

## ¿Qué hay de nuevo en la clasificación del angioedema? Del fenotipo al endotipo.

M. Guilarte.

*Médico Adjunto. Coordinadora de la Unidad de Angioedema del CSUR de Angioedema Hereditario. Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.*

*Profesora Asociada Universidad Autónoma de Barcelona.*

El angioedema (AE) se manifiesta con hinchazón intermitente, localizada y autolimitada del tejido subcutáneo y/o submucoso. Aunque todos los tipos de AE comparten un mecanismo común de aumento temporal y reversible de la permeabilidad vascular endotelial, su presentación puede variar significativamente. El AE es heterogéneo, en cuanto a que puede ser hereditario o adquirido, ser recurrente o único, con o sin habones, y puede estar mediado por mediadores de los mastocitos, bradicinina u otros mecanismos. En los últimos años se han utilizado distintas clasificaciones del AE, basadas en su condición hereditaria o adquirida, en la respuesta o no a antihistamínicos, en los mediadores principales o en el mecanismo patogénico principal. Esta diversidad en la clasificación ha dificultado la comparación de los resultados entre estudios, el desarrollo de colaboraciones entre distintos centros y la estandarización de tratamientos. Además, a raíz de la descripción de nuevas mutaciones que no implicaban directamente la bradicinina ni el sistema de calicreína-cininas en el angioedema hereditario (AEH) con C1INH normal planteó nuevas posibilidades en el mecanismo patogénico del AE

Por todo ello, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación que trata de poner en común y unificar la terminología de los distintos mecanismos patogénicos y los distintos tipos de AE. Esta clasificación surge de la iniciativa DANCE (Definition, Acronyms, Nomenclature, and Classification of angioEdema) con la idea de establecer un consenso global y unificado para la definición, la nomenclatura y la clasificación del angioedema (AE) y que ha sido avalado por distintas sociedades científicas, médicas y organizaciones de pacientes. A través de discusiones en línea y siguiendo una metodología Delphi durante 16 meses (de junio de 2021 a noviembre de 2022), se logró un consenso entre 91 expertos de 35 países.

Con esta nueva clasificación el AE se divide en cinco tipos diferentes. Tres de ellos se designan como endotipos de AE, lo que refleja mejor los mecanismos subyacentes, los mediadores involucrados y los estudios de cosegregación genética, justificando así una



entidad fisiopatológica distinta. Los endotipos propuestos son: AE mediado por mastocitos (AE-MC), AE mediado por bradicinina (AE-BK) y AE debido a disfunción del endotelio vascular (AE-VE).

Por otro lado, la nueva clasificación incluye 2 subtipos, el AE inducido por fármacos (AE-DI) y AE desconocido (AE-UNK), que corresponden a aquellos

AE cuyos mecanismos aún no se han elucidado o agrupan distintos mecanismos.

### **AE mediado por mastocitos (AE-MC)**

El endotipo AE-MC reemplaza al “AE mediado por histamina” o al “AE idopático histaminérgico”, básicamente por dos razones. La primera es que los mastocitos, además de la histamina, secretan otros mediadores que están implicados en el aumento de la permeabilidad vascular. Además, el concepto de AE idiopático histaminérgico, propuesto por el grupo internacional (HAWK) en 2014 que se basaba en la prevención de los episodios de angioedema con el uso continuado de antihistamínico, ha llevado a muchos errores tanto en la clasificación como en el manejo del AE, al asumir que la no respuesta a anti-histamínicos implicaba mecanismo patogénico distinto, como el angioedema mediado por bradicinina.

De hecho, los episodios de AE-MC que no responden a dosis elevadas y continuas de antihistamínicos, se controlan con omalizumab en la mayoría de los casos.

Los subtipos de AE-MC descritos en esta nueva clasificación incluyen la urticaria aguda, la urticaria inducible (CindU) y la urticaria crónica espontánea, (UCE) con hasta un 70% de los pacientes desarrollando AE. Además, el AE-MC comprende el AE en el contexto de la anafilaxia (AE-ANA), ya que a menudo se manifiesta con ataques de AE en varios órganos y conlleva el riesgo de asfixia si involucra el área orofaríngea. Sin embargo, muchos pacientes presentan AE recurrente mediado por mastocitos sin habones. Recientemente se han descrito diferencias entre pacientes con UCE y AE y pacientes con AE aislado, como la menor proporción de basopenia, menor activación de basófilos y la menor asociación anticuerpos contra el receptor de IgE o IgG anti-IgE. Estos datos sugieren que el AE asociado a la UCE y el AE aislado se deberían considerar como entidades distintas, aunque la base fisiopatológica de ambas implique a los mediadores del mastocito.

### **AE mediado por bradicinina (AE-BK)**

Todos los AE cuyo mecanismo patogénico se relaciona con el sistema de contacto y el sistema calicreína-cinina y con la producción de bradicinina se designan designados como el endotipo AE-BK. En este grupo se incluyen los AE por déficit de C1INH, tanto hereditario (AEH-C1INH) como el adquirido (AEA-C1INH) y aquellos AEH con C1INH normal, con mutaciones genéticas establecidas y en los están implicados sistema calicreína-cinina y la bradicinina. Estos serían: el AEH con mutaciones en el gen que codifica el factor XII (AEH-FXII), el AEH con mutaciones en el gen que codifica el plasminógeno (PLG) y el AEH con mutaciones en el gen que codifica el cininógeno (AEH-KNG).

El AEH-FXII, que se describió por primera vez en 2020 y que se caracteriza por presentarse sobre todo en mujeres, ya que está relacionado con estados hipoerrestrogénicos. La mutación del FXII ofrece variantes de ganancia de función en el dominio rico en prolina del gen F12, siendo la más prevalente y mejor estudiada la variante c.1032C > G (p.Thr-309Lys). Desde el punto de vista fisiopatológico, esta mutación implica unos cambios conformacionales en el plegamiento FXII que expone sitios de activación proteolítica para la trombina y el FXI, y también aumenta la susceptibilidad del FXII a ser activado por la plasmina. Además, se escapa de la inhibición del C1INH y se genera más BK. La expresión del gen F12 está regulada positivamente por los estrógenos debido a la presencia de elementos responsivos a estrógenos en la región promotora, lo que explica la dependencia de los síntomas de AE a los estrógenos en pacientes con AEH-FXII.

En los últimos 5 años se han descrito dos nuevas mutaciones en familias con AEH que implican también el sistema de calicreína-cininas. Una de ellas, el AEH-PLG, descrito por Bork et al en 2018, el plasminógeno mutado le confiere mayor afinidad para sus activadores tisulares del plasminógeno, la tPA y la uPA, lo que implica mayor activación de la fibrinólisis y del sistema calicreína-cinina, y en definitiva, mayor producción de bradicinina. Este tipo de AEH se relacionó con mayor frecuencia de aparición de edema de lengua comparado con otros tipos de AEH.

Por último, el AEH-KNG, descrito también por Bork et al en 2019, se caracteriza por una mutación del cininógeno de alto (HK) y bajo (LK) peso molecular. En condiciones normales, la BK se escinde del cininógeno de alto peso molecular. Cuando el cininógeno está mutado se afecta el sitio de escisión N-terminal de la BK. Se han propuesto un total de dos hipótesis alternativas como mecanismos fisiopatológicos para el AEH-KNG. Por un lado, dado la mutación modifica los sitios de escisión de HK y LK, podría resultar en formas aberrantes de BK e interferir en su proceso de inactivación por las peptidasas, lo que aumentaría su vida media. Alternativamente, podría aumentar la accesibilidad de calicreína a sus sitios de escisión en HK, lo que resultaría en una liberación aumentada de BK. Ambos procesos contribuirían al aumento de la vasopermeabilidad y a los ataques de AE en estos pacientes.

### **AE por disfunción del endotelio (AE-VE)**

A raíz de la descripción en Italia de una familia con AE recurrente y con mutación en el gen que codifica por la angiopoyetina 1 (*ANGPT*), se planteó un nuevo mecanismo implicado en el AE, más allá del mastocito y de la bradicinina, en el que estaba implicado el endotelio vascular y que éste tenía un papel central en los procesos patológicos que conducen a los ataques de angioedema. Esta disfunción intrínseca del endotelio vascular se ha clasificado como un tercer endotípico e incluye tres de las mutaciones recientemente descritas: AEH debido a la mutación de la angiopoyetina 1 (AEH- *ANGPT*), AEH por mutación del gen que codifica la mioferlina (AEH-*MYOF*) y AEH por mutación del gen que codifica el heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6 (AEH-*HSST*). Estos nuevos tipos de AEH y que implican el endotelio vascular se han descrito hasta la fecha en una sola familia. También se ha incluido en este endotípico el síndrome de fuga capilar sistémica, también conocido como síndrome del capilar frágil o la enfermedad de Clarkson.



La patogenia del AEH-ANGPT involucra una mutación genética que afecta al gen de la angiopoietina-1 (ANGPT1), una proteína crucial en la regulación del tono vascular y la permeabilidad. La ANGPT1 es el ligando para el receptor TIE2, que está expresado en células endoteliales vasculares y en un subconjunto de células hematopoyéticas. El eje de señalización ANGPT1-TIE2 inhibe los efectos de varios factores de permeabilidad, incluyendo el VEGF y la BK, y contribuye a la regulación de la función de barrera endotelial. La mutación reduce el ensamblaje de los multímeros de ANGPT1 y reduce sus niveles plasmáticos, lo que lleva a una disminución en la unión al receptor TIE2.

El AEH- MYOF fue descrito en 2020 en una única familia italiana, con una variante patogénica en el gen MYOF que codifica la mioferlina 1, una proteína ubicada en la membrana plasmática de las células endoteliales, que regula la señalización del VEGF al prevenir la ubiquitinación y degradación de su receptor VEGFR-2. Estudios funcionales realizados en líneas celulares han demostrado que esta mutación aumenta los niveles de VEGFR-2 en respuesta a estímulos de VEGF al modificar la distribución subcelular de la proteína y mejorar su localización en la membrana plasmática.

El último AEH sin déficit del C1INH que se ha descrito hasta la fecha, y también en una única familia, ha sido el AEH-HSST, por lo que hay poca información sobre su patogenia. La mutación que impulsa la enfermedad afecta a la heparina sulfato (HS)-glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 (HS3ST6), una enzima transmembrana involucrada en la síntesis de HS, parte de la infraestructura del endotelio vascular. La HS contribuye a la unión de la cininógeno de alto peso molecular (HK), que luego se vuelve propenso a la escisión por la calicreína.

Cabe resaltar que estos tipos de AEH no se han replicado en otras cohortes de pacientes con AEH y que deben ser mejor caracterizados a nivel funcional.

El síndrome de fuga capilar sistémica es un trastorno potencialmente mortal caracterizado por episodios impredecibles de AE extensos que causan hipotensión severa, hipalbuminemia, insuficiencia renal, necrosis muscular debido al síndrome compartimental y un fallo multisistémico que pone en peligro la vida del paciente. En su patogenia está implicada la disfunción de las células endoteliales y la subsiguiente fuga de plasma, implicando factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la angiopoietina 2 y ciertas interleucinas.

## **AE inducido por fármacos (AE-DI)**

En esta nueva clasificación se ha creado una nueva categoría, definida como subtipo, para incluir todos los AE inducidos por medicamentos (AE-DI, *drug induced*), ya que ciertos medicamentos pueden causar ataques graves de AE, que pueden ser fatales con distintos mecanismos patogénicos subyacente. Su objetivo es ayudar a los médicos a diferenciar los AE debidos a reacciones adversas a medicamentos ("iatrogénicos") de otros tipos de AE, y así evitar una mayor exposición de los pacientes al medicamento causante o a fármacos con efectos similares. En esta categoría se incluyen fármacos que pueden causar AE por distintos mecanismos patogénicos, que implicarían distintos endotipos, como el AE-MC o el AE-BK.

En el subtipo AE-DI incluye a los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) y otros inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), incluyendo Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV) e inhibidores de la neprilisina conocidos desencadenantes de episodios agudos de AE inducidos por medicamentos en pacientes con hipertensión, enfermedades cardíacas y diabetes. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los inhibidores del activador del plasminógeno tisular (tPA) también son conocidos como culpables de AE, sobre todo facial y oro-lingual inducido por medicamentos. El tPA recombinante se utiliza ampliamente en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico y la trombólisis coronaria. El mecanismo de la AE aún no se comprende completamente, pero algunos datos nuevos sugieren que el tPA puede desencadenar la escisión del cininógeno de alto peso molecular (HK) e inducir la formación de bradicinina (BK). Los AINE pueden desencadenar angioedema a través de las vías de los eicosanoides o mediante la degranulación de los mastocitos.

### **AE desconocido (AE-UNK)**

Los subtipos de AE para los cuales el mecanismo patológico o los desencadenantes son desconocidos se clasifican como AE-desconocido (AE-UNK, del inglés unknown). Este término sustituye al término “idiopático”. Se recomienda usar el término indiscriminado AE-UNK, incluso para casos con antecedentes familiares, pero sin mutación causante demostrable. La inclusión de una categoría que comprenda entidades desconocidas refleja una necesidad diagnóstica no satisfecha que debería inspirar una investigación adicional y proporcionar nuevos hallazgos para enriquecer la base de conocimientos actual.

## **Bibliografía**

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for Angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
2. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:162-169.
3. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. Hereditary Angioedema International Working Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):901-911.
4. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022; 77(7): 1961-90.
5. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/ Canadian Hereditary Angioedema guideline. *Allergy, Asthma, Clin Immunol*. 2019;15:1-29.
6. Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *The Lancet*. 2000;356(9225):213-217.



7. Binkley KE, Davis III A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of Angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106 (3):546-550.
8. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73 (2):442-450.
9. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, Bova M, Barca MP, Santacroce R, Cicardi M. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141 (3):1009-1017.
10. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Witzke G, Hardt J. Hereditary Angioedema co-segregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479-2481.
11. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, Intrieri M, Petraroli A, Maffione AB, Spadaro G. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary Angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-2992.
12. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary Angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041-1048.
13. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2229-2234.
14. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, Kim JY, Lee IR, Lee KH, et al. Clinical Presentation, Management, and Prognostic Factors of Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:609-618.
15. Stone C Jr, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):483-495.
16. Brown T, Gonzalez J, Monteleone CJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced Angioedema: A review of the literature. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(12):1377-1382.
17. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy*. 2015;70(10):1196-2000.
18. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):245-51.
19. Fröhlich K, Macha K, Gerner ST, Bobinger T, Schmidt M, Dörfler A, et al. Angioedema in stroke patients with thrombolysis. *Stroke*. 2019;50(7):1682-1687.