



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Pancreatitis aguda asociada a angioedema hereditario

David Marín García*, Angel Ceballos Torres, Antonio Ruiz Serrato
y Miguel Ángel García Ordóñez

Centro de Trabajo Unidad de Aparato Digestivo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Antequera,
Antequera, Málaga, España

Recibido el 2 de junio de 2010; aceptado el 22 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Angioedema
hereditario;
Pancreatitis;
Factor C1 inhibidor

KEYWORDS

Hereditary
angioedema;
Pancreatitis;
C1 inhibitor

Resumen

El angioedema hereditario (AH) es un proceso infrecuente, de carácter recurrente, potencialmente mortal, originado por el déficit o disfunción de factor C1 inhibidor. El dolor abdominal secundario a edema intestinal es relativamente frecuente en pacientes con AH pero tras una revisión de la literatura solo se han informado seis casos de pancreatitis aguda asociado a angioedema hereditario.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute pancreatitis associated with hereditary angioedema

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is an infrequent, recurrent, and potentially lethal disorder caused by a deficiency of C₁ inhibitor or its activity. Abdominal pain secondary to bowel edema is common in these patients. However, a thorough literature search yielded only six previously reported cases of pancreatitis associated with this entity.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El angioedema hereditario (AH) es una enfermedad infrecuente, que se transmite con herencia autonómica dominante, caracterizada por episodios recurrentes de angioedema de piel y mucosas a nivel de tubo digestivo y vías respiratorias, con

resolución espontánea en menos de 48 h, debido a un déficit del factor C1 inhibidor o a una disminución de la actividad del mismo. En un 25% de los casos se detecta una mutación espontánea¹. La afectación gastrointestinal más frecuentemente asociada a AH son los episodios de dolor abdominal agudo recurrentes, asociados a náuseas y vómitos, simulando cuadros de abdomen agudo, que en ocasiones llevan a la realización de laparotomías «en blanco»². La aparición de pancreatitis aguda (PA) es un hecho excepcional, habiéndose informado solo seis casos previamente.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drmarindig@hotmail.com (D. Marín García).

Observación clínica

Paciente de 49 años, varón, con antecedentes personales de amigdalectomía en la infancia, ex-fumador de 20 paq/año desde hacía diez años, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia y AH tipo 2. Seguía tratamiento con sinvastatina 20 mg/d y enalapril 10 mg/d. No tenía antecedentes personales de alcoholismo, enfermedad biliar o fibrosis quística, ni antecedentes familiares de enfermedad pancreática. El paciente había sido diagnosticado de AH diez años antes, tras haber presentado un cuadro de angioedema facial y de miembros superiores, con resolución «ad integrum» en 24 h y haberse objetivado una disminución de la actividad del factor inhibidor de C1 (IC1). El paciente había rechazado tratamiento con danazol por sus efectos secundarios y presentaba uno o dos episodios de edemas de predominio en miembros superiores, de duración inferior a 48 h, mensualmente. El paciente había sido estudiado en diferentes centros por cuadro de dolor abdominal crónico recurrente de años de evolución de causa no aclarada tras estudios radiológicos y endoscópicos. Tras detectarse *helicobacter pilory*, se indicó triple terapia (claritromicina, amoxicilina y omeprazol) durante 10 días y se confirmó posteriormente la erradicación del mismo mediante test de aliento.

Tres meses antes del ingreso actual, el paciente había estado hospitalizado durante cuatro días por episodio de dolor abdominal y ascitis ecográfica leve con resolución espontánea a las 48 h del cuadro, con normalidad de las pruebas analíticas y sin detección de líquido libre intraabdominal al alta.

El paciente acudió a urgencias de nuestro centro hospitalario por un cuadro de dolor epigástrico de comienzo brusco, intenso, e irradiado hacia la espalda, de 6 h de evolución, acompañado de náuseas, vómitos y deshechos diarreicos. A la exploración física destacaba sensación de enfermedad, con signos mucocutáneos de deshidratación. No presentaba signos de inestabilidad hemodinámica. La auscultación cardiorrespiratoria era normal. El abdomen era blando y depresible, con dolor a nivel del epigastrio, sin signos de irritación peritoneal y ruidos hidroaéreos ligeramente disminuidos. Asimismo, se objetivó tumefacción indolora en ambas manos y antebrazos. En la analítica de urgencias destacaba: leucocitosis (Leu: $27.800 \times 10^9/l$), hematocrito: 53% creatinina: 2,15 mg/dl, lipasa: 2.342 U/l (valores normales: 114–286), amilasa: 445 U/l (valores normales: 25–115). El paciente fue sometido a una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal urgente por sospecha de perforación de víscera hueca, informándose de un páncreas ligeramente aumentado de tamaño, pero sin exudados peripancreáticos ni colecciones intraabdominales (fig. 1), si bien el estudio se realizó sin contraste intravenoso por la disfunción renal. El paciente permaneció en la unidad de cuidados intensivos durante 48 h por insuficiencia renal aguda que se normalizó tras fluidoterapia bajo control de presión venosa central. La evolución clínica del paciente posteriormente fue adecuada, con desaparición del dolor abdominal y del angioedema cutáneo, con buena tolerancia oral y sin desarrollo de complicaciones, siendo dado de alta tras nueve días de ingreso hospitalario. Se solicitaron niveles de C4: 3,7 mg/dl (valores normales: 16–38 mg/dl) y de actividad de C1 inhibidor: <10% (valores normales: 70–130%).



Figura 1 TAC abdominal.



Figura 2 RMN páncreas.

Los niveles de calcio, paratohormona, triglicéridos e inmunoglobulina G4 fueron normales. Se solicitó durante el ingreso una resonancia nuclear magnética de vías biliares y páncreas en la que se apreciaba un páncreas con aumento de la intensidad de señal, sin detectarse signos radiológicos de litiasis, anomalías en la vía biliar o en el conducto de Wirsung, siendo compatible por tanto con PA leve (figs. 2 y 3). Posteriormente se realizó una ecoendoscopia digestiva que no detectó la presencia de microlitiasis ni anomalías estructurales ecográficas a nivel de páncreas ni de la encrucijada biliopancreática. Al alta se le prescribió 20 mg diarios de ácido tranexámico y posteriormente le fue



Figura 3 RMN vías biliares.

suspendido el enalapril, a los tres meses del alta, por riesgo de recidiva de crisis de angioedema. Durante doce meses de seguimiento el paciente no ha vuelto a presentar nuevas crisis de dolor abdominal ni angioedema cutáneo.

Discusión

El AH es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por episodios recurrentes de edema sin urticaria a nivel de tejido subcutáneo o submucoso en distintas localizaciones, que en algunas ocasiones incluye la laringe, originando la muerte en el 20% de estos casos¹. A nivel gastrointestinal el edema submucoso puede originar dolor abdominal intenso, vómitos, diarrea y estreñimiento², siendo extremadamente infrecuente la aparición de PA, de hecho, solo se han informado en nuestro conocimiento de seis casos previamente³⁻⁷.

Las primeras descripciones de la enfermedad datan de la primera mitad del siglo XIX pero su carácter hereditario, en cinco generaciones consecutivas de una misma familia, fue descrita por primera vez en 1888 por Osler⁸. Se trata de una enfermedad con marcada tendencia familiar que se transmite mediante herencia autosómica dominante (AD), con penetrancia incompleta. Se han descrito más de cien mutaciones asociadas al gen del C1 inhibidor (C1H), el cual está situado en el cromosoma 11 (región q12-q13.1), siendo la expresión fenotípica de este gen muy variable⁹. Se ha informado una tasa de mutaciones espontáneas en torno al 25%. Se desconoce la prevalencia real del AH pero se estima en torno a 1:10.000 a 1:150.000 casos, sin diferencias significativas en cuanto a raza o sexo¹⁰.

La inhibición de C1 (iC1) tiene actividad reguladora sobre el sistema del complemento, la calicreína y el factor XII de la coagulación, por lo que su déficit origina un aumento de la liberación de la bradicinina y cininas del complemento, que conducen a una mayor permeabilidad vascular y secunda-

riamente a una extravasación de líquido al espacio intersticial^{10,11}.

Se distinguen tres tipos de AH:

1. AH tipo I: representa el 85% de los casos. Se demuestra un déficit de la cantidad de proteína IC1 en plasma, en torno al 5-30% de las cifras normales.
2. AH tipo II: representa el 15% de los casos, en los que los niveles plasmáticos de la proteína IC1 son normales pero su funcionamiento se encuentra alterado.
3. AH tipo III: descrita recientemente en mujeres con clínica típica pero con una concentración y función normales de IC1 y un C4 normal¹².

La edad de comienzo de los síntomas es variable, pero hasta el 40% de los casos los manifiestan en los primeros cuatro de años de vida. La sintomatología suele empeorar durante la adolescencia y persistir a lo largo de toda la vida. En los pacientes no tratados la frecuencia de repetición de los episodios, oscila entre siete y catorce días, si bien el curso de enfermedad es impredecible. Entre los factores desencadenantes se describen: traumatismos, menstruación, embarazo, infección por *Helicobacter pylori*, estrógenos, fármacos... pero con frecuencia no se detecta claramente el factor precipitante¹³⁻¹⁵. La incidencia de enfermedades autoinmunes está incrementada tales como las glomerulonefritis, el lupus eritematoso sistémico, la tiroiditis autoinmune y las enfermedades inflamatorias intestinales¹⁶.

El síntoma guía es la aparición de episodios de edema no doloroso ni pruriginoso, de localización usualmente en manos y pies, pero que también puede afectar a genitales, cara, lengua y laringe, resolviéndose espontáneamente en 48-96 h. Una tercera parte de los casos desarrollarán eritema marginado en el tronco o extremidades como pródromos¹.

Nuestro paciente había sido diagnosticado diez años antes de AH tipo 2 y dado que el paciente no había presentado ninguna crisis de angioedema grave, asociado a que su frecuencia de episodios era baja, además de los posibles efectos secundarios del danazol, se optó por no prescribir tratamiento profiláctico. Tres meses antes del ingreso actual por la PA, el paciente había sido hospitalizado por un cuadro de dolor abdominal agudo, periumbilical, de características cólicas, sin alteraciones analíticas significativas pero en el que se había visualizado en la ecografía abdominal de urgencias una mínima cantidad de líquido libre intraabdominal, que posteriormente a las 48 h no se objetivó, por lo que es probable que se tratara de un cuadro de angioedema abdominal dada su rápida y favorable evolución.

Las crisis de dolor abdominal en pacientes con AH es un evento muy frecuente; se ha informado que hasta el 97% de los pacientes afectados de AH las experimentan a lo largo de su vida y que hasta el 50% de las crisis de angioedema son abdominales¹⁷. El dolor abdominal suele ser de características cólicas, y se acompaña de náuseas y vómitos. En una serie retrospectiva, publicada en 2006, de 153 pacientes afectados de AH que habían en conjunto presentado 33.617 crisis de dolor abdominal, se valoró la intensidad del dolor abdominal, en una escala del 1 (mínima) al 10 (máxima), siendo el valor promedio 8,4. La aparición de colapso circulatorio o pérdida conciencia en esta serie era

excepcional¹⁸. La necrosis de la pared intestinal no ha sido descrita, si bien el edema de la pared intestinal puede originar crisis de oclusión intestinal. Si se realizan estudios de imagen durante los ataques se pueden observar imágenes en «huella dactilar» o espiculación del asa afecta¹⁹.

En el caso de nuestro paciente, dada la intensidad del dolor y la afectación del estado general, se procedió a la realización en primer lugar de una ecografía y posteriormente de un TAC abdominal sin contraste intravenoso, por la leve disfunción renal, para descartar otros procesos intraabdominales, especialmente la perforación de alguna viscera hueca. La ausencia de fiebre durante las crisis de dolor en pacientes afectados de AH y la adecuada selección de técnicas de imagen, orientan al clínico para evitar laparotomías en blanco.

Las causas más frecuentes en nuestro medio de PA son el consumo de alcohol y la litiasis biliar. Nuestro paciente no consumía alcohol y los estudios de imagen mediante resonancia nuclear magnética y ecoendoscopia descartaron la presencia de microlitiasis o barro biliar, así como de datos que orientaran a anomalías en los conductos de drenaje pancreáticos o pancreatitis crónica.

Se estima que el 3–5% de las PA son de origen farmacológico, siendo los agentes más frecuentemente implicados: azatioprina, mesalazina y didanosina. La mayoría de los casos publicados se tratan de series cortas o casos aislados. Nuestro paciente llevaba tomando 10 mg de enalapril desde hacía seis años; este antihipertensivo es definido como medicamento de clase II atendiendo a Trivedi y Pitchumoni²⁰, que tras una revisión pormenorizada en la literatura de los fármacos asociados a PA desde 1966 hasta 2004, incluyen en esta clase a aquellos medicamentos de los que solo se habían informado menos de veinte casos (en concreto con el enalapril doce casos). Nuestro paciente había presentado en las horas previas al episodio de pancreatitis lesiones típicas de AH en miembros superiores y la reexposición durante tres meses no había originado un nuevo ataque de pancreatitis, por lo que es poco probable en este contexto una relación causa-efecto, siendo más plausible el origen en su enfermedad de base. El enalapril fue retirado posteriormente a los tres meses del alta hospitalaria dada la posibilidad de originar crisis de angioedema, a través de un mecanismo de interacción con la calicreína²¹.

Los niveles en sangre de calcio, y triglicéridos estaban en el rango de la normalidad por lo que se descartaron las causas metabólicas. Los anticuerpos antinucleares eran negativos y los niveles de IgG4 era normales por lo que se descartó pancreatitis autoinmunitaria²².

El mecanismo fisiopatológico de la PA en la AH es probable que esté en relación con la aparición de edema a nivel pancreático y/o periampular que dificulte el drenaje del conducto de Wirsung^{5,6}. Otro mecanismo posible sería una mutación genética en el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística y en los genes del tripsinogeno catiónico²³.

El establecimiento de la etiología de la PA no solo tiene implicaciones en el tratamiento del proceso inflamatorio, sino también en la prevención de las recurrencias^{24,25}. El momento y la indicación de la realización de pruebas invasivas como la ecoendoscopia en el caso de la PA idiopática no está totalmente aclarada, si bien su rentabilidad diagnóstica oscila entre el 60 y 80%. En la serie de

Repiso et al²⁶, no se apreciaban diferencias en la rentabilidad diagnóstica en cuanto a realizar la ecoendoscopia tras el primer episodio (48%) o tras episodios recurrentes (37%), por lo que es probable que al no retrasar la exploración se disminuyan las recurrencias. En nuestro caso se optó por realizarla tras el primer episodio al haber precisado el paciente ingreso en la unidad de cuidados intensivos debido a la disfunción renal.

El empleo de antihistamínicos, epinefrina o esteroides no han demostrado ser efectivos durante la crisis de angioedema, siendo el tratamiento de elección el empleo de C1 inhibidor o en su defecto plasma fresco congelado, si bien la administración de este último es controvertido, por la posibilidad de empeorar el angioedema al contener dicho plasma C2 y C4²⁷. Respecto al tratamiento profiláctico en los periodos intercrisis, están indicados andrógenos como el danazol o el estanozolol al estimular la síntesis hepática de C1 inhibidor, si bien presentan importantes efectos secundarios, entre ellos: virilización, formación de adenomas hepatocelulares, hepatitis colestásica, PA, retraso de crecimiento... por lo que se emplean fundamentalmente en la profilaxis a corto plazo de procedimientos médicos tales como extracciones dentales, endoscopias, intubaciones orotraqueales, que pueden precipitar episodios de angioedema^{1,28,29}. Por otra parte los agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido epsilon aminocaproico) son de primera elección en los pacientes pediátricos y en mujeres embarazadas, dados los efectos deletéreos de los andrógenos sobre el feto: virilización, alteración en su desarrollo y cierre prematuro de la placa epifisaria^{30,31}. Se ha observado que tras 28 días de tratamiento con cualquiera de los dos agentes, andrógenos o antifibrinolíticos, se reduce un 90% la frecuencia de ataques de angioedema. No hay estudios comparativos entre ambos fármacos, pero parece que el uso de anabolizantes es superior¹.

En el caso de nuestro paciente, le fue prescrito ácido tranexámico a dosis de 20 mgr/kg/d, dado que ya había rechazado previamente el empleo del danazol por sus efectos secundarios, además de haberse sido descrito episodios de PA secundarios al empleo de este tratamiento³². Tras doce meses de seguimiento permanece asintomático sin nuevas crisis de dolor abdominal ni de angioedema.

En resumen, presentamos el caso de un paciente afecto de AH tipo 2, que desarrolla como complicación excepcional una PA. Dada la frecuencia de episodios de dolor abdominal recurrente en pacientes con AH, es recomendable además de una adecuada historia clínica, la determinación de amilasa o lipasa, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la PA. En nuestro conocimiento se trata del séptimo caso descrito en la literatura mundial de PA asociada a AH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359:1027–36.

2. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:653–68.
3. Fernández ER, Matesic D, Vlahakis NE. Hereditary angioedema presenting as acute pancreatitis. *Chest*. 2005;128:S448–9.
4. Cutler AF, Yousif EA, Blumenkehl ML. Hereditary angioedema associated with pancreatitis. *South Med J*. 1992;85:1149–50.
5. Matesic D, Fernández Pérez ER, Vlahakis NE, Hagan JB. Acute pancreatitis due to hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:611–4.
6. Chung D, Busse P, Oh M. Hereditary angioedema and pancreatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:S273.
7. Majoni SW, Smith SR. Membranous nephropathy in a patient with hereditary angioedema: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:328.
8. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *AM J Med Sci*. 1888;95:362–7.
9. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, et al. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology*. 1998;199:366–76.
10. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:3–9.
11. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206–15.
12. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213–7.
13. Binkley KE, Davis AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:215–9.
14. Binkley KE, Davis AE. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:546–50.
15. Muhammad R, Unzeitung J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:713–4.
16. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:749–57.
17. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med*. 2006;119:267–74.
18. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:619–27.
19. De Backer AI, De Schepper AM, Vandevenne JE, Schoeters P, Michielsen P, Stevens WJ. CT of angioedema of the small bowel. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:649–52.
20. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:709–16.
21. Sabroe RA, Kobza Black A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol*. 1997;136:153–8.
22. De las Heras-Castaño G, Castro-Senosiain B, García-Suárez C, López-Hoyos M, San-Segundo D, Juanco C, et al. Pancreatitis autoimmune. ¿Una entidad poco frecuente o infradiagnosticada? Características anatomopatológicas, clínicas e inmunológicas. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:299–305.
23. Grigorescu M, Grigorescu MD. Genetic factors in pancreatitis. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:53–61.
24. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Am J Med*. 2000;109:196–200.
25. Draganov P, Forsmark CE. Idiopathic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2005;128:756–63.
26. Repiso Ortega A, Gómez-Rodríguez R, González de Frutos C, De la Cruz Pérez G, Navajas J, Pérez Gueso MJ, et al. Utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de los pacientes con pancreatitis aguda idiopática. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:207–12.
27. Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, González Sánchez L, Iglesias Cadalso A, Rodríguez Mosquera M. Angioedema hereditario de comienzo tardío. *An Med Interna*. 2004;21:84–6.
28. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295:1444–8.
29. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:194–6.
30. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double-blind study. *N Engl J Med*. 1972;286:808–12.
31. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287:452–4.
32. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:153–61.