

Angioedema adquirido autoimune de difícil controle em paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Vilson Furlanetto Junior¹, Karina de Souza Giassi¹, Fabrício de Souza Neves²,
Adriana Fontes Zimmermann², Gláucio Ricardo Werner Castro², Ivânio Alves Pereira³

RESUMO

O angioedema adquirido é causado por diferentes medicamentos e doenças linfoproliferativas, e tem sido raramente relacionado com a presença de doenças autoimunes. Descrevemos aqui uma paciente de 47 anos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com envolvimento cutâneo importante que desenvolveu angioedema recorrente localizado em face incluindo lábios e pálpebras, membros superiores e tórax, não acompanhado de urticária e com dosagem do inibidor de C1 esterase reduzida. A utilização de antimaláricos, glicocorticoides e pulsoterapia com metilprednisolona associada ao uso de azatioprina não determinou melhora. A paciente utilizou também danazol sem sucesso, e apresentou resposta clínica somente após ter sido submetida a múltiplas sessões de plasmáfereze, ocorrendo inclusive resolução de extenso angioedema na mucosa do trato gastrointestinal.

Palavras-chave: angioedema adquirido, deficiência de C1-INH, lúpus eritematoso sistêmico.

INTRODUÇÃO

Os quadros de angioedema por deficiência do inibidor de C1 esterase (C1-INH) são causados por herança genética [angioedema hereditário (HEA)], mas podem, também, ser secundários a causas adquiridas [angioedema adquirido (AAE)]. Classicamente, o angioedema é recorrente e não se acompanha da presença de urticária, podendo acometer o tecido subcutâneo, principalmente localizado em extremidades, face e tronco, e a submucosa do trato respiratório e intestinal. O acometimento destes últimos pode provocar edema laríngeo e abdome agudo obstrutivo, respectivamente.

O AAE autoimune secundário a lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido raramente relatado, o que motivou a descrição do presente caso.

RELATO DE CASO

Paciente gênero feminino, 47 anos, com diagnóstico de LES (critérios da ACR) há cinco anos com *rash* cutâneo (envolvimento cutâneo subagudo), poliartralgia, alopecia, *rash* malar e fotossensibilidade. Tinha FAN pontilhado grosso 1/320, anti-Ro (SSA) positivo, C3 e C4 reduzidos. Usava prednisona 10 mg/dia, cloroquina 250 mg/dia, quando há dois anos passou a apresentar angioedema localizado, com predomínio em pálpebras, lábios, membros superiores e tronco de duração de 1 a 5 dias. Teve pouca resposta ao uso de anti-histamínicos e glicocorticoide (prednisona 60 mg/dia), e evoluiu com dor abdominal, diarreia e má absorção, sendo constatado na endoscopia angioedema da submucosa. A dosagem do inibidor de C1 esterase (nefelometria) se mostrou reduzida 8 mg/dL (normal

Recebido em 30/03/2009. Aprovado, após revisão, em 27/08/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED – UFMS)

1. Médicos, ex-alunos do curso de graduação em medicina da UFSC

2. Médicos-assistentes do Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

3. Chefe do Núcleo de Reumatologia da UFSC

Endereço para correspondência: Ivânio Alves Pereira. Av. Rio Branco, 448 salas 304 e 306. Florianópolis, SC - Brasil. CEP: 88015-200. Tel: 55 48 3028-8898 / 3025-0536 / 3224-0564. Fax: 55 48 3222-3263. E-mail: ivaniop@matrix.com.br

15 a 34 mg/dL), e a paciente fez uso de danazol 200 mg duas vezes ao dia, com discreta melhora do quadro. Foi introduzido azatioprina 2 mg/kg/dia, ácido tranexâmico 1,5 g/dia e pulso-terapia com metilprednisolona 1,0 g três dias, sem resposta. Submetida a 10 sessões de plasmaferese com resolução do angioedema, incluindo o da mucosa de trato gastrointestinal (TGI). Após três a quatro meses do último episódio de angioedema e com bom controle do quadro, a paciente é reinternada pelo aparecimento há 24 horas de paraplegia e pneumonia aspirativa secundária a metástase intramedular e cerebral de adenocarcinoma disseminado de foco desconhecido.

DISCUSSÃO

O AAE é classificado como Tipo I quando ocorre um aumento do catabolismo do C1-INH e geralmente encontra-se associado a doenças linfoproliferativas. O Tipo II é sugerido pela presença de autoanticorpos dirigidos contra o C1-INH. Sua presença é característica em doenças autoimunes. O AAE se diferencia clinicamente das formas hereditárias pelo início em idade adulta e pela ausência de história familiar.¹⁻⁴ Mesmo sendo uma doença rara, já foi descrita em diversas situações clínicas: imunodeficiência adquirida, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma gástrico, Síndrome de Sjögren, adenocarcinoma retal, carcinoma pulmonar, LES, leucemia linfocítica crônica, vasculite de Churg-Strauss e hepatite B aguda.⁴ No caso por nós relatado, a associação do AAE ao LES foi sugerida pela longa história de angioedema associada a presença de manifestações clínicas de LES e ausência de outras etiologias na ocasião desta complicação. A ocorrência de neoplasia recente, após três meses do último episódio de angioedema, tornou a associação à neoplasia não considerada.

No caso de LES por nós relatado, o diagnóstico de angioedema por deficiência de C1-INH foi sugerido pela história de episódios recorrentes de angioedema, dor abdominal e edemas localizados em extremidades, de característica não pruriginosa. Os quadros de angioedema podem acometer as vias aéreas,

a faringe, a língua e a laringe, o que determina gravidade e mortalidade de 15% a 33%.^{5,6} Vale ressaltar que os sintomas abdominais como os apresentados pela nossa paciente ocorrem em cerca de 25% dos pacientes e decorrem da presença de edema da mucosa intestinal e estenose.⁴

Com relação à investigação laboratorial, os casos de angioedema associados à deficiência do C1-INH são sugeridos pelos níveis baixos de C4 e normais de C3. A dosagem de C1q irá sugerir a diferenciação entre angioedema hereditário (níveis normais de C1q) e angioedema adquirido cujos níveis de C1q estão reduzidos, pois são consumidos por imunocomplexos.⁷⁻⁸ A investigação do angioedema adquirido segue com a pesquisa de anticorpos anti C1-INH pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA). Este exame não foi realizado na nossa paciente por dificuldade técnica.

Com relação ao tratamento, o uso de concentrado purificado de C1-INH é bem estabelecido.⁵ Altas doses são necessárias no angioedema adquirido, em torno de 12.000 U, quantidades muito superiores às preconizadas no HAE (500-1.500 U), em virtude do catabolismo exacerbado do C1-INH pelos autoanticorpos.^{8,9} Outra alternativa é a administração de plasma fresco congelado, que, por possuir altas concentrações de complemento, pode exacerbar a sintomatologia prévia.^{8,9}

A profilaxia a longo prazo deve ser realizada com agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico. O uso de andrógenos atenuados, como danazol e estanozolol, que estimulam a síntese hepática de C1-INH é bem estabelecida na HAE, porém pacientes com doença adquirida possuem resistência, como no nosso caso aqui relatado. Mesmo assim, Higa *et al.* demonstraram em um relato de AAE que a utilização de danazol foi excelente na remissão do angioedema.¹⁰

Recentemente, a inclusão de rituximabe (anticorpo quimérico anti-CD20) no tratamento do AAE tem apresentado eficiente remissão das crises de angioedema nos quadros de difícil controle não responsivos.¹¹⁻¹⁴

O uso de imunossuppressores (azatioprina, ciclosporina) associados ou não a corticoides⁹ e o tratamento com plasmaferese¹⁵ podem ser efetivos,^{9,15} como no caso por nós relatado.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Pappalardo E, Cacciab S, Suffritti C, Tordaic A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol* 2008; 45:3536-44.
2. Reshef A, Leibovich I, Goren A. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 10:850-5.
3. Nettis E, Colanardi MC, Loria MP, Vacca A. Acquired C1-inhibitor deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35:781-4.
4. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000; 132(2):144-50.
5. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C1 esterase inhibitor deficiency) *J Clin Pathol* 2002; 55:266-70.
6. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-INH deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001; 38:161-73.
7. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(4):274-81.
8. Agostoni A, Aygören-Pursun E, Binkley KE, Cicardi M, Blanch A, Bork K et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin. Immunol* 2004; 114(3 suppl):S51-131.
9. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A. Autoimmune C1 Inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med* 1993; 95:169-75.
10. Higa S, Hirata, H, Minamo S, Hashimoto S, Suemura M, Saek Y et al. Autoimmune acquired form of angioedema that responded to danazol therapy. *Intern Med* 2002; 41:398-402.

11. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Evangelia K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Acquired angioedema: a new target for rituximab? *Haematologica* 2004; 89 (8):104-5.
12. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):S283-5.
13. Levi M, Hack CE, van Oers MH. Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Am J Med* 2006; 119(8):e3-5.
14. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Lara-Jiménez MA, López-Trascasa M, Circadi M, Ortego-Centeno N. Successful use of rituximab in acquired C1 inhibitor deficiency secondary to Sjogren's syndrome. *Lupus* 2008; 17(3):228-9.
15. Young DW, Thompson RA, Mackie PH. Plasmapheresis in hereditary angioneurotic edema and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1980; 140(1):127-8.