otros datos de interés de la historia clínica

5.4 Tamaño muestral y método estadístico

El número de pacientes no estaba predefinido, se estudiaron el total de ellos vivos y diagnosticados con esta patología en la Unidad de Alergología del HURH. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos epidemiológicos y clínicos. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (SD) y las cualitativas en números absolutos y porcentajes cuando eran apropiados. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se usó la prueba de la t de Student. El análisis estadístico se realizó exportando los datos al programa estadístico GraphPad Prism 9. Para el cálculo de la prevalencia consultamos los últimos datos demográficos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (enero 2021) (www.ine.es).

5.5 Estudio genético

El estudio genético del gen SERPING1, en el primer paciente diagnosticado de una familia y otros miembros en algunos casos, se había realizado en su mayoría en el Servicio de Inmunología del Hospital La Paz de Madrid (la descripción de la técnica se encuentra en la Tesis Doctoral de López Lera (13)). En dos familias se hizo en el Instituto de Medicina Genómica SL de Valencia, a través del Laboratorio de Genética Molecular del HURH. Para ello se envió sangre EDTA fresca de los pacientes. Se investigó si las mutaciones habían sido descritas previamente a la fecha del estudio (Human Gene Mutation Database y publicaciones con el espectro de mutaciones).

5.6 Revisión bibliográfica

Previo a la fase de recolección de pacientes se realizó una búsqueda bibliográfica sobre información relevante referente al AEH-C1-INH (PubMed, Cochrane Library), combinando las palabras clave: hereditary angioedema, C1 inhibitor deficiency, bradykinin, SERPING1 gene. Se añadieron otras fuentes de interés como las referencias de los artículos revisados. Respecto al periodo de búsqueda, se han tenido en cuenta todos los artículos sin restricción de fecha. La búsqueda finalizó el 1/10/2021.

5.7 Aspectos éticos

Los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código a fin de salvaguardar la identidad de las personas que eran fuente de los datos. Estos datos fueron tratados con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El protocolo del estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Valladolid Oeste. Dado el carácter retrospectivo del estudio y la dificultad para obtener consentimiento informado de todos los participantes se solicitó la exención del mismo.

6. RESULTADOS

6.1 Aspectos demográficos, historia familiar y tipo de angioedema hereditario

Un total de 26 pacientes han sido diagnosticados de AEH-C1-INH en la Unidad de Alergología del HURH desde su creación en 1980 hasta diciembre de 2021, de los cuales 4 habían fallecido previamente al periodo de inclusión, por lo que se excluyeron del estudio. Procedían de 8 familias diferentes; la reconstrucción del árbol genealógico de estas se expone en la figura 2 (salvo los casos aislados).

En algunas familias se identificaron pacientes con clínica de AE que no residían en Valladolid, y que por tanto, no fueron incluidos.

El mayor número pertenecía a la familia 1 con siete pacientes. No se obtuvieron nuevos pacientes tras el contacto con los servicios consultados del HCU.

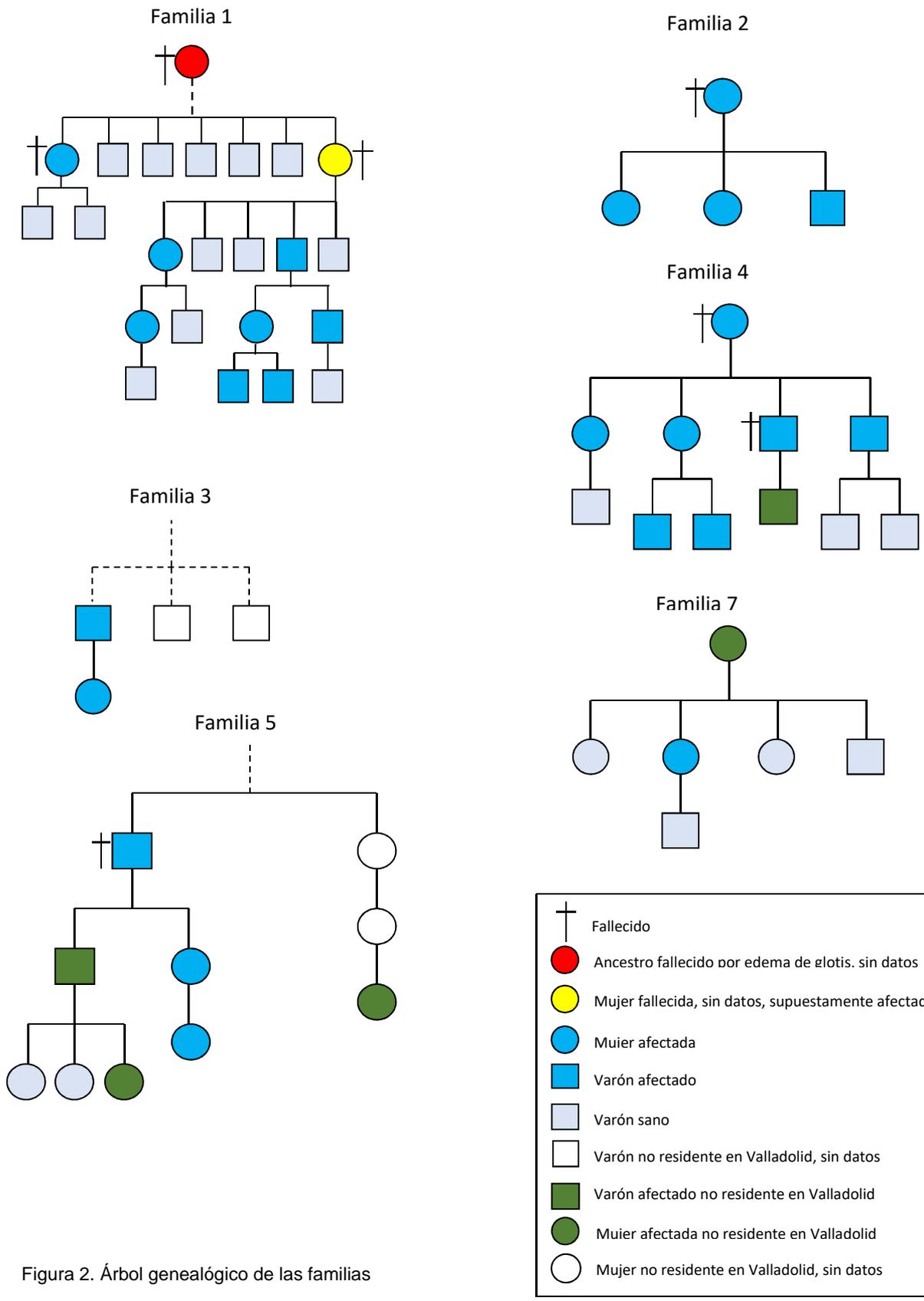


Figura 2. Árbol genealógico de las familias

De los 22 pacientes vivos 13 eran mujeres (59 %). El promedio de edad en el momento del estudio era de 47,3 años (rango 17-77). 13/22 (59%) fueron diagnosticados con el estudio familiar tras los primeros casos (pacientes índice) y en 7 de ellos (31,8%) se hizo antes del comienzo de la clínica. De estos, sólo un paciente de 17 años aún seguía asintomático a fecha del estudio (excluido para el estudio de las variables clínicas).

El total de pacientes supone una prevalencia mínima del AEH-C1-INH en Valladolid de 1:23.607 o 4,23 por 100.000 habitantes (población de Valladolid 519.361 habitantes).

El término “pacientes con historia familiar” se definió como más de un miembro de la familia afectado (familiares horizontales o verticales, vivos o muertos), mientras que el término “pacientes sin historia familiar” como único caso en la familia con AEH-C1-INH. De esta manera, había dos pacientes sin historia familiar de AE (25% de las familias) que son considerados como casos esporádicos y mutaciones *de novo*.

En relación a la variante, todos los pacientes eran tipo I, no había ninguno tipo II.

6.2 Retraso en el diagnóstico

La media de edad en el comienzo de los síntomas fue de 23 ±12,79 años (rango 4-61 años). En la mayoría de los casos las manifestaciones fueron tempranas: 11/21 (52,3%) entre 0-20 años (3 pacientes entre 0-10, 14,2%, y 8 entre 11-20, 38%), 6 comenzaron en la 3ª década de la vida (28,5%), 2 en la 4ª, 1 en la 5ª, y el más tardío a los 61 años. Ninguno tuvo síntomas antes de los 4 años.

La media de edad en el diagnóstico fue 25,27 ±15,49 años (rango 1-53), con una proporción de pacientes mayor en la 3ª década (33,3%) (figura 3).

El retraso diagnóstico fue muy variable, desde menos de un año en 3 pacientes a 37 años, con una media de 5,59 ±8,73 años.

Al comparar el retraso diagnóstico entre los pacientes sin historia familiar más los pacientes índice en los que sí la tenían (media 12 ±11,47 años) y los pacientes en que el AEH-C1-INH había sido ya detectado en algún miembro de su familia (media 5,44 ±9,77) no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,1320$).

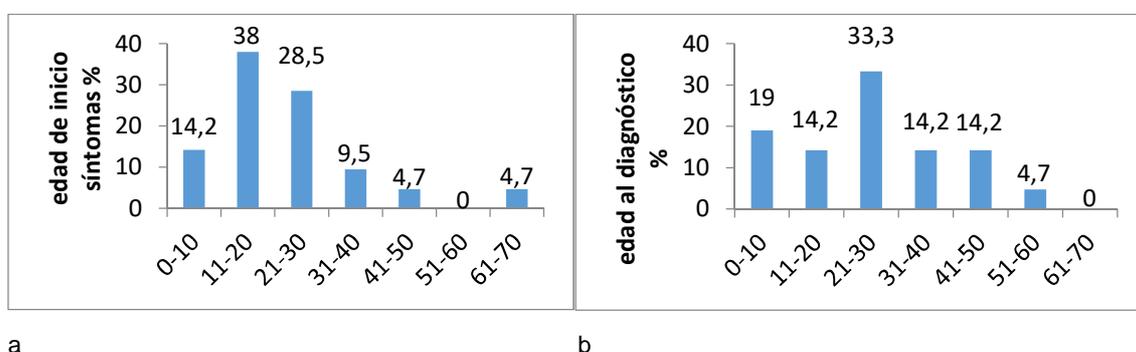


Figura 3: Porcentaje de pacientes por grupos de edad en el momento de iniciar los síntomas (a) y en diagnóstico de AEH-C1-INH (b).

En la siguiente tabla se resumen los principales datos epidemiológicos (tabla 3):

Nº total de pacientes con AEH-C1-INH (dic-2021)	22
Mujeres	13 (59%)
Hombres	9 (41%)
Edad media	47,3 ±18,18 años (rango 17-77)
AEH-C1-INH tipo 1	22 (100%)
AEH-C1-INH tipo 2	0
Nº de familias no relacionadas	8
Prevalencia mínima en Valladolid	4,23:100.000 habitantes
Pacientes con historia familiar	20 (75% de las familias)
Pacientes sin historia familiar	2 (25% de las familias)
Nº familias con muertes conocidas por AEH	1
Media de edad en el inicio de la clínica	23 ±12,79 años (rango 4-61)
Media de edad en el diagnóstico	25,27 ±15,49 años
Media de retraso diagnóstico	5,59 ±8,73 años (rango 3-37)
Pacientes diagnosticados antes del inicio de la clínica	7 (31,8%)
Media de retraso diagnóstico en pacientes sin historia familiar y pacientes casos índice	12 ±11,47 años
Media de retraso diagnóstico en familiares de diagnosticados de AEH-C1-INH	5,44 ±9,77 años
Pacientes con ataques agudos de AE en el último año	12/21 (57%)
Pacientes con tratamiento profiláctico a largo plazo	12/21 (57%)

6.3 Aspectos clínicos

En la localización histórica de los episodios, el 95% (20/21) presentaron edemas periféricos (extremidades superiores y/o inferiores) (figura 4) y en igual porcentaje síntomas abdominales, un 66,6 % edemas faciales (figura 5), 52,3 % de la vía aérea superior (11/21) y un 9,5% molestias urinarias (2/21) (figura 6).

En cuanto a la recurrencia de la clínica, en 11/21 pacientes predominaban los edemas periféricos, en 7/21 los síntomas abdominales, y en 2/21 el edema facial.

Todos los pacientes tuvieron síntomas de órganos internos. La clínica digestiva era variada en gravedad, desde ligera molestia hasta dolor agudo. 5 pacientes ingresaron por urgencias por abdomen agudo, y dos de ellos fueron apendicectomizados por sospecha de apendicitis aguda, siendo la biopsia normal. En 3 se observó líquido peritoneal, y uno fue diagnosticado de colitis inflamatoria pendiente de filiar.

De los 11 pacientes con afectación de la vía aérea superior, en tres (14,2%) estuvo documentado el edema de glotis, y uno de ellos requirió ingreso en UCI e intubación en un ataque desencadenado por ACO. No se documentaron fallecidos por AEH-C1-INH, aunque en la familia 1 existía la referencia de un ancestro fallecido por edema de glotis.



Figura 4. Angioedema de mano y pie en una de las pacientes de la familia 1 (foto cedida por la Dra. Pilar Sánchez Palla).



Figura 5. Angioedema del labio inferior en la paciente de la familia 8 (foto cedida por el Dr. José Carlos García Ortiz).

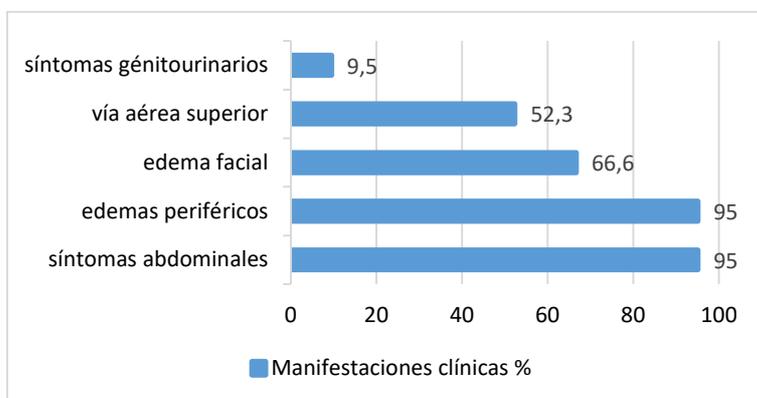


Figura 6: Manifestaciones clínicas de los pacientes con AEH-C1-INH

Las molestias genitourinarias eran leves e inespecíficas como disuria o dolorimiento. En la mayoría de las historias clínicas no había referencia sobre síntomas prodrómicos como eritema cutáneo serpiginoso, cefalea, picor, parestesias, ansiedad o astenia.

Agentes desencadenantes

Todos los pacientes tenían síntomas espontáneos, sin desencadenantes claros, pero un 90,4% (19/21) expusieron la influencia de factores precipitantes en algunos de los ataques. Sobre todo eran traumatismos en 14/21 (66,6 %), el estrés en 13/21 (61,9%), infecciones en 8/21 (38%), la menstruación mujeres en edad fértil en 8/12 (61,5%), y en

3 mujeres la toma de ACO. Dentro de estos desencadenantes el estrés fue el agente precipitante más común según los pacientes en 10/21 (47,6%), los traumatismos en 7/21 (33,3%) y la menstruación en 2/12 (16,6%) mujeres en edad reproductiva (tabla 4).

Tabla 4: Factores desencadenantes de los ataques de AE

Factores desencadenantes	Número de pacientes
Traumatismos	14/21 (66%)
Estrés	13/21 (61,9%)
Infecciones	8/21 (38%)
Menstruación	8/12 (61,5% de mujeres en edad reproductiva)
Anticonceptivos estrógenos	3
Ninguno	2/21 (9,5 %)

Ataques agudos en el último año

Durante el último año, un 57% (12/21) de los pacientes tuvieron al menos un ataque agudo de angioedema que requirió tratamiento de urgencia con Berinert iv o Firazyr, a pesar de que la mayoría de estos pacientes realizaban tratamiento profiláctico (10/12). De los 9 pacientes que no tuvieron ataques de urgencia sólo 3 realizaban tratamiento profiláctico (estanozolol, danazol, ácido tranexámico) pues su enfermedad era más leve.

6.4 Datos analíticos

No se realizaron determinaciones promedio de las concentraciones del C1INH ni C4 ya que los laboratorios utilizaron metodologías distintas a lo largo de los años.

6.5 Estudio genético

Se realizó en 7 familias, de las que en 5 se identificó una mutación en el gen SERPING1, en otros 2 casos no se encontró. Las mutaciones se distribuyeron a lo largo de todo el gen (figura 7). En los familiares no afectados estudiados estas mutaciones estaban ausentes, demostrando que eran responsables de la enfermedad.

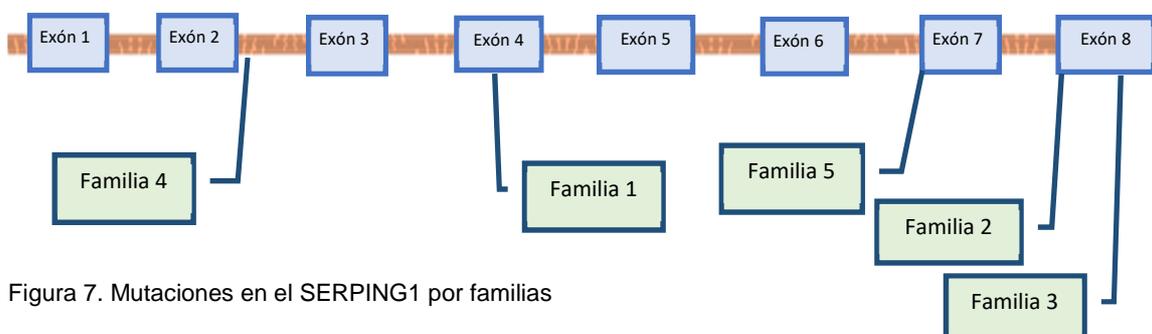


Figura 7. Mutaciones en el SERPING1 por familias

El tipo de mutaciones encontradas fueron las siguientes (tabla 5):

En la familia 1 se identificó una gran delección de 2.9 kilobases que incluía el exón 4. La delección del exón 4 es la más frecuente de las grandes delecciones descritas. Da lugar a una proteína que no puede ser secretada, y queda retenida en el aparato de Golgi. En la familia 2 se detectó una pequeña delección, delección de una timina (T) en posición 16707, en el exón 8. Ocasionaría un cambio en el marco de lectura que produce transcritos truncados que son eliminados por los mecanismos de control de calidad del ARNm de la célula. No había sido previamente descrita en el año del estudio (2002).

Tabla 5. Mutaciones identificadas en los pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid

Familia	Año de estudio	Numeración tradicional	Posición	cDNA	Efecto en la proteína	De novo
1	2005	delección del exón 4	Exón 4			no
2	2002	delección de T posición en 16707	Exón 8		p.S417fsX427	no
3	2012		Exón 8	c. 1480C>T	Arg472Stop	no
4	2013		Intrón 2	c.51+3A>G		no
5	2011		Exón 7	c1196C>T	Pro377leu	no
6	2013	No encontrada				sí
7	2021	No encontrada				no
8		No estudiada				sí

En la familia 3, existía una mutación en el exón 8 que introducía un codón Stop prematuro (c.1480C>T) que causa una terminación prematura de la proteína en el aminoácido 472 (Arg472Stop). Descrita previamente, da lugar a transcritos truncados.

En la familia 4, se detectó una mutación que afecta al *splicing* del exón 2. Se trata de c.51+3A>G en el extremo 3' del intrón 2, que altera el procesamiento del C1INH induciendo la no inclusión del exón 2 en el RNA maduro. Da lugar a una proteína que queda retenida a nivel intracelular. Estaba ya descrita en familias españolas.

En la familia 5 había una mutación en el exón 7 que produce un cambio de aminoácido (c.1196C>T; Pro377leu), previamente descrita (4). Afecta a la región *gate*, una de las 4 regiones móviles del dominio serpina, importante para el cambio conformacional. La Pro377 es un residuo muy conservado en el dominio serpina que participa en el apilamiento de la lámina beta, con esto se ha relacionado su efecto patológico.

En lo que se refiere a un posible análisis de asociación genotipo-fenotipo, nuestra cohorte de pacientes con AEH-C1-INH era muy pequeña para permitirlo.

6.6 Tratamiento profiláctico

En el momento de recolección de pacientes, un 57% (12/21) realizaba tratamiento profiláctico. 6 tomaban andrógenos atenuados (5 estanozolol y 1 danazol), 4 ácido tranexámico, uno Berinert subcutáneo y otro lanadelumab subcutáneo.

Respecto a los efectos secundarios, un paciente había desarrollado acné relacionado con el estanozolol pero seguía tomándolo, y una paciente había suspendido este fármaco a raíz de diagnosticarse un hemangioma hepático. Otras 2 pacientes con estanozolol presentaban mialgias y una de estas, además, disminución del tamaño de las mamas (rasgo de virilización). Ningún paciente tuvo efectos cardiovasculares como consecuencia de los andrógenos.

Para los ataques agudos a los pacientes se les proporciona Berinert iv y Firazyf subc. La mayoría de los pacientes habían sido tratados en alguna ocasión con fármacos ineficaces previo al diagnóstico como corticoides, antihistamínicos o adrenalina.

6.7 Limitaciones del estudio

La principal limitación es su naturaleza retrospectiva. Puede haber diferencia en el nivel de detalles recogidos por los médicos a cargo de los pacientes, o en los datos aportados por los pacientes en determinadas situaciones donde los pormenores no eran recogidos en el momento del evento.

De la fuente de datos: la recogida de información se vio condicionada por la complejidad que muestran las Historias Clínicas, lo cual puede conllevar una falta de datos.

Los estudios descriptivos no proporcionan datos sobre la causalidad, aunque permiten medir o estimar el número de fenómenos y generar nuevas hipótesis que pueden ser confirmadas en estudios analíticos posteriores.

7. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio sobre pacientes con AEH-C1INH en Valladolid, en el cual describimos sus características clínicas y demográficas y las mutaciones que presentan. Se identificaron 22 pacientes vivos procedentes de 8 familias diferentes, la mayoría de los cuales (un 59%) habían sido diagnosticados a partir del estudio familiar tras el diagnóstico de los primeros casos. Como se espera de una enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante los hombres y las mujeres estaban igualmente representados. Cuando se diagnostica un paciente nuevo es muy importante realizar el árbol genealógico familiar y un estudio analítico en los familiares de primer grado, pues un 30% de ellos tienen un resultado de laboratorio indicativo de AEH-C1INH (14). Gracias a este estudio, en la serie de Valladolid un tercio de los casos se diagnosticaron de forma precoz, antes del comienzo de la clínica de AE, y con ello se pudo informar a los pacientes y prevenir la morbilidad asociada a un AEH-C1INH no diagnosticado.

7.1 Retraso diagnóstico

La reducción del retraso diagnóstico es un objetivo importante en el AEH-C1INH porque los pacientes sintomáticos aún no diagnosticados son tratados de forma inapropiada, habitualmente con corticoides y antihistamínicos. Existe una diferencia substancial entre diferentes países en la media de retraso. Así, en España se ha documentado una media de 13,1 años, en Dinamarca de 16,3, en Suecia de 12,3, en Grecia 17, en un estudio que engloba 6 países de Europa de 8,5, en Corea 7,8, en USA 8,3 (4, 15, 16, 17, 18,19). Similar a otros estudios, en Valladolid el diagnóstico se realizó en su mayoría después de la segunda década de la vida (media 25,27 \pm 15,49 años) y aunque el retraso diagnóstico fue significativo (media 5,59 \pm 8,73 años), es inferior al de otros estudios. En cualquier caso, consideramos un retraso no aceptable, y principalmente relacionado, cuando el paciente tiene síntomas típicos de edema periférico u orofaríngeo o dolor abdominal recurrente, con el desconocimiento de los médicos al ser una enfermedad rara, o porque los síntomas pueden confundirse con enfermedades más comunes como el angioedema histaminérgico o el colon irritable. El caso más extremo de nuestra serie fue una paciente de 47 años, quien recordaba ataques desde los 10 años de edad, y había sido laparatomizada en 5 ocasiones por episodios de dolor abdominal agudo.

7.2 Prevalencia, casos esporádicos y variantes de AEH-C1INH

La prevalencia mínima estimada en Valladolid es de 4,23 por 100.000 habitantes, claramente superior a la media de España (1,09:100.000) y otros registros regionales como Extremadura (2,5:100.000), Canarias (2,6:100.000) o La Coruña (2:100.000) (sólo en Pontevedra se ha encontrado un prevalencia similar a la nuestra con 5:100.000). También es superior a la de países como Dinamarca (1,41:100.000), Italia (1,51:100.000), o Suecia (1,54:100.000) (15,16). En una reciente revisión sistemática de estudios epidemiológicos en Europa del AEH-C1-INH se registró una prevalencia entre 1,1 y 1,6 por 100.000 (20) y en los países asiáticos es aún menor (19). La prevalencia de 4,23:100.000 es probablemente cercana a la real en Valladolid pues que se ha tratado de identificar a todos los pacientes con la consulta a los Servicios del HCU y el screening familiar. No obstante, basado en el retraso diagnóstico del AEH-C1-INH, es posible que exista un “número oculto” aún sin diagnosticar. Para disminuirlo, la Unidad de Alergología del HURH realiza de forma periódica sesiones divulgativas en los Centros de Salud de Atención Primaria. La estimación precisa de la prevalencia del AEH-C1-INH está dificultada por la rareza de la enfermedad, su desconocimiento, la escasez de estudios epidemiológicos, los diversos métodos de recolección de datos (organizaciones de pacientes, investigaciones...). Considerando nuestra prevalencia, es posible que el AEH-C1-INH esté infradiagnosticado en otras regiones.

Los casos esporádicos o mutaciones *de novo* fueron dos (25%, en coincidencia con la literatura) y, de esta forma, sin historia familiar de la enfermedad.

Llama la atención en nuestra zona que, a pesar de la elevada prevalencia del AEH-C1INH, no había casos tipo II, que tradicionalmente representan un 15% del AEH-C1-INH. No obstante, hay series con menos casos de esta variante (1,2-7%) lo que podría reflejar una diferencia regional (15, 16, 19).

7.3 Características clínicas

Estas coinciden básicamente con lo documentado en la literatura (8). 21 de los 22 pacientes (95,4%) eran sintomáticos, y comenzaron a una edad temprana pues el 52,3% lo hicieron en las dos primeras décadas de la vida, por lo que los pediatras deberían estar bien informados sobre la enfermedad. No obstante, puesto que algunos pacientes iniciaron los síntomas en la edad adulta tardía, es necesario el *screening* de la enfermedad en todos los miembros de la familia, independientemente de la edad.

Referente a la localización del AE, la más frecuentes eran la periférica y digestiva (95% de los pacientes), seguida de facial (66,6%) y de la vía aérea superior (52,3%). La mayoría presentaba una combinación de estas localizaciones. Apoyando la amplia heterogeneidad que caracteriza al AEH-C1INH, la gravedad y el curso era muy variable entre los miembros de una misma familia, a pesar de tener la misma mutación (21).

Todos los pacientes con AEH-C1-INH tienen riesgo de AE laríngeo, a lo que se atribuye la causa directa de muerte por esta enfermedad. La mortalidad es especialmente alta en los casos sin diagnosticar (22), y antes de la disponibilidad de las terapias efectivas 1/3 de los pacientes morían de asfixia (19). Ninguno de los 26 casos diagnosticados en Valladolid había fallecido a causa del AEH-C1-INH, tan sólo había referencia a una muerte en una familia, pero se trataba de un familiar ancestro que no fue estudiado en la Unidad de Alergología del HURH. La afectación de la glotis no fue frecuente (14% de los pacientes), ningún individuo fue traqueotomizado, aunque una paciente requirió intubación en un ataque desencadenado por ACO, previamente a su diagnóstico.

En contraste, la afectación digestiva era muy frecuente, y posiblemente, la clínica más difícil de asociar al AEH-C1-INH, ya que un 25% había sido hospitalizado al menos una vez con diagnóstico de abdomen agudo, y a dos se les había realizado una innecesaria cirugía (apendicectomía). En 3 se había observado líquido ascítico por ecografía, lo que podría ser de ayuda en el diagnóstico (15).

No se documentaron casos con síntomas descritos en la literatura con menor frecuencia como los derivados de edema cerebral (convulsiones, cefalea grave, afasia, síncope) o hipotensión por extravasación masiva.

La frecuencia de los ataques variaba ampliamente entre los pacientes, pero el 57% tuvo uno o más en el último año tratado con Berinert o Firazyr a pesar de realizar profilaxis

largo plazo, la cual reduce en gran medida los ataques. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no pudimos establecer la gravedad de los ataques individuales.

A fecha del estudio, un 57% de los pacientes realizaba tratamiento de mantenimiento. Según las últimas guías de manejo del AEH-C1-INH (1), el C1-INH derivado de plasma humano es el tratamiento de elección, aunque en guías anteriores se consideraba a los andrógenos atenuados como de primera línea por su eficacia y bajo coste, y al ácido tranexámico en casos específicos por ser menos eficaz (23). Sin embargo, debido a los frecuentes efectos secundarios y contraindicaciones de los andrógenos hoy representan una segunda opción. En nuestro estudio, solo una paciente recibía C1-INH plasmático humano subc. regularmente y otro lanadelumab, frente a los 6 que tomaban andrógenos atenuados y 4 ácido tranexámico. Al menos la mitad de los pacientes con andrógenos atenuados presentaron efectos secundarios (mialgias, acné, rasgos de virilización) por lo que se requiere un seguimiento estrecho de estos y plantear alternativas seguras.

7.4 Factores precipitantes

Todos los pacientes tenían episodios espontáneos, pero la presencia de factores precipitantes fue elevada en nuestra serie (90% de los pacientes). Según la literatura un 50% de los ataques están relacionados con estos (8), si bien nosotros no hemos podido determinar este porcentaje. Similar a otros estudios, los más frecuentes fueron los traumatismos y el estrés, seguido de las infecciones. Por la importancia del estrés llama la atención que no se mencionen planes para evitarlo en las guías de tratamiento. En las mujeres en edad fértil los estrógenos son un factor exclusivo e importante. Así, en nuestro estudio la influencia de la menstruación era muy frecuente (61,5%), superior al 18 % encontrado en un estudio en varios países europeos (7), así como el uso de ACO, confirmando la influencia hormonal en esta enfermedad. No encontramos alusiones a los alimentos como factor precipitante, sí referida en algún trabajo (24).

7.5 Caracterización genética

En la caracterización genética se identificaron 5 mutaciones diferentes en el gen SERPING1. En dos casos no se encontró la mutación y en otro no se hizo el estudio genético. Muestran una gran diversidad de alteraciones, con una distribución bastante homogénea a lo largo del gen. Consistían en una gran deleción, una pequeña deleción, una mutación sin sentido (c.1480C>T en el exón 8, Arg472Stop), dos mutaciones diferentes de cambio de sentido (c.51+3A>G en el intrón 2 y c.1196C>T; Pro377leu en el exón 7). Una mutación (deleción de una T en posición 16707 en el exón 8) era notificada por primera vez en el año del estudio (2002) y estaba ausente en controles, apoyando su naturaleza causante.

Una cuestión aún sin resolver es la alta variabilidad en la expresión clínica del AEH-C1-INH, siendo controvertida la correlación entre diferentes mutaciones y el fenotipo clínico,

a pesar de algunos estudios que sugieren asociaciones genotipo-fenotipo, en general realizados con poco número de pacientes. Sólo los pacientes con mutaciones de cambio de sentido, las cuales conducen al cambio de un único aminoácido, parece que tendrían un curso menos grave que en otro tipo de mutaciones que llevan a proteínas truncadas (18, 3). En nuestras familias no encontramos una mutación especialmente asociada a la gravedad y existían pacientes con clínica leve y grave con la misma mutación. Por ello, la mutación en el gen SERPING1 no es el único factor determinante del fenotipo de la enfermedad, y otros factores podrían jugar un papel importante en la variabilidad clínica. Así, se han postulado los cambios epigenéticos durante el desarrollo y la influencia de los factores ambientales sobre ellos (dieta, radiación, contaminantes, hormonas, etc.) (15), y ya se ha comentado la importancia de los agentes precipitantes.

8. CONCLUSIONES

- Este es el primer estudio de investigación de pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid. La presentación clínica y los desencadenantes de los ataques se ajustan a lo descrito en la literatura y no hubo mortalidad a causa del AEH-C1-INH. Por la importancia del estrés como desencadenante de los ataques se deberían proponer en el plan de tratamiento medidas para disminuirlo.
- El retraso en el diagnóstico del AEH-C1-INH es menor al de la media nacional (5,59 \pm 8,73 años frente a 13,1). Sigue siendo un retraso inaceptable, por lo que es necesario difundir el conocimiento de la enfermedad entre los profesionales de la salud para distinguir el AEH-C1-INH de otras causas comunes de AE.
- Los resultados refuerzan la necesidad del estudio familiar en pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH para asegurar que los pacientes con riesgo de ataque de AE dispongan de un tratamiento efectivo.
- La prevalencia mínima de AEH-C1-INH en Valladolid es elevada, estimada en 4,23 por 100.000 habitantes, superior a la de la media nacional, y con un predominio total de la variante I, ante la ausencia de casos de la variante II.
- El análisis genético ayudó a identificar la base molecular del AEH-C1-INH dado que fueron detectadas mutaciones específicas del gen SERPING1 en las familias estudiadas. Destaca su heterogeneidad, identificándose una nueva mutación.

9. REFERENCIAS

1. Maurer M, Magerl M, Asontegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96.

2. Donaldson V, Evans R. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: Absence of serum inhibitor of C¹-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
3. Grivceva-Panovska V, Kosnik M, Korosec P, Andrejevic S, Karadza-Lapic L, Rijavec M. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Macedonia: clinical characteristics, novel SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype. *Ann Med* 2018;50(3):269-76.
4. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):498-503.
5. Busse P, Christiansen S. Hereditary Angiodema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-48.
6. Bork K, Siedlcki K, Bosch S, Shopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-54.
7. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(6):383-6.
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(5):333-47.
9. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Berstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
10. Stoppa-Lyonnet D, Duponchel C, Meo T, Laurent J, Carter P, Arala-Chaves M, et al. Recombinational Biases in the Rearranged C1-Inhibitor Genes of Hereditary Angioedema Patients. *Am J Hum Genet.* 1991;49(5):1055-62.
11. Cicardi M, Zuraw B. Angioedema due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132-41.
12. Caballero T. Novedades en el tratamiento del angioedema hereditario. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):18-25.
13. López Lera A. El angioedema hereditario: estudio genético de la población española y análisis funcionales en pacientes homocigotos para la deficiencia de C1 inhibidor [internet]. Tesis Doctoral: Universidad Autónoma de Madrid; 2010. [Citado 19/09/2021]. Disponible: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/11622?show=full>

14. Riedl M, Lumry W, Busse P, Levy H, Steele T, Dayno J, et al. Prevalence of hereditary angioedema in untested first-degree blood relatives of known subjects with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):206-12.
15. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *B J Dermatol* 2009;161(15):1153-8.
16. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren C. Hereditary angioedema in Swedish adults: Report from the national cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):540-5.
17. Zarichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):29.
18. Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, Moldovan D, Magerl M, Kompoti M, et al. Hereditary angioedema: Molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):570-3.
19. Jung J, Such D, Park H, Kim S, Kwon H, Yang M, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Korean patients: A nationwide multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):272-9.
20. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2018 [citado 20/09/2021]; 13:73. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0815-5>
21. Santacroce R, D'Andrea G, Bruna A, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema. *J Clin Med* [internet]. 2021 [citado 19/09/2021]; 10(9):2023. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/2023>
22. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-7.
23. 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 II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):422-41.
24. Steiner U, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Schmid P, Wullemmin W. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2016 [citado 25/09/2021]; 11:43. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0423-1>

Anexo I

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACO: anticonceptivos orales estrógenos

AE: angioedema

AEA: angioedema adquirido

AEA-IECA: angioedema adquirido asociado a la toma de IECA

AEA-IDPPIV: angioedema adquirido asociado a la toma de inhibidores de la DPPIV

AEH: angioedema hereditario

AEA-C1-INH: angioedema adquirido por déficit de C1 inhibidor

AEH-ANGPT1: angioedema hereditario por mutación en el gen de la angiopoyetina 1

AEH-C1-INH: angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor

AEH-D: angioedema hereditario sin mutación conocida

AEH-FXII: angioedema hereditario por mutación en el gen del factor XII de la coagulación

AEH-KNG1: angioedema hereditario por mutación en el gen del cininógeno

AEH-nC1-INH: angioedema hereditario con C1 inhibidor normal

AEH-PLG: angioedema hereditario por mutación en el gen del plasminógeno

ANGPT1: angiopoyetina 1

B2R: receptor tipo 2 de la bradicinina

C1: fracción 1 del complemento, C1 esterasa

C1-INH: inhibidor de la C1 esterasa

C1q: primer componente involucrado en la cascada de activación por la vía clásica

C1r: componente C1r del complemento

C1s: componente C1s del complemento

C4: fracción 4 del complemento

ECA: enzima convertidor de angiotensina

DPPIV: dipeptidil peptidasa IV

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Food and Drug administration

FXIa: factor XI activado de la coagulación

FXIIa: factor XII activado de la coagulación

FXII_f: fragmento del FXII tras múltiples escisiones que ha perdido su potencial para la coagulación pero permanece intacto su potencial para la formación de bradicinina

HCU: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

HGMD: Human Gene Mutation Database

HK: cininógeno de alto peso molecular

HURH: Hospital Universitario Rio Hortega

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Kb: kilobase (mil pares de bases de ADN o ARN)

Kd: kilodalton (mil daltons)

KNG: cininógeno

Kp: calicreína plasmática

PLG: plasminógeno

T: timina

WAO/EAACI: World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Anexo II

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DÉFICIT DE C1 INHIBIDOR EN VALLADOLID: PERFIL CLÍNICO Y ESTUDIO GENÉTICO

Código paciente:

Fecha: ____ / ____ / ____

Hombre Mujer Edad:

Edad al comienzo de la clínica:

Edad al diagnóstico:

Retraso diagnóstico:

Antecedentes familiares de AE:

Clínica:

- Afectación de vías respiratorias altas (laringe, faringe)
- Angioedema periférico
- Angioedema orofacial
- Síntomas abdominales
- Síntomas de vías urinarias
- Otros

Desencadenantes de los brotes de angioedema:

- Traumatismos
- Estrés
- Fase premenstrual o menstruación
- Fármacos: ACO, IECA, antidiabéticos gliptinas
- Infecciones
- Fatiga
- Otros
- Ninguno

Tratamientos de urgencia en el último año por angioedema:

Datos analíticos al diagnóstico:

- C4:
- C1 INH:
- Actividad de C1 INH:

Estudio genético:

Variante de AEH-C1-INH: Tipo I Tipo II

Observaciones:

Alumna: Patricia García Robledo. Tutores: Alicia Armentia Medina. José María Vega Gutiérrez
Unidad de Alergología, Hospital Universitario Río Hortega

INTRODUCCIÓN:

El AEH-C1-INH es una rara enfermedad genética de la que no existen estudios en Valladolid que incluyan sus características clínicas y epidemiológicas y las mutaciones que presentan. Tampoco se conoce su prevalencia. Hemos considerado interesante realizar un análisis detallado de estos pacientes planteando como hipótesis posibles peculiaridades locales.

OBJETIVOS:

Objetivos principales:

- Identificar y caracterizar los pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid y con ello mejorar el conocimiento de la enfermedad.
- Documentar las mutaciones patogénicas en Valladolid.

Objetivos secundarios:

- Establecer la prevalencia mínima del AEH-C1-INH.
- Conocer la distribución de las variantes del AEH-C1-INH.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: estudio observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo.

Población: pacientes con diagnóstico confirmado de AEH-C1-INH en la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega, y en seguimiento durante el periodo de inclusión de octubre a diciembre de 2021.

Metodología: revisión de las historias clínicas digitalizadas de los pacientes. Se creó una base de datos en Excel para luego exportar los datos al programa estadístico GraphPad Prism 9 y analizar los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Variables demográficas y tipo de AEH-C1-INH:

26 pacientes pertenecientes a 8 familias diferentes han sido diagnosticados de AEH-C1-INH, de los que 22 estaban vivos en el periodo de inclusión. Todos eran de la variante tipo I. La familia 1 contenía el mayor número.

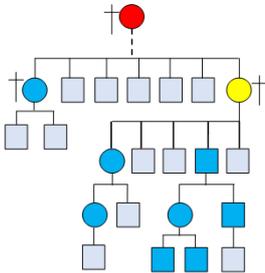


Fig. 1 Árbol genealógico familia 1.

El 59% se diagnosticó con el estudio familiar tras los primeros casos y el 31,8% antes del comienzo de la clínica. Se estimó una prevalencia mínima de 4,23:100.000, superior a la media nacional. En dos casos no había historia familiar de AE (25%).

Estudio genético:

En 7 familias se había realizado estudio genético y en 5 identificado una mutación en el gen SERPING1. Las mutaciones se distribuyeron a lo largo de todo el gen. Consistían en una gran deleción, una pequeña deleción, una mutación sin sentido, dos mutaciones de cambio de sentido. Una mutación (deleción de una T en posición 16707 en el exón 8) era notificada por primera vez.

Aspectos clínicos:

Coinciden con lo documentado en la literatura. Comienzo en edad temprana y curso muy variable entre los miembros de una misma familia. El 57% tuvo uno o más ataques en el último año. No hubo fallecidos.

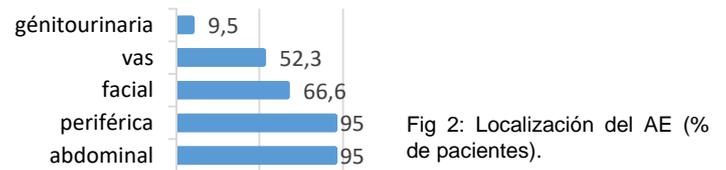


Fig 2: Localización del AE (% de pacientes).

La presencia de factores precipitantes fue elevada (90% de los pacientes), los más frecuentes los traumatismos y el estrés, en las mujeres importante los factores hormonales.

Retraso en el diagnóstico:

La media de edad del comienzo de los síntomas fue de 23 ±12,79 años (rango 4-61). El retraso diagnóstico fue muy variable (<1-37 años, media 5,59 ±8,73), e inferior a otros estudios.

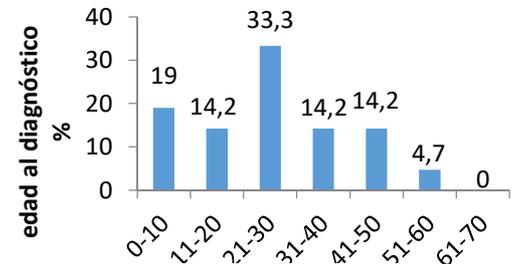


Fig 3. Pacientes (%) por grupos de edad en el diagnóstico.

CONCLUSIONES:

1. Presentamos el primer estudio de investigación de pacientes con AEH-C1-INH en Valladolid. La clínica y los desencadenantes de los ataques se ajustan a lo descrito en la literatura y no hubo mortalidad a causa del AEH-C1-INH.
2. El retraso en el diagnóstico es menor al de la media nacional (5,59 ±8,73 años frente a 13,1).
3. Los resultados refuerzan la necesidad del estudio familiar en pacientes diagnosticados de AEH-C1-INH.
4. La prevalencia mínima de AEH-C1-INH en Valladolid es elevada, estimada en 4,23:100.000, superior a la media nacional, y con un predominio total de la variante I.
5. El análisis genético ayudó a identificar la base molecular del AEH-C1-INH dado que fueron detectadas mutaciones específicas del gen SERPING1. Destaca su heterogeneidad, identificándose una nueva mutación.