

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 plasmaferese, 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.