

Angioedema por déficit adquirido del inhibidor de C1 como manifestación clínica de un linfoma de zona marginal: Reporte de caso

Jorge Arroyo Briones^{1,a}, Gian Fissore Troncoso^{1,2}, Gonzalo Espinoza Díaz³, Mauricio Chandía Cabas^{1,2,*}.

Angioedema Due to Acquired C1 Inhibitor Deficiency as a Clinical Manifestation of Marginal Zone Lymphoma: A Case Report

RESUMEN

El angioedema adquirido (AEA) es una entidad poco frecuente debido a la deficiencia del inhibidor de C1, clínicamente caracterizada por la aparición de episodios de edema agudo predominantemente facial sin un desencadenante evidente, que pueden llegar al compromiso de la vía aérea. Las principales etiologías subyacentes son las hemopatías malignas como la gammapatía monoclonal de significado incierto y los linfomas no Hodgkin B. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y debe considerarse ante la aparición en edades tardías de episodios de AEA. Presentamos el caso de una mujer adulta mayor, que inició múltiples episodios de AEA diagnosticados inicialmente como reacciones anafilácticas a diversos desencadenantes. En el estudio se diagnosticó un linfoma de zona marginal cuya terapia y recidiva estuvieron directamente asociados a la ocurrencia y desaparición de los episodios de AEA.

Palabras clave: Angioedema; Angioedema adquirido; Deficiencia del inhibidor de C1; Linfoma.

ABSTRACT

Acquired angioedema (AAE) is a rare condition caused by C1 inhibitor deficiency, clinically characterized by the onset of acute episodes of predominantly facial edema without an obvious trigger, with potential upper airway obstruction. The main underlying etiologies are hematological malignancies such as monoclonal gammopathy

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Servicio de Hematología, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³Servicio de Medicina Interna Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

^aInterno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

*Correspondencia: Mauricio Chandía Cabas / mchcabas@gmail.com

Laboratorio de Citometría de Flujo. Hospital Guillermo Grant Benavente, San Martín 1436, Concepción, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 19 de noviembre de 2024.
Aceptado: 22 de marzo de 2025.

of undetermined significance and B-cell non-Hodgkin lymphomas. Diagnosis requires a high level of clinical suspicion and should be considered when AAE episodes appear later in life. We present the case of an elderly woman who experienced episodes of AAE, initially diagnosed as anaphylactic reactions to various triggers. During the evaluation, she was diagnosed with marginal zone lymphoma, with the occurrence and resolution of AAE episodes being directly linked to the therapy and recurrence of the lymphoma.

Keywords: *Acquired Angioedema; Angioedema; C1 Inhibitor Deficiency; Lymphoma.*

El linfoma de la zona marginal (LZM) corresponde a un subtipo de Linfoma no Hodgkin (LNH), tercero en frecuencia luego del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular¹. Se caracteriza por un curso indolente, variando su presentación según el tejido en el que se presente, lo que incluye adenopatías, lesiones gástricas y cutáneas, junto a alteraciones inmunológicas y hematológicas, algunas de ellas poco frecuentes como el déficit adquirido del inhibidor de C1 (C1-INH)².

El angioedema adquirido (AEA) secundario a déficit de C1-INH es una forma poco frecuente de angioedemas bradikinérgicos (Tabla 1)³. Usualmente ocurre en individuos mayores de 60 años y frecuentemente es secundario a hemopatías como la gammapatía de significado incierto (MGUS) o el LNH, entre otros, presentándose sin una causa identificable en cerca del 15% de los casos⁴.

El AEA es muy similar al angioedema hereditario (AEH), diferenciándose en que los pacientes con AEA tienen una aparición tardía de los síntomas, no presentan historia familiar y la respuesta al tratamiento es variable debido al hipercatabolismo del C1-INH⁵. El AEA puede producir compromiso de la vía aérea, el cual puede ser de riesgo vital, por lo que es muy importante su diagnóstico oportuno.

A continuación, presentamos el caso de una mujer de 75 años que se presenta al inicio de la enfermedad y en la recaída con AEA secundario

a deficiencia adquirida de C1 por linfoma de zona marginal.

Caso clínico

Mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Inicialmente consulta por cuadro de anemia de larga data, asociada a baja de peso, astenia y adinamia. En este contexto se somete a un procedimiento dental donde se utiliza penicilina y evoluciona con un shock anafiláctico, requiriendo intubación y ventilación mecánica invasiva por un día, con resolución completa del cuadro. Se sospecha que el episodio sería secundario al uso del antibiótico.

En el estudio de su anemia se realiza tomografía axial computada de abdomen y pelvis que informó esplenomegalia, sin otras adenopatías. En otro centro se realiza citometría de flujo de sangre periférica que demuestra células B clonales de tamaño pequeño con inmunofenotipo sugerente de linfoma de zona marginal. Se decide en ese momento no realizar estudio medular y mantener en observación.

Posteriormente, la paciente vuelve a presentar en 2 ocasiones episodios de aumento de volumen facial blando localizado en labio inferior sin desencadenante conocido que requieren consultas en servicio de urgencias (Figura 1). Al examen físico se identificó edema facial blando con fóvea y eritema leve, de predominio en hemicara derecha, asociado a edema de menor cuantía en

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Angioedema por déficit adquirido del inhibidor de C1 como manifestación clínica de un linfoma... - J. Arroyo, et al.

Tabla 1. Causas de angioedema adquirido (Adaptado de Zuraw, 2023).

Mecanismo	Fisiopatología	Ejemplos
Activación de mastocitos	Activación mediada por IgE	Alergias / hipersensibilidad tipo I
	Activación directa de mastocitos	Opioides, contraste radiológico
	Perturbación del metabolismo del ácido araquidónico	Aspirina y AINEs
	Activación inmunológica y otras no-IgE	Angioedema histaminérgico idiopático
Generación de bradiquinina	Inhibición de enzimas involucradas en la degradación de la bradisinina	IECAs, iDPP4
	Déficit o disfunción del C1-INH	Déficit adquirido de C1-INH
Fisiopatología desconocida		Angioedema no-histaminérgico idiopático Infecciones Bloqueadores de los canales de calcio Síndrome hipereosinofílico Síndrome de Gleich Vasculitis urticarial

IgE: inmunoglobulina E, AINE: anti inflamatorio no esterooidal; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; iDPP4: inhibidor de la dipeptil peptidasa 4, C1-INH: inhibidor de C1.



Figura 1: Paciente en servicio de urgencias durante episodio de edema facial con predominio en labio inferior y hemicara derecha.

las extremidades, sin alteración de los parámetros clínicos. No se consignó compromiso de vía aérea ni gastrointestinal, por lo que fue dada de alta con indicación de curso corto de corticoides y evitar posibles alérgenos desencadenantes.

En los meses siguientes inicia mayor astenia secundaria a síndrome anémico, por lo que se decide en otro centro iniciar terapia con rituximab semanal por 4 dosis. Durante la primera sesión, presentó disnea y fiebre, por lo que se sospechó una reacción alérgica. En ese momento se traslada a nuestro centro y se decide completar las 3 dosis restantes hospitalizada, sin presentar anafilaxia. Al término del tratamiento se realiza biopsia de médula ósea que demuestra remisión de la enfermedad, con 0,2% de células B clonales de tamaño pequeño en médula ósea por inmunofenotipo. En la tabla 2 se muestran los exámenes generales relacionados a este momento de la evolución clínica.

Tabla 2. Resultados de laboratorio.

Parámetro de laboratorio	Resultados		
	Primera medición	Segunda medición	Valor referencial
	1 mes pre BMO	1 mes post BMO	
Hemoglobina (g/dL)	11.9	11.2	12.3-15.3
Hematocrito (%)	36.3	33.2	35-47
Leucocitos (x10 ³ /uL)	3.2	3.3	4.00-10.00
Segmentados (x10 ³ /uL)	1.83	1.59	2.00-8.00
Linfocitos (x10 ³ /uL)	1.23	1.51	1.00-3.70
Plaquetas (x10 ³ /uL)	139	135	140-450
LDH (U/L)	196	179	120-246
Beta 2 microglobulina (mg/L)	4.62	4.22	1.00-2.40
Creatinina (mg/dL)	0.6	0.6	0.6-1.0
Estudio de angioedema			
Inhibidor C1 funcional	Anormal	Anormal	
Inhibidor C1 cuantitativo (mg/dL)	16.8	16.8	195-345
C3 (mg/dL)	103.3	103.1	90-170
C4 (mg/dL)	0.8	0.7	12-36

BMO: biopsia de médula ósea, LDH: deshidrogenasa láctica, BUN: nitrógeno ureico en sangre.

Es evaluada por inmunología, quienes atribuyen cuadros descritos a anafilaxia por penicilina y látex. Se realiza prick test que resulta positivo a látex y negativo a penicilina, por lo que se indicó evitar el uso de látex y preferir la administración de otras familias de antibióticos, ya que no se pudo realizar un test de provocación. En este contexto se realiza una cirugía por hernia abdominal en pabellón libre de látex, sin nuevos episodios anafilácticos ni reacciones adversas a los fármacos utilizados.

Unos meses más tarde reinicia episodios de angioedema y compromiso de la vía aérea que requirieron hospitalización en una unidad de paciente crítico, sin desencadenante evidente (Figura 2). Paralelamente, presenta diaforesis

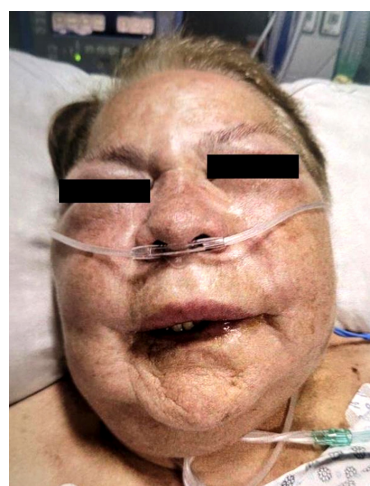


Figura 2: Paciente con importante edema facial y periorbitario durante hospitalización en unidad de paciente crítico.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Angioedema por déficit adquirido del inhibidor de C1 como manifestación clínica de un linfoma... - J. Arroyo, et al.

nocturna y síndrome anémico progresivo, por lo que se sospecha recaída.

Evaluada nuevamente por inmunología se sospecha mastocitosis o AEA por deficiencia de C1-INH, probablemente secundario a recaída por linfoma. Se realiza nueva evaluación que demuestra esplenomegalia y anemia, además de triptasa normal, C1-INH funcional anormal y niveles de C4 y C1-INH esterasa cuantitativos muy disminuidos (Tabla 2). Estos resultados se mantuvieron alterados en dos mediciones, confirmando el diagnóstico.

Una nueva biopsia de médula ósea evidenció infiltración por linfoma de zona marginal, sin

mastocitos patológicos ni fibrosis. La citometría de flujo de médula ósea demostró infiltración por linfoma de zona marginal, con mastocitos de fenotipo normal. Se concluye que la recidiva del angioedema puede ser atribuible a deficiencia de C1-INH por recaída de linfoma, por lo cual se plantea inicio de terapia de segunda línea con R-COP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y se deja indicado en caso de necesidad terapia con inhibidor de C1 esterasa para su uso durante las crisis de AEA (Figura 3). A la fecha está en seguimiento, sin presentar nuevos episodios de angioedema.

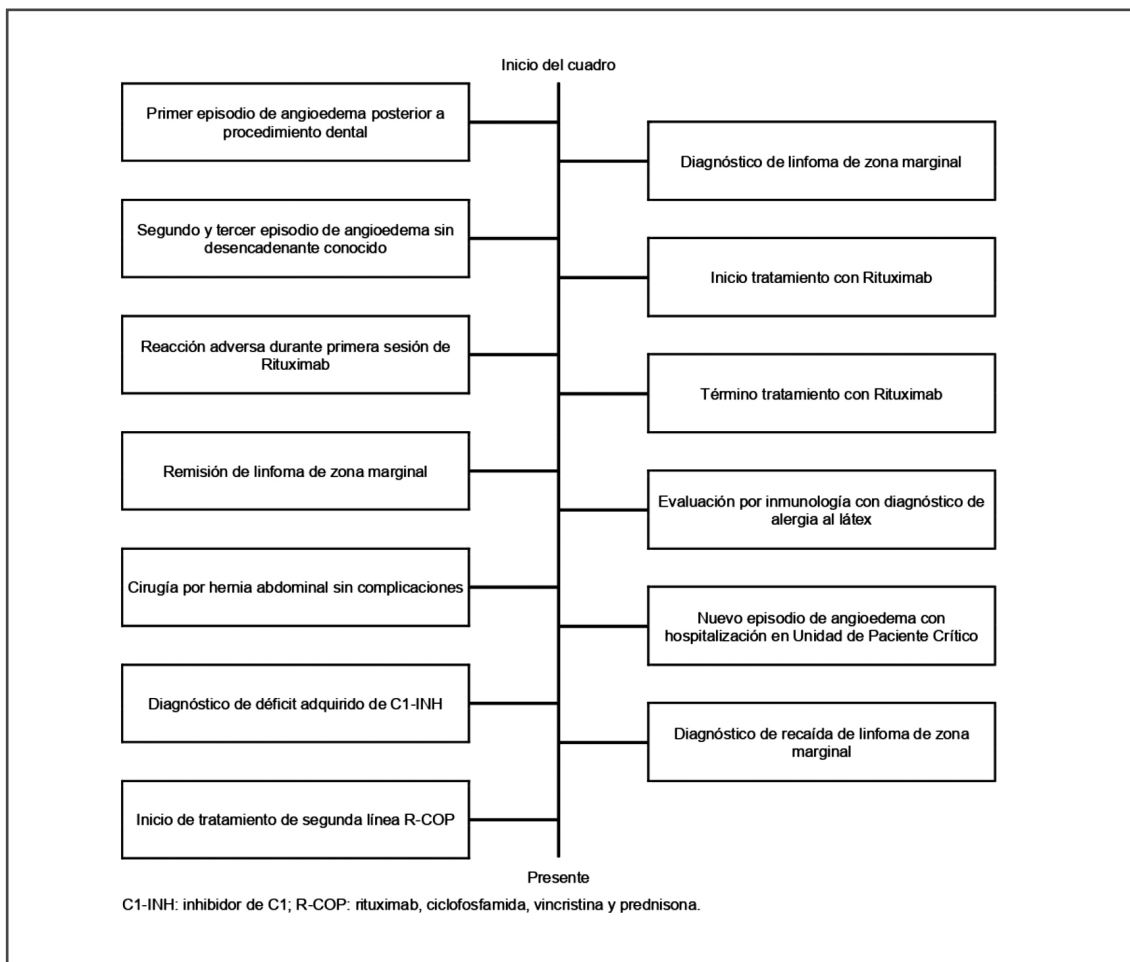


Figura 3: Línea de tiempo del cuadro actual de la paciente.

Discusión

El déficit adquirido de C1-INH es un síndrome poco frecuente, caracterizado por episodios recurrentes de angioedema que afectan principalmente la mucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal, sin urticaria⁶. Se asocia a enfermedades linfoproliferativas de células B, especialmente al linfoma esplénico de la zona marginal o linfomas indolentes de células B con esplenomegalia. En este contexto, la aparición de angioedema en pacientes mayores sin antecedentes familiares debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad linfoproliferativa subyacente o, en casos como el expuesto, una posible reactivación de la misma⁷.

En el caso que se presenta, el angioedema a repetición fue lo que motivó la nueva biopsia de médula ósea, confirmando la recaída del linfoma. Dicho hallazgo refuerza la idea de que las manifestaciones atípicas, como el déficit adquirido de C1-INH, pueden actuar como marcadores indirectos de actividad tumoral en los linfomas indolentes⁸.

En el caso de los pacientes con angioedema adquirido asociado a enfermedades linfoproliferativas, el déficit podría ser explicado por la producción de autoanticuerpos que destruyen y/o inactivan la proteína o por el consumo de esta por parte del tejido linfático patológico. El déficit del C1-INH provoca la activación de la vía clásica del complemento, generando consumo de C1, C2 y C4, haciendo a su vez que el sistema se vuelva inestable y con tendencia a generar kalikreína, que escinde el cininógeno de alto peso molecular liberando bradiquinina, mediador del aumento de la permeabilidad vascular⁴. En nuestro caso, los niveles de C4 disminuidos se pueden explicar por este mecanismo.

El diagnóstico debe ser confirmado por el análisis de laboratorio en el que típicamente se observa bajos niveles en plasma de función C1-INH, antígeno C1-INH, C4 y C1q, con niveles normales de C3. De estar disponibles, es ideal la búsqueda de autoanticuerpos anti C1-INH⁴.

El tratamiento principal del AEA corresponde al manejo de la patología de base, destacando la importancia de un diagnóstico precoz que evitaría la recurrencia de estos episodios, disminuyendo

a su vez la necesidad de hospitalización de estos pacientes. La terapia específica (profilaxis a largo plazo y/o tratamiento de las enfermedades asociadas) reduce la frecuencia de los ataques en 89% de los pacientes y logra remisión completa en un 76%⁹. Dentro de las posibilidades terapéuticas, el Rituximab sería una opción eficiente y bien tolerada, especialmente en linfomas y en la ausencia de anticuerpos anti C1-INH¹⁰.

En los cuadros agudos, el compromiso laríngeo es la principal causa de mortalidad, ya que el edema puede obstruir completamente la vía aérea. Aunque estos episodios suelen evolucionar lentamente, el reconocimiento tardío se asocia con intentos fallidos de intubación orotraqueal debido a la distorsión anatómica provocada por el edema. Es crucial el reconocimiento temprano de los síntomas, tanto por parte de los clínicos como de los propios pacientes en caso de recurrencia. En cuanto al manejo, la intubación debe realizarse de manera oportuna ante la presencia de estridor u otros signos de insuficiencia respiratoria para proteger la vía aérea. Existen varias alternativas farmacológicas para el tratamiento de los cuadros agudos, siendo la más utilizada el inhibidor de C1 esterasa humano, que reduce la duración de los ataques agudos en un 60% o más, el cual fue indicado en nuestro caso¹¹. Otras opciones incluyen el icatibant (antagonista de los receptores B2 de bradicinina) y la ecalantida (inhibidor selectivo de la calicreína plasmática)⁶.

En conclusión, el diagnóstico del AEA es muy importante para instaurar en forma oportuna el manejo específico de la crisis, las cuales pueden tener riesgo vital como en este caso. La aparición de episodios de AEA en adultos mayores siempre debe hacer pensar en la presencia subyacente de una causa secundaria, especialmente síndromes linfoproliferativos crónicos B.

Referencias

1. Parihar A, Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Sharma U. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020; 9(4): 1834-1840. <https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.103719>
2. Zucca E, Rossi D, Bertoni F. Marginal zone lymphomas. *Hematological Oncology*. 2023; 41(S1): 88-91. <https://doi.org/10.1002/hon.3152>

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Angioedema por déficit adquirido del inhibidor de C1 como manifestación clínica de un linfoma... - J. Arroyo, et al.

- Zuraw, B. An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. *UpToDate*. Retrieved October 11, 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-pathogenesis-and-causes>
- Sobotkova M, Zachova R, Hakl R, Kuklinek P, Kralickova P, Krcmova I, Hanzlikova J et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: Occurrence, clinical features, and management: A nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021; 182(7): 642–649. <https://doi.org/10.1159/000512933>
- Ferriani MPL, Trevisan-Neto O, Costa JS, Melo JML, Moreno AS, Dias MM, et al. Acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency preceding splenic marginal zone lymphoma: Further insights from clinical practice. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2020; 181(12): 941-946. <https://doi.org/10.1159/000509805>
- Zuraw, B. (2023). Acquired C1 inhibitor deficiency: Management and prognosis. *UpToDate*. Retrieved October 11, 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/acquired-c1-inhibitor-deficiency-management-and-prognosis>
- Wonnapharhown A, Stefanovic A, Lugar P, Hostetler HP. Acquired angioedema in B cell lymphoproliferative disease: A retrospective case series. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021; 206(3): 378-383. <https://doi.org/10.1111/cei.13667>
- Nakamura S, Ponzoni, M. Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches. *Pathology*. 2020; 52(1): 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.08.012>
- Shi Y, Wang C. Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. *Clin Immunol*. 2021; 230: 108819. doi: 10.1016/j.clim.2021.108819. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34358691.
- Kalmi G, Nguyen Y, Amarger S, Aubineau M, Bibes B, Blanchard-Delaunay, C et al. Efficacy and safety of rituximab-based treatments in angioedema with acquired C1-inhibitor deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. 2024; 12(1): 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.017>
- Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14(1): 2-11. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1043-3>