

## WHAT ARE OUR OBJECTIVES?

- Dissemination of knowledge.
- Full availability of high-quality medical care.
- Issuance of a health-care ID document, with the diagnosis, treatment and emergency number.
- Promotion of social-scientific meetings.
- Promotion of meetings between patients and doctors.
- Contacts with and membership in national and international organizations or associations whose goals are similar to those of this Association

## WHAT IS ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY?

### DEFINITION AND CLASSIFICATION

Variant of angioedema, due to a deficiency of the inhibitor of the first component of the Complement System, C1-Inhibitor, which can be caused by a genetic defect (hereditary angioedema or HAE) or by excessive consumption (acquired angioedema).

It is estimated that the hereditary form may affect 1 in every 50,000 people. It is transmitted on a dominant autosomal basis (i.e., each child has a 50% chance of inheriting it if one of the two parents has it). In up to 25% of cases, there is a spontaneous mutation (the parents do not have it, the patient is the first to have the genetic defect and from then on it can be inherited by his/her children).

The acquired form is less frequent, around 1 in every 500,000 people.

There is a form of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels, that is called hereditary angioedema with normal C1 inhibitor (HAE-nC1INH). Mutations in the gene F12 that codifies coagulation FXII (HAE-FXII) and the gene PLG that codifies plasminogen (HAE-PLG) have been described in some families. Mutations in other genes have been published as possible causes of HAE-nC1INH (HAE-ANGPT1, HAE-MYOF, HAE-KNG1, HAE-HS3ST6) in isolated families.

### DISEASE SYMPTOMATOLOGY

#### C1 inhibitor deficiency may be asymptomatic.

The disorder is usually characterized by swelling lasting from 2 to 5 days that recurs relatively frequently on a variable basis, and that affects both extremities and internal organs; there is an onset period of progressively increasing intensity of 6 to 24 hours, and it spontaneously subsides or resolves in 12 to 36 hours (without applying treatment). It is not associated with urticaria.

The swelling is white or exhibits a pinkish rash, with compacting of the affected area until it gets very hard and mobility is lost in the area and a period of stability when the skin has a whitish coloring. On occasions it is accompanied by itching or a tingling sensation.

It can affect:

- **Subcutaneous tissue:** face, neck, shoulders, extremities (hands, feet, arms, legs), buttocks, genitals
- **Submucosal tissue of abdominal organs:** stomach, intestine, bladder
- **Submucosal tissue of the upper respiratory tract:** tongue, throat, pharynx and larynx

Swelling of the digestive tract causes abdominal pain and vomiting and it can simulate an acute appendicitis. Swelling of the respiratory tract can cause edema of the glottis with hoarseness and voice loss and in some cases asphyxia.

Precipitating Factors: Traumatism; Some forms of intense physical exercise (e.g., cycling); Surgical operations: Dental extractions; Fatigue; Insomnia; Stress; Disappointment and distress; Infections; Menstruation; Estrogens (oral contraceptives, hormone replacement therapy); antihypertensive drugs of the ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitor group (ACEI)

### DIAGNOSIS

Since this disorder may be similar in its presentation to other forms of angioedema caused by allergies or other medical conditions, a correct diagnosis of HAE is very important to avoid potentially fatal consequences such as asphyxia or unnecessary abdominal surgery.

As a screening technique, levels of C4 are measured, which are lower than normal values both during the crisis period (i.e., swelling) and during periods without symptoms. If these levels are low or even normal, the levels of C1-inhibitor and the functional activity of C1-inhibitor must be determined. Low serum levels of C1-inhibitor or of its functional activity confirm the diagnosis.

In the case of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor, the C4 levels and the antigenic and functional C1 inhibitor levels are usually normal.

### TREATMENT

#### Acute angioedema attacks (upper airways, abdominal and cutaneous):

Intravenous human C1-INHIBITOR plasma concentrate (Berinert® 20 U/kg or Cinryze® 1000U), recombinant human C1 inhibitor (Ruconest® 50 IU/kg) or icatibant acetate (Firazyr®, generic brands) 30 mg subcutaneous. If the attack does not subside shortly depending on the criticality of the affected area, administer an extra dose of Berinert® or Cinryze® one hour later or Ruconest® 2 hours later (the dose of icatibant acetate cannot be repeated at least until 6 hours after the prior dose of icatibant acetate). There is no minimum time interval between administration of C1 inhibitor (plasma derived or recombinant) and icatibant acetate. The treatment should be administered as soon as possible. If these products are NOT available, intravenous tranexamic acid or fresh frozen plasma may be used although they are much less effective.

**Long-term prevention:** According to the international guidelines the first line treatments are plasma human C1-inhibitor concentrate (intravenous: Cinryze® or subcutaneous: Berinert®) twice a week, subcutaneous lanadelumab (Takhzyro®) every 2-4 weeks and oral berotralstat (Orladeyo®) once a day. The second line treatment is an oral attenuated androgen, (danazol - Danatrol®). Oral tranexamic acid (Amchafibrin®) is reserved for isolated cases (children, ...). The dose and interval between doses can be individually adjusted according to the doctor's prescription.

**Short-term prevention (surgical operations, dental manipulation, or oropharyngeal procedures):** Administer 1000 units of intravenous C1-Inhibitor (Berinert®, Cinryze®) (regardless of weight) 1-6 hours before the procedure (as close to the procedure as possible).

The treatment of hereditary angioedema without C-esterase inhibitor deficiency (formerly Type III HAE) is more difficult, since there are still no drugs on the market. The same drugs as for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency are used off-label.

Other recommendations:

- Avoid estrogens (contraceptives with estrogens, hormone replacement therapy).
- Avoid antihypertensive drugs inhibiting the ACE: angiotensin converting enzyme.
- Be careful with the introduction of sacubitril, aliskiren as antihypertensive drugs.
- Be careful with the introduction of gliptins (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, ...) as oral antidiabetic drugs.
- Vaccination against Hepatitis A and B.

**VERY IMPORTANT: antihistamines, corticoids and adrenaline are not effective**

### MEMBERSHIP APPLICATION

Name \_\_\_\_\_ Surnames \_\_\_\_\_  
 Address \_\_\_\_\_ City \_\_\_\_\_  
 Postal Code \_\_\_\_\_ Province \_\_\_\_\_ Country \_\_\_\_\_  
 Telephone \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
 Birth date \_\_\_\_\_ Diagnosis \_\_\_\_\_

Hospital/Doctor \_\_\_\_\_

Send to: **AEDAF**, C/ Las Minas, nº 6. 28250 - Torrelodones(MADRID)  
 or to e-mail: [info@angioedema-aedaf.org](mailto:info@angioedema-aedaf.org)



La Asociación fue fundada en Noviembre de 1998,  
 y tiene más de 430 socios, procedentes  
 de todo el territorio nacional

### A.E.D.A.F.

c/ Las Minas, 6 • 28250 - Torrelodones (MADRID)

[info@angioedema-aedaf.org](mailto:info@angioedema-aedaf.org)  
<https://haei.org/angioedema-aedaf/es/>

T: 629 477 566

Miembro de:

**HAEI** (Hereditary Angioedema International)  
**FEDER** (Federación Española de Enfermedades Raras)  
**EURORDIS** (European Organization for Rare Disorders)

## ¿CUÁLES SON NUESTROS OBJETIVOS?

- Difusión de conocimientos.
- Disponibilidad de asistencia médica completa y de alta calidad
- Emisión de un documento de identificación sanitaria con el diagnóstico, terapia y número de emergencia.
- Promoción de reuniones sociales-científicas.
- Promoción de reuniones entre pacientes y médicos.
- Contactos con y afiliación en entidades o asociaciones nacionales e internacionales con finalidades similares a las de esta Asociación

## ¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA POR DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE C1?

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Variante del angioedema, debido a una deficiencia del inhibidor del primer componente del complemento, C1-inhibidor, que puede ser producida por un defecto genético (angioedema hereditario) o por consumo elevado (angioedema adquirido).

La forma hereditaria se estima que puede afectar a 1 de cada 50.000 habitantes. Se transmite de forma autosómica dominante (esto es, cada hijo tiene una probabilidad del 50% de heredarlo si uno de los dos padres lo padecen). Hasta en un 25% puede tratarse de una mutación espontánea (los padres no lo padecen, el paciente es el primero que tiene el defecto genético y a partir de aquí se hereda).

La forma adquirida es menos frecuente, alrededor de 1 en cada 500.000 personas.

Existe una forma de angioedema hereditario con niveles normales de C1 inhibidor, que se denomina angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH-nC1INH). En algunas familias se han descrito mutaciones en el gen F12 que codifica el FXII de la coagulación (AEH-FXII) y en el gen PLG del plasminógeno (AEH-PLG). Existen familias aisladas en las que se han reconocido mutaciones en otros genes como posibles causantes de AEH-nC1INH (AEH-ANGPT1, AEH-MYOF, AEH-KNG1, AEH-HS3ST6).

### SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La deficiencia de C1 Inhibidor puede ser asintomática.

Los síntomas se presentan con hinchazones de duración de entre 2 y 5 días, que se repiten con relativa frecuencia, de forma variable, y que afectan tanto a extremidades como a órganos internos; tiene un periodo de aumento progresivo de intensidad de 6 a 24 horas, y bajan o ceden en 12 a 36 horas de forma espontánea (sin aplicar tratamiento). No se asocia a urticaria.

La inflamación es de color blanco o sonrosado, con apelmazamiento de la parte afectada hasta llegar a gran dureza y pérdida de la movilidad de la zona, y un periodo de estabilidad con coloración blanca de la piel. En ocasiones se acompaña de picor u hormigueo.

Puede afectar a:

- **Tejido subcutáneo:** cara, cuello, hombros, extremidades (manos, pies, brazos, piernas), glúteos, genitales
- **Tejido submucoso de órganos abdominales:** estómago, intestino, vejiga
- **Tejido submucoso de vías respiratorias superiores:** lengua, garganta, faringe y laringe.

La afectación del tracto digestivo produce dolor abdominal y vómitos y puede simular una apendicitis aguda. La afectación del tracto respiratorio superior puede producir edema de glotis con ronquera y afonía (pérdida de voz) y en algunos casos asfixia.

Factores Desencadenantes: Traumatismos; Algunos ejercicios físicos intensos (p.e., ciclismo); Intervenciones quirúrgicas; Extracciones dentarias; Fatiga; Insomnio; Estrés; Disgustos; Infecciones; Menstruación; Estrógenos (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva); antihipertensivos del grupo inhibidores de la ECA (enzima convertidor de angiotensina) (IECA).

### DIAGNÓSTICO

Debido a que esta enfermedad puede ser similar en sus manifestaciones a otras formas de angioedemas producidas por alergias u otras condiciones médicas, es muy importante un diagnóstico correcto para evitar unas consecuencias potencialmente mortales como la asfixia o intervenciones quirúrgicas innecesarias (p.e., apendicectomía).

Como técnica de despistaje o "screening" (filtrado) se miden los niveles de C4, que están disminuidos respecto a los valores habituales tanto en el periodo de la crisis (esto es, con hinchazón) como en los periodos sin síntomas. Si estos niveles son bajos o incluso normales, hay que determinar los niveles de C1-inhibidor y la actividad funcional de C1-inhibidor. Los niveles bajos en sangre de C1-inhibidor o su actividad funcional confirman el diagnóstico.

En el caso del angioedema hereditario con C1 inhibidor normal, los niveles de C4 y los niveles antigénicos y funcionales del C1 inhibidor suelen ser normales.

### ¿CUAL ES EL TRATAMIENTO?

**Ataques agudos de angioedema (tanto laringeos y abdominales como cutáneos):** concentrado plasmático de C1-inhibidor humano intravenoso (Berinert® 20 U/kg o Cinryze® 1000 U), C1-inhibidor humano recombinante intravenoso (Ruconest® 50 U/kg) o acetato de icatibant (Firazyr®, genérico) 30 mg subcutáneo. Si no remite a corto plazo y dependiendo de la criticidad del área afectada, administrar a la hora una dosis extra de Berinert® o Cinryze® o a las dos horas una dosis adicional de Ruconest® (la dosis de acetato de icatibant no se puede repetir antes de 6 horas). No existe un intervalo mínimo entre la administración de C1-inhibidor (plasmático o recombinante) y el acetato de icatibant. Se aconseja que el tratamiento sea lo más precoz posible. En caso de NO disponibilidad de estos productos es posible emplear ácido tranexámico intravenoso o plasma fresco congelado, aunque son mucho menos eficaces.

**Prevención a largo plazo:** los tratamientos de primera línea según las guías clínicas internacionales son concentrado plasmático de C1 inhibidor intravenoso (Cinryze®) o subcutáneo (Berinert®) dos veces en semana, lanadelumab (Takhzyro®) subcutáneo cada 2-4 semanas, berotralstat (Orladeyo®) oral una vez al día. El tratamiento de segunda línea en un andrógeno atenuado oral danazol (Danatrol®). El ácido tranexámico (Amchafibrin®) oral se reserva para casos aislados (niños, etc). La dosis y el intervalo entre dosis puede ajustarse de forma individual según indicación del médico.

**Prevención a corto plazo (intervenciones quirúrgicas, manipulaciones dentarias u orofaríngeas):** Administrar concentrado plasmático de C1-inhibidor intravenoso (Berinert®, Cinryze®) 1000 U (independientemente del peso) entre 1-6 horas previo al procedimiento (lo más próximo posible al procedimiento).

El tratamiento del angioedema hereditario sin deficiencia del inhibidor de C1 esterasa (antiguamente AEH tipo III) es más difícil, ya que no existe ningún fármaco comercializado. Se utilizan los mismos fármacos que en el angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor, pero fuera de indicación.

Otras recomendaciones:

- Evitar estrógenos (anticonceptivos con estrógenos, terapia hormonal sustitutiva).
- Evitar antihipertensivos inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina).
- Precaución con la introducción de sacubitril, aliskiren como antihipertensivos.
- Precaución con la introducción de gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina,...) como antidiabéticos.
- Vacunación contra la hepatitis A y B.

**MUY IMPORTANTE: los antihistamínicos H1, los corticoides y la adrenalina no son eficaces.**

### SOLICITUD DE AFILIACIÓN

Nombre \_\_\_\_\_ Apellidos \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_ Ciudad \_\_\_\_\_  
 Código Postal \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
 Fecha Nacimiento \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_  
 Hospital de Referencia \_\_\_\_\_  
 Médico Responsable \_\_\_\_\_

Enviar a: **AEDAF**, C/ Las Minas, nº 6. 28250 - Torreldones(MADRID)  
 o al correo electrónico: [info@angioedema-aedaf.org](mailto:info@angioedema-aedaf.org)



The Association was founded in November 1998,  
 and it currently has more than 430 members  
 from all over Spain.

**A.E.D.A.F.**

c/ Las Minas, 6 • 28250 - Torreldones (MADRID)

[info@angioedema-aedaf.org](mailto:info@angioedema-aedaf.org)  
<https://haei.org/angioedema-aedaf/es/>

T: 629 477 566

Member of:

**HAEI** (Hereditary Angioedema International)  
**FEDER** (Federación Española de Enfermedades Raras)  
**EURORDIS** (European Organization for Rare Disorders)