

Ascite como apresentação de angioedema hereditário

J. ALBERTO FERREIRA¹, R. CORREIA ABREU², EUNICE CASTRO¹, CRISTINA SARMENTO³, CÂNDIDA CRUZ³, J. TORRES COSTA⁴, MARIANELA VAZ⁵

RESUMO

Os autores apresentam o caso de uma doente de 33 anos, caucasiana, que desde há 8 anos desenvolve quadros de angioedema das extremidades, acompanhado nos últimos 3 anos de dor e distensão abdominal. Recorre ao S.U. do HSJ pelos mesmos sintomas e vômitos, detectando-se a presença de ascite. No período de 96 horas assistimos e confirmamos o aparecimento e regressão espontânea de dois episódios de ascite.

Dos exames efectuados detectaram-se as alterações dos factores do complemento: C1 inibidor (5 mg/dl) e C4 (3 mg/dl) diminuídos e C1q (15,7 mg/dl) e C3 (106 mg/dl) normais. Foi efectuado o diagnóstico de Angioedema por défice de C1 inibidor e medicada com ácido tranexâmico e danazol, com boa resposta. A introdução de ansiolítico (mexazolam) possibilitou a redução gradual da terapêutica até 500 mg/dia de ácido tranexâmico mantendo o controle dos sintomas.

Palavras-chave: angioedema hereditário, ascite, C1 inibidor, ácido tranexâmico, danazol.

SUMMARY

ASCITES AS PRESENTATION OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

A 33-year-old caucasian woman, known to have episodic attacks of angioedema of the extremities for 8 years and in the last 3 years often associated with abdominal distension and pain. She presented herself at the emergency department after experiencing acute severe lower abdominal pain, distension and vomiting. Abdominal ultrasonography showed presence of ascites.

In a period of 96 hours we could confirm the presence and the spontaneous regression of two episodes of ascites.

All laboratory exams were normal, except the complement components: diminished C1 inhibitor (5 mg/dl) and C4 (3 mg/dl) with normal C1 (15,7 mg/dl) and C3 (106 mg/dl). Diagnosis of Hereditary Angioedema due to C1 inhibitor deficiency was made and the patient started treatment with tranexamic acid and danazol with good results. However, after anxiolytic treatment (mexazolam), it was possible to diminish tranexamic acid to 500 mg/day without symptoms.

Key-words: hereditary angioedema, ascites, C1 inhibitor, tranexamic acid, danazol.

INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AH) é uma doença genética caracterizada clinicamente por episódios recorrentes de edema agudo localizado e bioquimicamente por um défice quantitativo ou funcional do inibidor do primeiro componente da cascata do complemento, o C1 inibidor (C1-INH).

O gene que controla a síntese do C1-INH está localizado no cromossoma 11 e o DNA do gene estrutural pode apresentar vários tipos de alterações, de forma que cada família afectada tem a sua característica genética própria.¹

Apresenta transmissão autossómica dominante, afectando entre 1:50.000 a 1:150.000 indivíduos.²

A primeira descrição da patologia foi efectuada por Graves³ em 1863, sendo necessário esperar mais 120 anos para que o mecanismo envolvido fosse esclarecido, nomeadamente com a demonstração da alteração ao nível do C1-INH.⁴

Dos fenótipos do AH, o tipo I é o mais frequente (85%), caracterizando-se pela presença de níveis baixos ou indetectáveis de C4 e C1-INH.³ O tipo II representa cerca de 15% dos casos, apresenta níveis baixos ou indetectáveis de C4, mas o C1-INH está normal ou até ligeiramente aumentado, embora com actividade funcional diminuída.⁵

O C1-INH tem um efeito modulador na activação de vários mecanismos fisiológicos de regulação homeostática:

¹ Interno Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

² Interno Complementar de Doenças Infecciosas, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de S. João, Porto

³ Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina I, Hospital de S. João, Porto

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

⁵ Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

sistema do complemento, sistema da síntese das cininas, sistema intrínseco da coagulação e sistema fibrinolítico.^{6,7}

Na cascata do complemento, o C1-INH impede a activação do primeiro factor (C1), com a consequente não activação dos seus dois substractos, o segundo (C2) e quarto (C4) componentes.⁷ Agostini e Cicardi² demonstraram que os episódios de angioedema caracterizam-se por uma clivagem do cininogénio com a formação de plasmina. O resultado final desta activação é a libertação local de mediadores vasoactivos com aumento da permeabilidade capilar. Esta situação leva ao aparecimento de edema por extravasamento do fluído intravascular.

Os episódios de AH são autolimitados, com duração de 12-72 horas e manifestam-se por edema localizado, que habitualmente ocorre na face, extremidades, vias respiratórias superiores e aparelho gastrointestinal.^{2,3} O edema da parede intestinal causa frequentemente um quadro de dor abdominal similar ao do abdómen agudo.^{8,9,10} Outro tipo de sintomas abdominais são menos comuns, nomeadamente a presença de ascite.^{2,3}

A redução da fracção de C4 é um teste simples e prático, no rastreio de formas hereditárias de angioedema.¹⁰ Contudo, o estudo mais alargado do complemento torna-se necessário para a exclusão das formas adquiridas de angioedema.¹¹

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 33 anos, caucasiana, previamente saudável, sem antecedentes cirúrgicos nem medicamentosos. Há 8 anos inicia quadros esporádicos de angioedema das extremidades com 24 a 48 horas de evolução, por vezes associados a traumatismos, mas geralmente sem factor desencadeante aparente. Nos últimos 3 anos estes episódios aumentaram de frequência (mais de uma vez por mês), sendo acompanhados de dor, distensão abdominal e vômitos, sem alterações do trânsito intestinal. Recorreu por diversas vezes ao Serviço de Urgência onde lhe era administrado antihistamínico e corticóide por via parentérica sem eficácia terapêutica. Os episódios, com ou sem tratamento, regrediam após 24 a 48 horas. O agravamento da sintomatologia coincidiu com um período conturbado da sua vida devido à doença prolongada e fatal de um familiar próximo.

Em Dezembro de 1999 recorre ao S.U. do Hospital de São João (HSJ) por novo episódio de dor abdominal intensa e vômitos. Ao exame físico apresentava-se apirética, com abdómen distendido, sem sinais de irritação peritoneal e macicez variável à percussão. Efectuou hemograma que foi normal e ecografia abdominal que revelou presença de ascite. A TAC mostrou ascite de médio volume e pequeno aumento das dimensões hepáticas, sem alterações estruturais. Foi internada para estudo.

Na ausência de terapêutica, ao 2º dia de internamento, a ascite regride. Ao 4º dia reinicia dor abdominal intensa e sensação de distensão. Efectuou nova ecografia abdominal que mostrou reaparecimento de ascite de médio volume com fígado normal. A punção revelou líquido ascítico amarelo citrino, com características de exsudado, estéril, com 1600 células/mm³, predomínio de linfócitos, com células mesoteliais, mas sem células malignas. Dois dias depois o quadro regride espontaneamente.

Dos exames efectuados em período de crise destacam-se as alterações dos factores do complemento com C1 inibidor: 5 mg/dl (normal: 26-39), C4: 3 mg/dl (normal: 12-36), C1q: 15,7 mg/dl (normal: 7,9-25,1) e C3: 106 mg/dl (normal: 83-177). Estes resultados foram semelhantes em período assintomático.

Não se detectaram alterações no restante estudo efectuado: hemograma, exame bioquímico, electroforese de proteínas, serologia (CMV, Herpes simplex, Epstein-Bar e Toxoplasmose), marcadores de hepatite B e C, HIV, marcadores tumorais (CEA, CA 125, CA 19.9, a-fetoproteína, imunoglobulinas (A, M, G e E), imunofenotipagem, auto-imunidade (ANA, DNAs, anti-SS a/b, anti-Sm, ANCA P e C, anti-tiroideus e factor reumatoide), proteína C reactiva, hemoculturas, sedimento e exame bacteriológico de urina, radiografia pulmonar, ecografia pélvica e mamária.

Voltando a examinar a história familiar, encontramos alguns episódios de edema das extremidades, de intensidade ligeira a moderada, na mãe da doente que, no entanto, se encontra assintomática há mais de vinte anos.

O resultado do estudo do complemento e a existência de história familiar levou ao diagnóstico de Angioedema Hereditário por défice de C1 inibidor (tipo I).

Foi instituído tratamento com ácido tranexâmico (2000 mg/dia) e danazol (200 mg/dia).

Obteve-se uma boa resposta a estes fármacos, com diminuição franca da frequência e gravidade dos episódios, havendo apenas referência a discretos edemas periféricos, sem envolvimento intestinal. A introdução de ansiolítico (mexazolam - 1,5 mg/dia) possibilitou a redução gradual da terapêutica até 500 mg/dia de ácido tranexâmico mantendo o controle dos sintomas.

DISCUSSÃO

O AH do tipo I é uma doença autossómica dominante causada pela ausência do C1-INH. Caracteriza-se por episódios recorrentes de angioedema envolvendo qualquer parte do corpo, em que o aparelho gastrointestinal é frequentemente atingido.^{3,8}

Do edema da submucosa pode resultar obstrução intestinal transitória causando dor abdominal intensa, frequentemente similar à do abdómen agudo,¹² podendo ser o único sintoma em 50% dos doentes.¹³ Não raramente, a dor acompanha-se de náuseas ou vômitos (88%) e diarreia aquosa (23%).¹³ Na nossa doente a dor abdominal

e, por vezes, os vômitos foram os sintomas verificados nas ocasiões em que se desenvolveu o angioedema.

Este caso tem a particularidade, já de si rara, do envolvimento abdominal se acompanhar de ascite, bem como o facto de no intervalo de 96 horas termos assistido e confirmado o aparecimento e resolução espontânea de dois episódios de ascite, sem qualquer intervenção terapêutica. Em alguns dos poucos casos semelhantes descritos na literatura, a ascite foi encontrada na laparotomia após diagnóstico errado de abdómen agudo.^{2, 12, 14}

O rápido desenvolvimento da ascite, quando de grande volume, pode levar ao choque hipovolémico, na sequência da rápida extravasão de fluido intravascular para o peritoneu.^{14, 15} Nesta doente, dado a ascite ser de médio volume (500 ml), os episódios de vômitos serem pouco abundantes e não se acompanharem de diarreia, nunca encontramos sequer sinais de hemoconcentração.

Como ficou patente, o envolvimento abdominal no AH é habitualmente autolimitado quanto à duração e gravidade e raramente coloca a vida em perigo.¹³ Não há registo de ruptura de vísceras ou necrose da parede intestinal,¹³ apesar de, por vezes, o doente ser submetido a procedimento cirúrgico desnecessário após diagnóstico errado de abdómen agudo.^{12, 16} Os casos fatais devem-se ao envolvimento das vias aéreas superiores.^{3, 10}

Deste modo, a investigação ecográfica de uma dor abdominal recorrente, em doentes com angioedema, independentemente da presença de ascite, poderá evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias.

Os episódios de AH têm início frequentemente após a puberdade, embora se possam iniciar em qualquer idade, havendo um atraso médio no diagnóstico de cerca de cinco anos.^{3, 8} Tal como no presente caso, dada a raridade da patologia e a ausência de médicos com formação específica nesta área nos serviços de urgência, é frequente que durante anos estes doentes sejam submetidos a múltiplos tratamentos de corticoterapia e antihistamínicos sem qualquer resultado prático.

O estudo do complemento é fundamental para o diagnóstico. A determinação do C4 é o teste mais simples usado no diagnóstico do AH.¹⁰ Mas, a determinação dos restantes factores é importante para a exclusão das formas adquiridas de angioedema.¹¹ Assim, a presença de níveis diminuídos de C4, C1-INH e C2 (este apenas durante as crises) e de níveis normais de C1q e C3, são o padrão habitual do AH (tipo I).^{3, 10, 11} A existência de história familiar e o envolvimento abdominal reforçam o diagnóstico.¹⁰

Dos vários factores desencadeantes ou agravantes destacam-se os traumatismos (54%), a ansiedade ou stress emocional (43%), estrogénios e o período menstrual. A maior parte dos autores referem melhoria dos sintomas durante a gravidez, apesar das alterações hormonais e do trauma físico na ocasião do parto. Há, no entanto, raros

relatos de aumento da frequência e gravidade dos episódios nos dois últimos trimestres.^{3, 17}

No caso que apresentamos, houve uma gravidez e parto eutócico, que decorreram sem qualquer intercorrência.

O stress emocional terá tido grande influência na evolução deste caso. O agravamento da frequência e da intensidade dos sintomas coincidiu com o início da doença arrastada e fatal de um familiar próximo e persistiu durante cerca de 18 meses até à realização do diagnóstico e início do tratamento adequado. Por outro lado, apesar da boa resposta à terapêutica instituída: ácido tranexâmico e danazol, ainda se verificaram alguns episódios discretos de edema das extremidades. Facto importante foi a introdução de ansiolítico (mexazolam), que contribuiu para a estabilidade emocional com consequente melhoria da doença. Isto possibilitou a redução gradual da medicação de ácido tranexâmico, sem agravamento da sintomatologia. A doente foi entretanto submetida a procedimento dentário, efectuando profilaxia, sem qualquer complicação.

O ponto-chave da intervenção na doença, quando indicada (doentes com um ou mais episódios graves por mês 2, 3, 18), é a profilaxia dos episódios.^{3, 10} Para tal dispomos de várias alternativas terapêuticas: a ideal seria o concentrado de C1 inibidor, mas a dificuldade em produzir grandes quantidades, associado ao seu elevado custo, condicionam o seu uso a casos muito graves em que haja risco de vida.¹⁹ Para a generalidade dos doentes os inibidores do plasminogénio (ácido e-aminocaproico e ácido tranexâmico) e os androgénios (danazol e stanozolol) são os fármacos de escolha.^{3, 10}

Na nossa doente optamos pelos primeiros devido à menor incidência de efeitos co-laterais apesar da sua menor eficácia.^{3, 20} De entre os androgénios, optamos pelo danazol, que embora mais oneroso, apresenta menor incidência de efeitos masculinizantes.^{13, 18}

O Angioedema Hereditário é uma patologia rara que envolve o doente, a família e o médico. O diagnóstico depende de uma cuidada história clínica e exame físico e de exames laboratoriais adequados. A ponderação da necessidade de tratamento profilático, suporte psicológico e aconselhamento genético completam a abordagem da doença.³

REFERÊNCIAS:

1. **Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, et al.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1987; 317: 1-6
2. **Agostini A, Cicardi M.** Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-15
3. **Chaim M, Brickman.** In: Clinical Management of Urticaria and Anaphylaxis. Ed: *Alan L Schocket - Marcel Dekker, Inc.* 1993, cap. 4: 99-116
4. **Donaldson VH, Evans RR.** A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med* 1963; 35: 37-44

5. **Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, et al.** Response of variant hereditary angioedema phenotypes to danazol therapy. *J Clin Invest* 1979; 64: 280-6
6. **Huston DP, Bressler RB.** Urticaria and Angioedema. The Medical Clinics of North America. *Clinical Allergy* 1992; 76: 805-40
7. **Frank MM.** Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1525-30
8. **Alonso ME, Branco-Ferreira M, Spínola-Santos A, Pedro E, Palma-Carlos AG.** Angioedema hereditario: formas infrecuentes de presentación. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 228-31
9. **Torres da Costa J, Moreira Silva JP, Cunha L, Miranda M, Plácido JL, Vaz M.** Hereditary angioedema presenting with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105: 1898-9
10. **Kaplan A.** Urticaria and Angioedema. In *Allergy, Principles and Practice*. Ed: **Middleton E, Reed CE, Ellis EF** et al 5th ed, 1998, cap 79: 1104-22
11. **Pereira AC, Alendouro P, Lourenço M, Loureiro AC, Ribeiro H, Chieira C, Robalo Cordeiro AJA.** Angioedema: Déficit de inibidor de C1 Esterase (C1-INH). *Rev Port Imunoalergol* 1995; 3: 11-6
12. **Weinstock LB, Kothari T, Sharma RN, Rosenfeld SI.** Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterol* 1987; 93: 1116-8
13. **Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP.** Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580-93
14. **Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D.** Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 237-9
15. **Branco Ferreira M, Pedro E, Pereira Barbosa MA, Palma-Carlos AG.** Ascitis in hereditary angioedema. *Allergy* 1998; 53: 543-5
16. **Marenah CB, Quiney JR.** C1 esterase inhibitor deficiency as a cause of abdominal pain. *Br Med J* 1983; 286: 786-7
17. **Brickman CM, Hosea SW.** Hereditary Angioedema. *Int J Dermat* 1983; 22: 141-63
18. **Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al.** Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73
19. **Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al.** Hereditary Angioedema: An Infrequent Cause of Abdominal Pain with Ascitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 471-4
20. **Frank MM, Sergent JS, Kane MA, et al.** Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12