

# Angioedema Hereditário: Revisão, Apresentação de uma Família com 15 Indivíduos Afetados e Correlação com Sistema HLA \*

LUIZ FERNANDO JOBIM \*\*

JORGE NEUMANN \*\*\*

MARIA CLARA CORREA \*\*\*\*

ANETE TRACHTENBERG \*\*\*\*\*

ELENICE KRAEMER MORAES \*\*\*\*\*

PAULO J. SARAIVA \*\*\*\*\*

## UNITERMOS

Angioedema hereditário, Edema angioneurótico hereditário, Deficiência do inibidor de C1 esterase, Disfunção do inibidor de C1 esterase.

## SINOPSE

Os autores apresentam sua experiência com o angioedema hereditário, descrevendo diversos casos no Rio Grande do Sul. As famílias acometidas foram investigadas com dosagem de C4, tipagem HLA, grupo sanguíneo e Rh. Concluiu-se que não existe relação entre o surgimento da doença e antígenos de histocompatibilidade, grupos sanguíneos ABO e Rh. A dosagem de C4 é importante na confirmação do diagnóstico clínico.

## INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário é uma rara entidade caracterizada por uma deficiência do inibidor da primeira fração do complemento, mais precisamente o C1s, transmitida por um gene autossômico dominante (1). Essa deficiência provoca episódios de edema subcutâneo, desencadeados pela ativação do sistema do

complemento a partir das mais diversas causas: stress emocional, mudanças de temperatura, traumatismos, menstruação, ou mesmo sem causa aparente (Fig. 1). Além do edema nas regiões periféricas (Fig. 2), também a parede do tubo digestivo e as vias aéreas superiores podem ser acometidas. No primeiro caso o paciente apresenta dor abdominal, náuseas e vômitos e no segundo, edema de glote, o que leva de 10 a 30% desses pacientes a morrerem em anóxia (2).

Essa patologia é muitas vezes confundida clinicamente com edema de Quinke de natureza alérgica. O tratamento pode ser dividido em:

a) Prevenção primária: aconselhamento genético.

b) Prevenção secundária: O ácido epsilon aminocaprílico pode reduzir a freqüência dos ataques de edema. O ácido tranexâmico tem provado ser efetivo no tratamento das crises. Recentemente o Danazol, um derivado da testosterona tem sido utilizado na prevenção das crises, não causando efeitos secundários importantes (3). Os pacientes portadores desta patologia devem estar informados da natureza de sua moléstia, na tentativa de evitarem cirurgias abdominais desnecessárias e de alertarem os médicos para a

\* Trabalho realizado na Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

\*\* Prof. Assistente do Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Medicina UFRGS. Prof. Adjunto do Departamento de Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Chefe da Unidade de Imunologia do HCPA.

\*\*\* Ex-Residente da Unidade de Imunologia do HCPA.

\*\*\*\* Bioquímica da Unidade de Imunologia do HCPA.

\*\*\*\*\* Geneticista da Unidade de Imunologia do HCPA.

\*\*\*\*\* Prof. Assistente do Departamento de Medicina Interna e médica da Unidade de Imunologia do HCPA.

\*\*\*\*\* Prof. Assistente da Faculdade de Farmácia da UFRGS.



Fig. 1 - Paciente portador de Angioedema Hereditário

necessidade de traqueostomia quando ocorrer edema importante da face e mucosas.

c) A terapêutica das crises pode ser realizada com a infusão de plasma fresco, contendo o inibidor que está em falta (4). Esta transfusão pode também ter efeitos negativos, pois estamos fornecendo mais substrato (C1) para ser ativado pela falta do inibidor. Na nossa experiência a transfusão deve ser tentada nos casos graves. Anti-histamínicos e corticosteróides não apresentam benefício.

O presente trabalho é um relato prévio de uma família do interior do Rio Grande do Sul, composta por 48 pessoas, distribuídas em quatro gerações e com a doença manifestada em 15 indivíduos (Fig. 3).

O primeiro paciente detectado internou-se no HCPA, encaminhado pela Santa Casa de Porto Alegre, para tratamento de linfoma. Durante a sua internação apresentou episódios típicos de Angioedema Hereditário (intenso edema de membros superiores, dor abdominal e vômitos), confirmados pela história familiar e pela dosagem de C4 por imunodifusão radial (8,0 mg/dl). Esse paciente é pai de nove filhos, cinco dos quais portadores da doença (Fig. 4). Seu pai, já falecido, tinha quatro irmãos e era o único a apresentar a doença, herdada, por sua vez, de sua mãe (também já falecida).

O objetivo desse trabalho é determinar a existência de alguma correlação entre os genes do sistema maior de histocompatibilidade (HLA) e o gene autosômico dominante responsável pela doença.

A identificação recente desta família de múltiplos afetados possibilitou-nos estudar se existe relação entre esta deficiência do sistema do complemento e o sistema HLA. A ocorrência de diversos defeitos genéticos, acarretando deficiências de alguns dos componentes do sistema do complemento, tem sido demonstrada e, em alguns casos, existe relação com o sistema HLA. Os genes, responsáveis pela síntese de C2 e C4, assim como o polimorfismo do fator B da via alternada do sistema do complemento estão ligados ao complexo genético HLA e localizados no mesmo cromossomo. No camundongo também foi observada a localização de genes responsáveis pela síntese de compo-

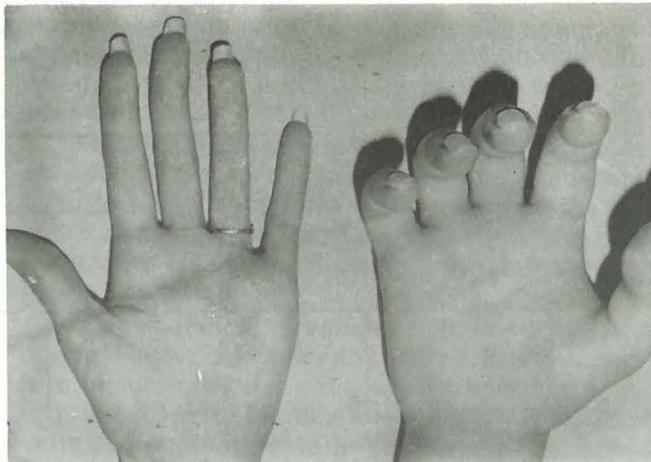


Fig. 2 - Mãos de paciente com Angioedema Hereditário. A mão direita, edema importante.

nentes do complemento na região H-2, equivalente à região HLA humana.

Os antígenos HLA são produtos existentes na membrana celular de células humanas provenientes de genes encontrados no cromossoma nº. 6.

Estes genes são os responsáveis indiretos pela rejeição de transplantes de órgãos e estão ligados à presença de diversas patologias humanas (5).

O pai do caso índice da primeira família tinha falecido por angioedema, herdara a patologia de sua mãe, também já falecida.

Verificamos que os haplótipos do primeiro paciente são A2/B15 e A19/B40, enquanto que os de sua esposa (não acometida da doença) são A3/B27 e A2/B12 (Fig. 3). Analisando a herança destes haplótipos juntos aos nove filhos, constatamos que cinco deles herdaram o haplótipo paterno A2/B15, dois deles acometidos e três não, e que três indivíduos herdaram o haplótipo A19/B40, todos acometidos. Quanto aos haplótipos maternos, vimos que oito filhos receberam o haplótipo A3/B27, sendo cinco acometidos e três não, e que apenas um indivíduo herdou o haplótipo A2/B12, sendo este normal.

Na segunda família estudada (Fig. 5), a paciente portadora da doença era irmã do primeiro indivíduo analisado na família 1. Apresentou os haplótipos A30/B17, A2/B12. Dos cinco filhos do casal, três eram portadores da doença. O haplótipo A2/B12 foi herdado por dois filhos doentes e o haplótipo A30/B17 foi herdado por um filho doente e outro não portador do distúrbio. Um indivíduo não pôde ser avaliado.

Estudando estes resultados, verificamos não existir correlação entre a herança do sistema HLA e a herança do angioedema hereditário, ocorrendo o mesmo com os grupos sanguíneos ABO e Rh. Os mesmos haplótipos HLA dos pais afetados estiveram presentes tanto em filhos doentes, como em sadios.

## MATERIAL E MÉTODOS

Após a identificação do primeiro paciente desta grande família, um dos autores (J.N.) foi ao interior do Estado à procura da maioria dos familiares. Coletou

Fig. 3 - Angioedema Hereditário: Apresentação de uma família e correlação com antígenos HLA.

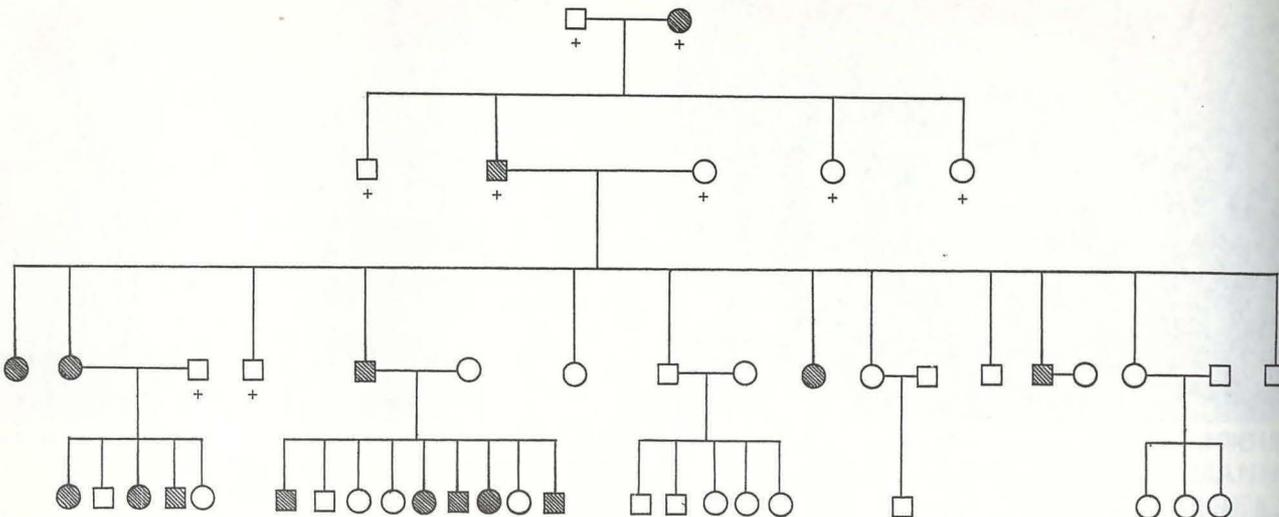


Fig. 4 - Angioedema Hereditário: Apresentação de uma família e correlação com antígenos HLA, família nº. 1.

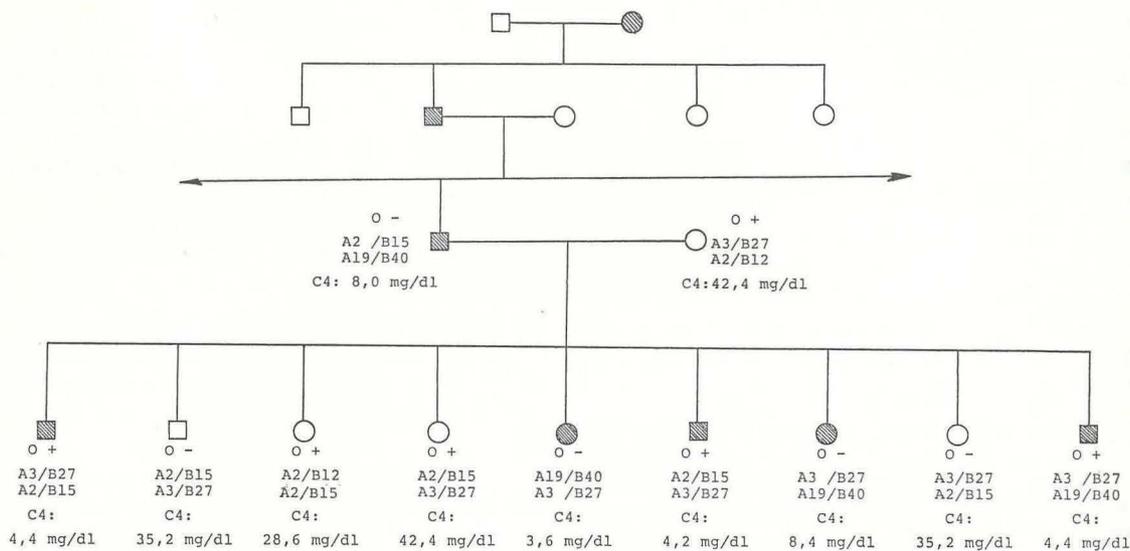
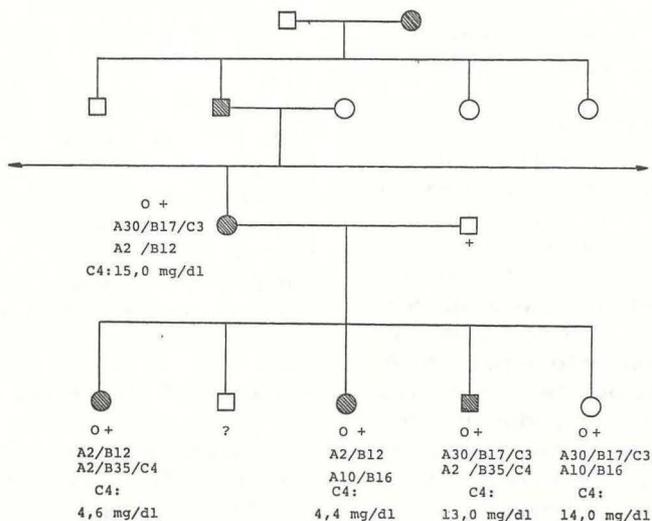


Fig. 5 - Angioedema Hereditário: Apresentação de uma família e correlação com antígenos HLA, família nº. 2.



sangue de 16 indivíduos de duas gerações mais afetadas, completando duas famílias inteiras.

Tipagem HLA foi realizada, utilizando-se a técnica de citotoxicidade preconizada pelo NIH-USA (6). Cento e vinte anticorpos anti-HLA foram utilizados, procurando cobrir os diversos antígenos HLA já conhecidos para os locos A, B e C (HLA-A, HLA-B e HLA-C).

O grupo sanguíneo ABO e Rh foi determinado pela técnica convencional utilizada em bancos de sangue e a fração C4 do complemento foi dosada por imunodifusão radial com placas do laboratório Behring. A razão para a quantificação deste componente do sistema do complemento, é devido a ser o próximo componente após a ativação em cascata de C1 (C1, 4,2,3,5,6,7,8,9). Como não possuímos reativos para dosar o inibidor de C1 esterase e mesmo do C1, o C4 parece ser de muita utilidade na confirmação diagnóstica. O consumo de complemento, ativado desde C1, faz com que C4 e C2 possam ser encontrados em concentrações anormais, diminuídas. O normal da concentração de C4 é de 20-50 mg/dl (7).

A análise simples da segregação de haplótipos HLA de indivíduos afetados para seus descendentes favorece conhecermos se existe ou não ligação entre os genes HLA e a doença.

## RESULTADOS

A história e exame físico da família 1 detectou a possível presença de seis indivíduos afetados. A dosagem de C4 confirmou a suspeita clínica. Na família 2 existiam quatro indivíduos portadores da doença e com C4 em concentração diminuída. Um dos pacientes apresentou nível de C4 de 14 mg/dl, mas não apresentava história de angioedema.

## DISCUSSÃO

O angioedema hereditário é uma doença rara e que tem sido esporadicamente observada em nossa atividade clínica. O primeiro caso observado por um dos autores (L.F.J.) foi em 1972, tendo sido confirmado com dosagens no exterior. A paciente veio a falecer por edema de glote e anóxia cerebral, quando em uma das crises procurou recursos em localidade distante da capital e, pensando tratar-se de reação alérgica, os profissionais que a atenderam procuraram resolver a situação com medicações como adrenalina, corticosteróides e anti-histamínicos. No momento que observaram não haver resposta ao tratamento tentaram a traqueostomia, mas já havia acontecido dano irreversível cerebral.

O segundo caso foi diagnosticado em 1974 (L.F.J.), tendo sido confirmado laboratorialmente no próprio

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O paciente vem sendo acompanhado desde então e está atualmente em uso de DANAZOL. A mãe deste paciente faleceu por edema de glote.

A família descrita neste trabalho está sendo acompanhada e alguns dos pacientes que apresentam quadro clínico mais grave estão utilizando Danazol. Todos os membros da família receberam informações por escrito sobre a doença, inclusive sobre o tratamento das crises.

O angioedema hereditário poderá ser mais frequentemente diagnosticado caso tenhamos em mente o quadro clínico e o diagnóstico diferencial com manifestações alérgicas. A dosagem de C4 foi importante para confirmar este defeito, mesmo em paciente fora da crise aguda.

No presente trabalho não observamos relação entre o sistema HLA e a falta do inibidor de C1 esterase. O gene que leva à manifestação fenotípica de angioedema hereditário segrega independente dos alelos que determinam os antígenos do sistema HLA. O gene responsável por este inibidor não está situado na mesma região dos diversos locos HLA e talvez localize-se em outro cromossoma, ainda não identificado.

## CONCLUSÕES

O estudo de famílias com diversos membros afetados pela mesma patologia favorece a análise da possível relação entre genes do sistema HLA e esta doença. A segregação, não casual, de haplótipos HLA de pais afetados para seus filhos doentes demonstra a relação entre o sistema imunogenético HLA e esta doença. O estudo de famílias é o ideal para chegarmos a conclusões definitivas sobre este tipo de relação genética.

A análise desta grande família com várias gerações acometidas de angioedema hereditário é suficiente para concluirmos definitivamente que não existe relação entre esta patologia e o sistema HLA. A importância deste fato reside no que já adiantamos anteriormente: vários componentes do sistema do complemento já foram identificados próximos dos locos HLA no cromossomo nº. 6 humano. O inibidor de C1 esterase não está localizado nesta região.

A observação de vários casos de angioedema hereditário no nosso Estado, acrescentando que após a descrição desta família, diagnosticamos mais dois casos novos, levou-nos a procurar estender nossa experiência, por meio desta publicação, aos médicos da comunidade. A oportunidade de tentar relacionar esta patologia com o sistema HLA não foi perdida.

## SUMMARY

The authors present their experience with Hereditary Angioedema describing many cases in one family from Rio Grande do Sul. The afflicted family

was investigated by C4 measurements, HLA typing, as well as typing for blood groups and the Rh system. The conclusion was that there is no association between

the appearance of the disease and histocompatibility antigens, blood groups ABO or Rh. The measurement of

C4 is important in establishing the diagnosis of Hereditary Angioedema.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 GUPTA, S. Hereditary Angioedema In: BEGSMA, D. *Birth Defects Compendium*. The National Foundation March of Dimes, Alan R. Liss, Inc. New York, 1979, cap. 1, p. 54.
- 2 ROSEN, F.S.; ALPER, D.A. Disorders of the Complement System. In: STIEHM, E.R.; FULGINITI, V.A. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, Saunders Company, 1980, cap., 19, p. 380-5.
- 3 GELFMAN, J.A. Treatment of Hereditary Angioedema with Danazol. *New England Journal of Medicine*, 295: 1444, Jan., 1976.
- 4 PICKERING, R.J. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet*. 1:326, 1969.
- 5 JOBIM, L.F. & PEIXINHO, Z. Imunologia dos Transplantes. In: JOBIM, L.F., MENDES, N.F. & LIMA, A.O. *Imunologia Clínica*. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan, 1980, cap. 17, p. 212-29.
- 6 STAFF RESEARCH RESOURCES BRANCH, NIAD: *NIH Lymphocyte Microcytotoxicity Technique*. In: Manual of Tissue Typing Technique, Bethesda, Maryland 1976, p. 22-4.
- 7 SILVA, W.D. & KINIPS, T.L. Sistema Complemento. In: JOBIM, L.F.; MENDES, N.F.; LIMA, A.A. *Imunologia Clínica*. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan, 1980, cap. 4, p. 27-43.

## Auto-Avaliação

**Preparado por:  
Dr. Flávio Kelbert**

Paciente masculino de 60 anos com fibrilação atrial crônica por cardiopatia isquêmica, fazendo uso há anos de digoxina 0,325 mg (1 comprimido e meio ao dia).

Após jantar em restaurante apresenta náusea, vômitos alimentares e diarreia. É atendido na emergência de hospital geral, apresentando-se normotenso e com frequência cardíaca em torno de 120 batimentos, por minuto. Eletrocardiograma revela fibrilação atrial, crescimento ventricular esquerdo e alterações mistas da repolarização ventricular, com observação entre parêntese de possível sinal de impregnação digitalica. O paciente é internado com suspeita de

intoxicação digitalica. É iniciado o tratamento parenteral de reposição hidroeletrólítica, além de suspender a digoxina. Vinte e quatro horas após continua com náusea, vômitos e diarreia.

Sua frequência cardíaca é de 140 batidas por minuto. O tratamento é mantido.

- a) O diagnóstico inicial estava certo e a evolução confirmou isto?
- b) O diagnóstico inicial estava errado e a evolução confirmou isto?
- c) São necessárias mais 24h de observação para concluir o diagnóstico?

(Resposta na página 266)