

Case Report/Caso Clínico

Hereditary angioedema and pregnancy: a case report Angioedema hereditário e gravidez – um caso clínico

Mariana Vide Tavares*, Margarida Tavares**, Margarida Gonçalo***, Maria de São José Pais****, Paulo Moura*****

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

Hereditary angioedema is an autosomal-dominant disease due to a deficiency of C1- esterase inhibitor. It is an uncommon disease that manifests by episodes of angioedema, with possible life-threatening oro-pharyngeal edema and abdominal occlusive or sub-occlusive episodes. There is a paucity of information in the literature concerning this disease in pregnancy; however, some authors describe an increased frequency and intensity of crises during pregnancy, delivery and postpartum. We describe a successful pregnancy in a patient with hereditary angioedema

Keywords: pregnancy; hereditary angioedema; Case report

INTRODUÇÃO

O Angioedema hereditário é uma doença rara, de transmissão autossómica dominante, que se caracteriza por edema da pele e mucosas, sendo causada por um défice de inibidor de C1 (C1 INH) do complemento. Existem 3 subtipos principais: o tipo I, afecta cerca de 85% dos pacientes e caracteriza-se por baixos níveis de C1-INH; o tipo II, com níveis de C1-INH normais, mas funcionalmente deficientes¹; e o tipo III, apresenta níveis normais e funcionalmente competentes de C1-INH e associado a mutações do gene do factor XII da cascata da coagulação e outras alterações ainda em estudo².

O edema causado aquando das crises pode afectar qualquer parte do corpo sendo mais frequentes o edema das extremidades, face, tracto gastrointestinal e vias aéreas superiores. O risco de edema da glote é potencialmente letal e uma das principais causas de mortalidade¹.

A literatura é escassa no que respeita a associação de angioedema hereditário e gravidez. Existem relatos diversos face ao curso desta patologia durante a gravidez, parto e puerpério, normalmente com um curso benigno após instituição de terapêutica adequada. Os autores descrevem um caso de sucesso de uma gravidez numa paciente com diagnóstico de angioedema hereditário.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 32 anos de idade com antecedentes de Angioedema Hereditário do tipo 1, diagnosticado aos 22 anos após crise de edema das extremidades e face. Múltiplos episódios de angioedema, principalmente com sintomatologia ao nível das extremidades e da face, alguns com

* Interna de Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

*** Chefe Serviço Dermatologia; Assist convidada

**** Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia/Obstetrícia

***** Director Serviço Obstetrícia; Professor Associado

edema oro-faríngeo e dispneia, e repetidos quadros suboclusivos abdominais. Analiticamente, os doseamentos de C1INH variavam entre 0,035 e 0,072 g/L (normal: 0,210-0,390g/L) e o C1INH funcional era de 10.5% (normal> 68%; baixo <40%). Os níveis de C4 oscilavam entre 0,02 e 0.05 g/L, nas fases de maior actividade e 0,09 e 0,1 g/L, fora das crises (normal: 0,1 a 0,40 g/L). Os níveis de C3 apresentavam-se sempre dentro da normalidade.

Tem como antecedentes familiares da mesma patologia a mãe, um irmão e uma tia materna, embora com sintomatologia mais fruste. Esteve medicada profilacticamente com Danazol durante 10 anos (200-400 mg/dia/per os). Fazia contracepção com estoprogestativo oral (0.035mg etinilestradiol + 2 mg ciproterona) até há cerca de 2 anos, sem agravamento da frequência e intensidade das crises. Suspendeu medicação cerca de 2 meses antes de pretender engravidar.

Engravidou espontaneamente. Foi referenciada ao nosso serviço às 6 semanas de gestação. Obteve aconselhamento genético em consulta de diagnóstico pré-natal e consulta de genética médica. Optou por não realizar diagnóstico pré-natal molecular orientado. Realizou ecografias às 6,11, 22 e 32 semanas, sem alterações. Não ocorreu qualquer manifestação clínica de angioedema durante a gravidez. Refira-se apenas como única intercorrência um internamento às 36 semanas de gestação por náuseas e vômitos. O quadro clínico referido resolveu com tratamento sintomático (hidratação endovenosa e antieméticos). Internada por início de trabalho de parto às 39 semanas. Foi administrado profilacticamente concentrado de C1-INH 500 UI (Berinert P[®]) por via endovenosa. O parto foi por via vaginal com episiotomia. O recém-nascido era do sexo masculino com 3100 gramas e índice de Apgar 9/10/10. Amamentou sem complicações. O puerpério decorreu sem incidentes. Medicada com progestativo durante a amamentação. Após terminar a amamentação, foi medicada com estoprogestativo transdérmico, tendo-se verificado, no entanto, o agravamento da intensidade e frequência das crises que melhoram significativamente com a sua suspensão. Os doseamentos de C1INH e da sua actividade funcional no RN aos 12 meses mostraram valores normais.

DISCUSSÃO

O Angioedema hereditário é, como referido, uma doença rara que resulta num *deficit* do C1-INH. O inibidor de C1 é uma serina protease importante no controlo da fase inicial da activação do complemento, cininas, coagulação e fibrinólise¹. A activação não controlada destes sistemas condiciona, nas crises, um aumento das cininas com consequente aumento da permeabilidade vascular e angioedema cutâneo e de outros órgãos.

Afecta, segundo a hereditariedade, de forma igual homens e mulheres. No entanto, existe uma predominância do sexo feminino, aparentemente porque as mulheres tendem a ser mais sintomáticas que os homens³.

As crises são caracterizadas por formação de edema subcutâneo e/ou submucoso. A localização, frequência e severidade são extremamente variáveis e podem ser influenciados por vários factores⁴. Estão identificados como possíveis causadores: traumatismos físicos, stress, infecções, intervenções cirúrgicas, e alguns medicamentos⁴. As localizações preferenciais são a pele, mucosas, nomeadamente do tracto gastrointestinal e das vias aéreas superiores. Por vezes as crises podem ser ameaçadoras da vida, principalmente quando comprometem a via aérea.

Numa revisão efectuada a oito doentes de três famílias com angioedema hereditário do tipo I, (onde se inclui a doente referente ao caso clínico) seguidas no serviço de Dermatologia do nosso Hospital, constatou-se que a maioria das crises ocorria ao nível das extremidades ou do tronco, surgindo também, embora com menor frequência, crises transitórias de dor abdominal⁵.

Factores hormonais, particularmente os estrógenos, têm uma importância crucial na precipitação e agravamento das crises nas mulheres⁶. Parece haver uma variação considerável da frequência destas de acordo com fases da vida da mulher: infância, puberdade, menstruação, gravidez e menopausa⁶. Os estrogénios têm um papel importante na síntese de vários genes e proteínas, nomeadamente da cascata da coagulação e do sistema cinina-caliceína, aumentando a síntese de bradicinina e caliceína e consequentemente a permeabilidade vascular. Desta forma, e por acção estrogénica, existe um consumo aumentado de C1-INH⁶.

No caso em análise, a doente esteve medicada alguns anos com um estoprogestativo oral sem agravamento das crises. Todavia, na literatura disponível e em alguns casos clínicos reportados^{7,8}, existe um aumento da intensidade e frequência das crises com a toma destes contraceptivos. Refira-se ainda que quando medicada com estoprogestativo transdérmico após o parto teve agravamento das crises e posterior melhoria após a sua suspensão. A experiência com contraceptivos transdérmicos e angioedema hereditário é escassa⁹. Dois casos estão descritos, um sem agravamento da sintomatologia e outro em que a doente teve o episódio inaugural de angioedema após o início deste tipo de contraceptivo. Assim, e segundo a literatura disponível, parece não haver razão para acreditar que os estoprogestativos administrados por esta via tenham um comportamento diferente dos administrados por via oral⁹.

A informação acerca do angioedema hereditário e gravidez é escassa, limitando-se a alguns casos clínicos e estudos retrospectivos com um pequeno número de casos. A

literatura é também variável acerca do comportamento desta patologia durante a gravidez. Dois estudos recentes, um observacional¹ e um retrospectivo⁴, mostram que na maioria dos casos houve um agravamento das manifestações durante a gravidez, sendo que a maioria das manifestações eram abdominais talvez devido ao aumento da pressão abdominal e nova posição dos órgãos abdominais durante a gravidez devido ao aumento do útero grávido¹. Quanto à distribuição temporal, a maioria das crises ocorreu no terceiro trimestre, enquanto os sintomas são mais intensos aquando de uma crise no primeiro trimestre de gravidez. Refira-se ainda que durante o trabalho de parto e o parto propriamente dito, raramente é descrita uma crise. No puerpério e em particular durante a amamentação, parece haver um novo aumento, quer do número quer da intensidade das crises.

O tratamento preconizado para os episódios agudos durante a gravidez é a infusão de concentrado de C1-INH. É o tratamento mais eficaz e seguro. Em situações urgentes e quando este hemoderivado não está disponível, pode ser administrado plasma fresco congelado. Por vezes, e na ausência de concentrado de C1-INH, anti-fibrinolíticos como o ácido tranexâmico podem ser utilizados. O ácido tranexâmico atravessa a placenta, sendo, até hoje, desconhecidos os seus potenciais efeitos mutagénicos ou outros efeitos deletérios fetais. Assim, o seu uso deve ser cauteloso e quando necessário, limitado ao segundo trimestre. Refira-se ainda que os anti-histamínicos, corticóides e adrenalina são inúteis nesta situação. Fármacos usados na profilaxia de longa duração, como o danazol e o stanozolol, devem ser suspensos antes da gravidez pelo risco de virilização de fetos do sexo feminino.

No caso clínico que descrevemos, não houve qualquer crise severa e/ou exacerbação da doença durante a gravidez. Existiu um acompanhamento pré-concepcional importante. A medicação profiláctica de longa duração utilizada, o danazol, foi suspensa em tempo útil face à sua contra-indicação durante a gravidez. O único episódio mais preocupante ocorreu às 36 semanas de gravidez e que motivou o internamento por náuseas e vómitos, mas a situação resolveu com tratamento sintomático. Como na maioria dos casos reportados na literatura o parto ocorreu por via vaginal, sem incidentes e sob analgesia epidural.

Um consenso de 2004 publicado por Gompels *et al*¹⁰, abordava a gravidez como uma situação especial e preconizava, como atitude obstétrica mais segura, a administração profiláctica universal durante o trabalho de parto de concentrado de C1-INH, ainda que em situações de baixo risco pudesse não ser usado profilacticamente.

No início de 2012, e porque existia uma escassez de informação acerca da forma de actuação em situações ginecológicas e obstétricas em mulheres portadoras de Angioedema Hereditário, foi publicado um consenso internacional e *guidelines*⁹ pela *American Academy of Allergy, Asthma &*

Immunology com este fim. Nesse documento e especificamente em relação à gravidez e puerpério, é preconizada a administração de concentrado de C1-INH como tratamento de primeira linha nas crises. Não é recomendada a administração profiláctica e por rotina de concentrado de C1-INH em partos vaginais sem complicações. De qualquer forma, o fármaco deve estar sempre disponível para administração.

Essencialmente o tratamento deve ser individualizado e tendo em conta a sintomatologia durante a gravidez e partos anteriores, se for o caso. Os partos vaginais são sempre preferíveis em relação à cesariana, que só deve ser realizada por razões exclusivamente obstétricas, pois o stresse cirúrgico e traumatismo mecânico, essencialmente abdominal, serão superiores. A analgesia deve ser preferencialmente epidural face ao risco acrescido de traumatismo endotraqueal e da via aérea com uma possível entubação.

Em conclusão, deve haver uma vigilância atenta da gravidez, essencialmente das possíveis manifestações de sintomatologia aguda, nomeadamente no que diz respeito à sintomatologia abdominal. O tratamento de primeira linha nestas situações é o concentrado de C1-INH. Não está preconizado, no consenso mais recente, a administração profiláctica universal deste fármaco durante o trabalho de parto. No puerpério, deve haver uma atenção especial quanto à amamentação e ao desencadeamento de crises. A contraceção aconselhada, assim como noutra fase da vida da mulher, deve ser adequada, evitando-se os métodos com estrogénios.

REFERENCES

1. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Krenz W. Characterization on acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1-inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(131):e1-7
2. Bowen et al. 2010 International consensus for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2010, 6:24
3. Bork K, Meng G, Satubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006, 119:26-276.
4. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010; 152:44-9.
5. Vieira R. et al. Angioedema Hereditário do Tipo I – revisão de três famílias. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*, 2004, 62(2):169-178
6. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy, Asthma & Clinical Immunol* 2010, 6:17
7. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 271-276
8. Bouillet L. et al. Angioedema and oral contraception. *Dermatology*, 2003; 206:106-109
9. Caballero et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129 (2): 308-320.
10. Gompels M.M., Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*, 2005; 139: 379-394.