

## **Tratamiento con C1 inhibidor subcutáneo en paciente gestante con angioedema hereditario por mutación del FXII: Control y caso.**

Santiago Martín Just, Lucía Ferrer Clavería, Susana Monzón Ballarín, Carlos Colás Sanz.  
*Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).*

El angioedema hereditario con C1 Inhibidor normal por mutación del Factor XII (AEH-FXII) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, muy poco frecuente, con prevalencia desconocida. Afecta predominantemente a mujeres y la exposición a estrógenos tanto exógenos (anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva) como endógenos durante el embarazo pueden desencadenar ataques de angioedema.

Se presentan dos casos clínicos de mujeres gestantes con AEH-FXII, ambas prácticamente asintomáticas hasta el embarazo. Desde el primer trimestre comenzaron a presentar episodios de angioedema, que fueron agravándose tanto en frecuencia, como severidad. Se realiza revisión bibliográfica y se propone realizar tratamiento en profilaxis a largo plazo con 2000 U de C1 inhibidor esterasa humano (cpC1-inh) de forma subcutánea (Berinert®), 2 veces a la semana como uso compasivo hasta finalizar la gestación.

### **Caso 1:**

Mujer de 40 años, con diagnóstico de AEH-FXII, cambio c983C>A Thr328Lys en exón 9 del gen FXII. Presenta antecedentes de 2 embarazos con un hijo sano y un aborto en 2021, ambos embarazos con incremento de los ataques de angioedema.

En septiembre de 2021 inicia una nueva gestación. Durante el primer trimestre presenta un total de 3 episodios, dos de carácter leve consistentes en edemas autolimitados en pie y uno abdominal de intensidad moderada, sin precisar en ninguno de ellos tratamiento. Al iniciar el segundo trimestre, se observa un aumento de frecuencia y severidad en los episodios, pasando a ser con una frecuencia de 1 episodio a la semana, de carácter abdominal. De los mencionados previamente, ocho de ellos asociaron hipotensión y vómitos, requiriendo ingreso hospitalario para su control y tratamiento con Berinert® 1000 unidades por vía intravenosa (IV) con lenta mejoría. También presentó un episodio grave de edema laríngeo con disnea que requirió ingreso y 2 dosis de Berinert® 1500 unidades IV.

Caso 2:

Mujer de 27 años, con diagnóstico de AEH-FXII, cambio c983C>A Thr328Lys en exón 9 del gen FXII. Presenta el antecedente de un aborto en 2021.

En noviembre del mismo año inicia una nueva gestación. Durante el primer trimestre presenta un total de 2 episodios, el primero de ellos leve consistente en edema de extremidades (mano y pie) autolimitado; y el segundo abdominal, asociando dolor, vómitos y diarreas, que trata con Berinert® 1000 unidades por vía intravenosa (IV). Los episodios aumentan en frecuencia al iniciar el segundo trimestre, siendo de carácter semanal y frecuencia moderada; presentando 4 episodios en el primer mes y destacando 1 de ellos grave consistente en odinofagia y sensación de cuerpo extraño laríngeo, requiriendo tratamiento solo en este último con 1000cp C1-inh IV.

Opciones de tratamiento

Las principales guías internacionales no recomiendan una línea de tratamiento de forma generalizada ante la falta de evidencia clínica actual (tabla 1). Sí que hay consenso acerca la individualización del tratamiento en cada paciente, con control estrecho y modificación de la dosis de PLP según la evolución durante la gestación (1,2,3). Los tratamientos disponibles AEH-FXII son los mismos que en angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor, pero fuera de ficha técnica (tabla 2).

Dado el mal control de la enfermedad en estas pacientes durante el embarazo, se consideró necesario repasar las posibles opciones terapéuticas de cara a plantear una profilaxis a largo plazo durante la gestación.

Tabla 1: principales guías internacionales y líneas de tratamiento en PLP para pacientes AEH gestantes (1,2,3).

The international/ Canadian HAE guideline (2019)(1)	US HAEA Medical Advisory Board Guidelines for management HAE (2021) (2)	The international WAO/EAACI guideline for management HAE. The 2021 revision (3)
cpC1-INH como primera línea (mismo tratamiento que tipo I/II) 20U/kg IV	cpC1-INH como primera línea 20 U/kg IV ó 60 U/Kg SC	No mencionan AEH-FXII
Individualización del tratamiento con control estrecho		

Tabla 2: Tratamiento del ataque agudo y PLP en mujeres gestantes con AEH (1,2,3).

Tratamiento del ataque agudo	Profilaxis a largo plazo (PLP)
C1-inhibidor intravenoso (Berinert®) 20 U/kg	Antifibrinolíticos vía oral
	C1-inhibidor (Berinert®) 20 U/kg <u>intravenoso</u> , 2 veces a la semana
	C1-inhibidor (Berinert®) 60 U/kg ó 2000 U <u>subcutáneo</u> , 2 veces a la semana

Se decidió proponer como tratamiento profiláctico a largo plazo (PLP) el tratamiento con cpC1-inh, ya que se encuentra en las guías como primera línea de tratamiento. Se decidió la vía subcutánea por la comodidad de las pacientes, dado que residían a más de 100km de distancia del hospital. Se propuso enseñar para la autoadministración domiciliaria con el intravenoso pero fue desechado por la paciente. La dosis de tratamiento, a pesar de que en ficha técnica es de 60 U/kg, se decidió iniciar con la dosis de Berinert® 2000 unidades subcutánea, 2 veces por semana; según el consenso de GEAP del 26/05/2020 (4) y reevaluar ajustando a 60 U/kg en caso de no mejoría a esta dosis. Se debe remarcar que dicho tratamiento se propuso estando fuera de ficha técnica actualmente.

El caso 1 se le propone a las 18 semanas y lo rechaza; mientras que al caso 2 se le propone en la semana 16 y lo acepta.

## Evolución

En el caso 1, rechazo el tratamiento de PLP a la semana 16, persistiendo los episodios en frecuencia y severidad. Continuo con al menos un ataque semanal, el 80% precisaron ingreso hospitalario y tratamiento con cpC1-inh IV. Las localizaciones de los ataques fueron oro-facial, abdominal, lengua y uno periférico.

Inicio el parto el 22/06/22 a la semana 39, previa dosis de cpC1-inh con 1000 unidades IV, encontrándose asintomática tras el parto y dando a luz a un hijo sano. Cabe destacar que se le ofreció realizar el estudio genético de cordón umbilical, que rechazó.

El caso 2, aceptó PLP con Berinert® SC 2000 unidades 2 veces por semana. Se inició el tratamiento en la semana 16 de gestación. Desde que se inició el tratamiento mejoró la clínica, presentando solo 4 episodios en las 34 semanas siguientes hasta que dio a luz. Todos los episodios fueron periféricos, consistentes en edema en extremidades (pie y dedo índice de mano izquierda). Tres de los episodios transcurrieron durante el primer mes de tratamiento, requiriendo en 2 de ellos tratamiento con 1000 unidades cpC1-inh IV. El cuarto episodio se presentó tras un accidente de tráfico, actuando este como factor desencadenante y fue solo periférico.

Inició el parto el 18/08/22 a la semana 40, requiriendo dosis profiláctica de cpC1-inh 1000 unidades IV por precaución, dado que ya llevaba 48 horas sin administrarse el



cpC1-inh. La paciente se encontró asintomática tras el parto, retirando el tratamiento a la semana del parto. El hijo nació sano y se realizó el estudio genético de cordón umbilical, que resultó negativo para la mutación.

Hasta la fecha solo hemos objetivado un caso publicado de tratamiento con cpC1-inh en administración subcutánea (5), y aportamos el primero en que la posología sigue las recomendaciones de la GEAB de administrar 2000 U, 2 veces a la semana, y ajustar al peso si no se objetiva mejoría de la clínica, objetivando a esta dosis una clara mejoría de los síntomas. Al igual que en el caso publicado recientemente, en nuestro paciente se objetiva una clara mejoría de los síntomas, con disminución de los ataques y la severidad, demostrando que PLP con cpC1-inh por vía subcutánea puede ser una alternativa eficaz en estas pacientes.

## Conclusiones

La evidencia que se dispone actualmente en el manejo terapéutico del AEH nC1-INH está basada en escasos estudios observacionales y en la práctica clínica al individualizar tratamiento. Las publicaciones del tratamiento en PLP con pdC1-INH (Berinert®) SC en embarazadas con AEH-C1INH es escasa y prácticamente inexistente con pacientes con AEH-FXII. Describimos un caso de éxito tras tratamiento con pdC1-INH en PLP fuera de indicación durante el embarazo a las dosis más bajas a las recomendadas en el estudio COMPACT. El uso de pdC1-INH (Berinert®) SC en PLP durante el embarazo puede ser una alternativa eficaz, que implica una mayor facilidad de administración y mejoría de la calidad de vida de las pacientes.

## Bibliografía

1. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019 Nov 25;15(1).
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77:1961–1990.
4. Almero Ves R, de Aramburu Mera T, Baeza Ochoa de Ocariz ML, a Caballero Molina MT, Cabañas Moreno R, Conde Alcañiz A, et al. Protocolo de inicio de tratamiento con Berinert® subcutáneo como profilaxis a largo plazo en pacientes con angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor (AEH-C1-INH). 2020.
5. Lys Herraез, Paloma Álvarez Sala, Mielgo R. Subcutaneous plasma-derived C1 inhibitor for long-term prophylaxis during pregnancy and breast-feeding in a patient with factor XII hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023 Aug 1;11(8):2587–8.