

REPORTE DE CASO

Two patients diagnosed with hereditary angioedema in Pinar del Río

Dos pacientes con diagnóstico de angioedema hereditario en Pinar del Río

Mayelín García García¹ , Lidia Morejón Gamboa² , Luis Alexis Peláez Yáñez¹ , Odalys Orraca Castillo³  

¹Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla, Pinar del Río, Cuba.

²Instituto de Ciencias Básicas y preclínicas Victoria de Girón, La Habana, Cuba.

³Clínica Central Cira García, La Habana, Cuba.

Citar como: García García M, Morejón Gamboa L, Peláez Yáñez LA, Orraca Castillo O. Two patients diagnosed with hereditary angioedema in Pinar del Río. South Health and Policy. 2025; 4:352. <https://doi.org/10.56294/shp2025352>

Enviado: 05-02-2025

Revisado: 16-05-2025

Aceptado: 27-07-2025

Publicado: 28-07-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Odalys Orraca Castillo 

ABSTRACT

Introduction: hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease that can be fatal if not treated promptly. It is caused by a deficiency in the synthesis of the inhibitory complement C1.

Objective: to describe The clinical presentation, diagnosis, and treatment of two patients with hereditary angioedema in Pinar del Río.

Method: two patients are reported with a definitive diagnosis of hereditary angioedema treated at the Pepe Portilla Pediatric Hospital from November 2011 to January 2023. The following are included: Classification, family tree, personal and family history, description, laboratory diagnosis, evolution, and treatment of the disease.

Results: the patients presented recurrent episodes of edema in various regions of the body, both spontaneously and due to trauma, affecting the gastrointestinal mucosa with vomiting and diarrhea. Laboratory tests showed a severe decrease in C4 levels. Both received preventive treatment with danazol. Berinert was used in severe attacks in the patient with hereditary angioedema type I. One case showed an absence of family history, suggesting a new mutation; while the other had a family history, demonstrating an autosomal dominant pattern and milder symptoms.

Conclusions: there is a delay in the diagnosis of this disease due to its rarity. The family tree contributes to early diagnosis. Although the clinical picture was similar in both cases, the greater severity and complications were related to the quantitative deficiency of C1 inhibitor.

Keywords: Hereditary Angioedema; C1 Inhibitor Protein; Genetics; Pathophysiology.

RESUMEN

Introducción: el angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante que puede llegar a ser mortal si no es tratada a tiempo. Es provocado por una deficiencia en la síntesis del complemento C1 inhibidor.

Objetivo: describir la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de dos pacientes con angioedema hereditario en Pinar del Río.

Método: se reportan dos pacientes con diagnóstico definitivo de angioedema hereditario atendidos en el Hospital Pediátrico Pepe Portilla durante el período de noviembre de 2011 hasta enero de 2023. Se incluye clasificación, árbol genealógico, antecedentes personales, familiares, descripción, diagnóstico de laboratorio, evolución y tratamiento de la enfermedad.

Resultados: los pacientes presentaron episodios recurrentes de edemas en varias regiones del organismo

de forma espontánea y por traumas, que afectaron mucosa gastrointestinal con vómitos y diarreas. Los exámenes de laboratorio mostraron disminución severa de los niveles de C4. Ambos recibieron tratamiento con danazol de forma preventiva. El berinert fue usado en crisis severas en el paciente con angioedema hereditario tipo I. Se evidenció ausencia de antecedentes familiares en uno de los casos, que sugiere una nueva mutación; mientras en el otro sí estuvieron presente estos antecedentes, evidenciando el patrón autosómico dominante, así como sintomatología más leve.

Conclusiones: existe retraso en el diagnóstico de esta enfermedad por su rareza. El árbol genealógico contribuye al diagnóstico precoz. Aunque el cuadro clínico fue similar en ambos casos, la mayor severidad y complicaciones se relacionó con la deficiencia cuantitativa de C1 inhibidor.

Palabras clave: Angioedema Hereditario; Proteína Inhibidora de C1; Genética; Fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante que puede llegar a ser mortal si no es tratada a tiempo.^(1,2,3,4) Se caracteriza clínicamente por episodios recurrentes de inflamación que afectan los tejidos subcutáneos, el tracto gastrointestinal y el área orofaríngea.^(5,6) Las mutaciones genéticas son la causa genética más común de AEH y se observan en más del 90 % de los pacientes. Hasta el momento se han descrito más de 700 variantes de mutación.^(2,3,4)

Se reconocen tres tipos, los AEH tipo I y II que implican mutaciones en el gen *C1NH* (*SERPING1*)⁽⁷⁾, que codifica la proteína inhibidora de C1, mientras que en el AEH tipo III se han descrito varias mutaciones, la más conocida implica mutaciones en el gen *F12*, que codifica el factor de coagulación XII (factor de Hageman). Los tres tipos de AEH Comparten una vía final común que conduce a una mayor formación de bradicinina.^(6,8,9) Se calcula que hay una persona afectada en un margen de 10 000 a 50 000 individuos, si bien la cifra de casos desconocidos probablemente es muy superior. En Europa se estima que había, en el año 2009, unas 75 000 personas afectadas, de las cuales solo un 45 % estarían correctamente diagnosticadas.⁽⁸⁾

Los episodios, cuando no son diagnosticados, llevan a sospechar diagnósticos como el abdomen agudo y los pacientes sufren procedimientos quirúrgicos innecesarios. El edema de vías aéreas superiores, frecuentemente acomete faringe, úvula y laringe, y a pesar de ser menos frecuente, es el evento más dramático para estos pacientes.⁽¹⁰⁾

Inicialmente se denominó edema de Quincke, por haber sido Heinrich I. Quincke quien publicó la primera descripción detallada en 1882, al objetivar el cuadro en dos generaciones de la misma familia. Tres años más tarde Strubing utilizó por primera vez el término angioedema para referirse a este trastorno y, hacia 1888, Osler demostró su carácter hereditario.⁽¹¹⁾

Tradicionalmente se ha denominado también edema angioneurótico, debido a que una de las manifestaciones de la enfermedad, el dolor abdominal inexplicado, llevaba a suponer como causa un presunto desorden nervioso.^(11,12)

Más de 125 años después del reconocimiento de la naturaleza hereditaria del AEH por parte de Osler, la heterogeneidad de las expresiones clínicas, la genética de este trastorno y las relaciones genotipo-fenotipo, aún representa un desafío para el médico de atención.⁽⁹⁾

Con el objetivo de reseñar la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de dos pacientes con angioedema hereditario en Pinar del Río pretendemos brindar herramientas esenciales que contribuyan a mejorar el diagnóstico clínico y el conocimiento de la enfermedad, y permitan mejorar el pronóstico y evolución de estos pacientes así como la disminución del riesgo de muerte, en un acercamiento a la medicina personalizada y la medicina basada en evidencia.

REPORTE DE CASO

Paciente 1

Paciente masculino de 31 años con antecedentes de cuadros de edemas recurrentes de comienzo a los 4 años de edad, presentando crisis de cólicos abdominales acompañados de vómitos con duración de aproximadamente 4 días, así como cuadros de edemas en miembros superiores e inferiores tratados con esteroides y antihistamínicos con mejoría clínica a partir de las 72 horas. Presentó dos episodios de edema de la glotis. Fue tratado por varias especialidades como gastroenterología y alergia y casi sometido a intervención quirúrgica por signos de abdomen agudo.

No existieron antecedentes familiares de síntomas de angioedema.

Los exámenes para el diagnóstico realizados mostraron niveles plasmáticos de C4 (0,063 g/L) disminuidos y C1-INH antigénico bajo, confirmando el diagnóstico de AEH tipo 1.

Recibió tratamiento con danazol y ácido tranexámico.

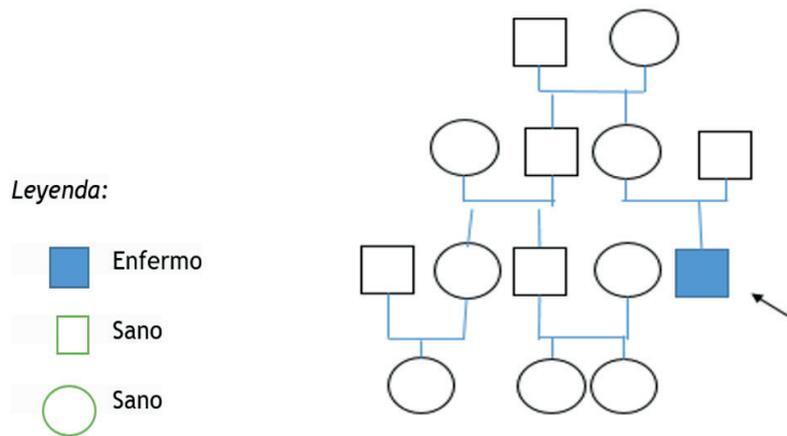


Figura 1. Árbol genealógico familiar. Paciente 1

Paciente 2

Paciente masculino de 28 años de edad, con antecedentes de cuadros de edemas recurrentes en planta de los pies y dedos, de comienzo en la infancia, acompañado de crisis de dolor. A partir de los 18 años comenzó a presentar edemas en rodillas, testículos, miembros superiores e inferiores, por lo cual fue tratado por varias especialidades como gastroenterología, ortopedia, reumatología, urología sin obtener diagnóstico definitivo.

Presenta antecedentes familiares de síntomas de angioedema.

Los exámenes para el diagnóstico realizados mostraron niveles plasmáticos C4 disminuidos confirmando el diagnóstico de AEH.

Recibió tratamiento con danazol.

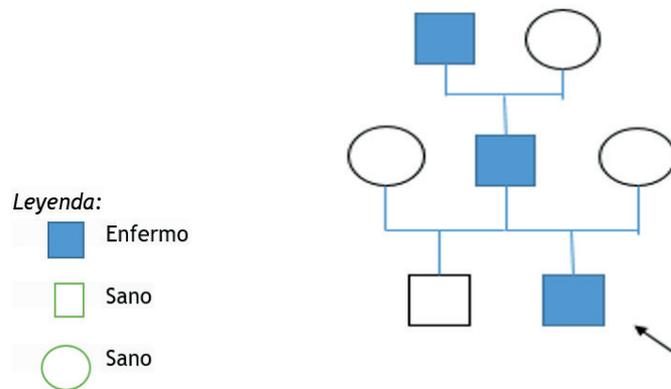


Figura 2. Árbol genealógico familiar. Paciente 2

DISCUSIÓN

El angioedema hereditario comúnmente se subclasifica en tres tipos, todos los cuales son virtualmente indistinguibles clínicamente y en gran medida impulsados por la bradicinina.⁽¹³⁾

El AEH tipo I se presenta con una deficiencia de C1-INH y constituye el 85 % de los casos, el tipo II se presenta con un C1-INH disfuncional constituyendo el 15 %, y el tipo III es generalmente angioedema dependiente de estrógenos o hereditario con actividad normal de C1-INH, y constituye un porcentaje muy pequeño de los casos. Los tres tipos de AEH se comportan de manera similar y se presentan con síntomas similares.⁽¹⁴⁾

El AEH está mediado en gran medida por el mediador proinflamatorio bradicinina y resulta de una deficiencia en la proteína inhibidora de C1 reactiva de fase aguda producida en el hígado.⁽¹³⁾ La proteína inhibidora de C1 minimiza la activación de C1r, C1s, MASP 1 y MASP 2, inhibiendo así el sistema del complemento. Los niveles bajos o no funcionales de la proteína inhibidora de C1 permiten la actividad del complemento sin restricciones, lo que facilita la permeabilidad vascular y el edema.^(3,13,16)

Además, la proteína inhibidora de C1 inhibe la calicreína plasmática, la enzima que interviene en la conversión de cininógeno de alto peso molecular (HMWK) en bradicinina. Los niveles bajos de inhibidor de C1 permiten

que aumenten los niveles de calicreína en plasma, aumentando posteriormente los niveles de bradicinina.⁽¹⁵⁾ La calicreína plasmática aumenta la forma activa del factor XII, el factor XIIa, que retroalimenta positivamente para facilitar la conversión de precalicreína en calicreína, lo que facilita la producción de bradicinina, y esta es responsable de muchos de los síntomas en los pacientes con AEH, ya que funciona en la contracción endotelial, la activación de los nociceptores y la broncoconstricción, lo que explica el edema, el dolor y la tos seca típicos de la presentación del AEH.^(3,13,16)

El tercer tipo de angioedema, es una subclase extremadamente rara que solo se describió a principios del segundo milenio. Aunque el mecanismo fisiopatológico no se ha dilucidado a fondo, está fuertemente asociado con aumentos en los niveles de estrógeno y, en consecuencia, se denomina AEH dependiente de estrógenos, se presenta con mayor frecuencia en mujeres y se ha demostrado que inicia la presentación y/o exacerba los síntomas en pacientes embarazadas o usuarias de anticonceptivos hormonales.⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas del AEH incluyen hinchazón de inicio repentino alrededor de los ojos, la cara y las extremidades; dolor en el abdomen (como resultado del edema intestinal) y edema laríngeo que provoca ronquera, dificultad para respirar y, en ocasiones, la muerte.^(16,17)

Además de los síntomas clínicos, la edad de aparición de los síntomas también se tiene en cuenta al diagnosticar la enfermedad. La mayoría de los pacientes con AEH presentan casos sintomáticos antes de los 20 años. Sin embargo, es poco común que la enfermedad se presente en niños pequeños, ya que a menudo son asintomáticos.⁽¹⁸⁾

En el 50 % de los casos las manifestaciones clínicas comienzan generalmente antes de los 10 años de edad, los síntomas pueden incrementarse en la pubertad y después se produce un incremento en la tercera década de la vida. En el 20 a 25 % de los pacientes con AEH no existe historia familiar.⁽⁶⁾

En la mayoría de los casos, los episodios de angioedema agudo deben durar entre 2 y 5 días y, además, resolverse espontáneamente sin necesidad de intervención médica.⁽¹⁸⁾

El edema cutáneo se caracteriza por inflamación recurrente sin urticaria, es decir no tiene habones, no es pruriginoso, ni doloroso y no tiene aumento de la temperatura.⁽¹⁹⁾

Se ha reportado un incremento en la incidencia de enfermedades autoinmunes (12 %), en pacientes con AEH, las más frecuentes han sido la artritis, la glomerulonefritis y las enfermedades óseas inflamatorias.^(6,20)

Algunos ataques pueden tener un desencadenante anterior, pero a menudo muchos ataques no tienen ningún desencadenante.⁽⁹⁾

Si bien los desencadenantes varían para cada paciente, los más comunes pueden incluir traumatismos, procedimientos médicos, estrés, anticonceptivos orales (estrógenos), procesos infecciosos e inhibidores de la ECA. Además, los pacientes tienen diferentes niveles de respuesta de la enfermedad a los mismos factores desencadenantes.⁽²¹⁾

Varios trastornos pueden manifestarse con hinchazón subcutánea o submucosa. La presencia de hinchazón severa puede confundirse con una reacción alérgica o una condición abdominal aguda. Un diagnóstico erróneo puede dar lugar a terapias ineficaces y cirugías innecesarias.^(22,23)

Ya que los síntomas de los episodios agudos son similares a los de enfermedades más frecuentes, como angioedemas de origen alérgico o, en el caso de los ataques abdominales, la apendicitis, un indicio importante es la respuesta nula de un edema a los antihistamínicos o a los preparados de cortisona, lo cual permite un diagnóstico diferencial frente a las reacciones alérgicas siendo el diagnóstico más difícil el de los pacientes que padecen exclusivamente episodios en el tubo digestivo.⁽²⁰⁾

Igualmente resultaría importante el diagnóstico diferencial de otras causas de angioedema adquirido como enfermedades por inmunocomplejos.⁽⁶⁾

Para llegar al diagnóstico de AEH se debe realizar un minucioso interrogatorio y examen físico. Se realizarán los complementarios necesarios para su diagnóstico definitivo que incluirá cuantificación de C1-INH, C2 y C4; así como la determinación de la actividad funcional de las proteínas C1-INH en los casos excluidos del diagnóstico de AEH tipo I. Para hacer el diagnóstico del tipo II, en caso de replantearse la posibilidad de angioedema adquirido (AEA), es necesario cuantificar C1q, ya que este se encuentra alterado solo en estos casos.⁽²⁰⁾

El tratamiento hay que definirlo de acuerdo al estado clínico del paciente. En la fase crónica de la enfermedad, es decir en la intercrisis, es necesario conocer si el paciente utiliza o no medicamentos profilácticos para evitar las crisis.⁽⁶⁾

En la fase de profilaxis el tratamiento base fundamentalmente es el uso de andrógenos atenuados como son el Danazol o el Stazonolol y los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el épsilon aminocaproico, todos por la vía oral. En el caso de los ataques agudos, es necesario individualizar y personalizar cada caso, así como definir el uso de uno u otro medicamento de acuerdo a la intensidad y localización del angioedema; en los casos graves se requiere del uso del C1-inhibidor plasmático, comercializado con el nombre de Berinert-500. La epinefrina subcutánea en dosis dividida, puede ser utilizada, pero su efecto es escaso.⁽²⁴⁾

La edad de comienzo para ambos pacientes ocurrió en la infancia con manifestaciones clínicas características, sin embargo la mayor gravedad estuvo presente en el paciente 1 que llegó a presentar edema laríngeo en dos

ocasiones.

El curso de la enfermedad tiende a ser más grave en pacientes con un inicio temprano de los síntomas.⁽¹⁶⁾ La bibliografía plantea que en un subconjunto de AEH, que depende más de la presentación clínica del paciente, tiene síntomas clínicos identificables, valores de laboratorio normales (incluido C1INH) y una mutación F12, antecedentes familiares positivos, un fracaso conocido del tratamiento con antihistamínicos crónicos en dosis altas; los hallazgos clínicos son más predictivos y diagnósticos para la enfermedad, y la combinación de estos diferentes factores puede ayudar a establecer un diagnóstico de AEH con niveles normales de C1-INH.⁽²⁵⁾ Sin embargo a pesar de la tipología de la enfermedad, las manifestaciones clínicas son prácticamente idénticas en cualquiera de sus variantes y no se ha podido encontrar ninguna correlación entre las diferentes formas genéticas y clínicas de la enfermedad, por caracterizarse esta por una gran heterogeneidad alélica, demostrándose que cada familia portadora tiene su propio defecto genético, además de una pobre correlación genotipo- fenotipo,⁽²⁶⁾ Existen más de 500 alteraciones diferentes de SERPING 1, repartidas por todos los exones del gen.⁽¹⁸⁾

El diagnóstico se basó en la determinación de los niveles de C4 y C1 INH antigénico y funcional.

- C4 (Paciente 1 (0,063 g/L), Paciente 2 (0,053 g/L))
- C1- INH bajo en el paciente 1, no realizado en el paciente 2.

Los niveles de C4 se correlacionan con valores cuantitativos y cualitativos de C1- INH, de modo que constituyen por si solos buena prueba diagnóstica para el AEH, no así para el tipo de angioedema donde resulta imprescindible la determinación de los niveles de C1- INH antigénico y funcional, por lo cual el paciente 1 fue diagnosticado con angioedema hereditario tipo 1, no siendo posible la clasificación del tipo de angioedema en el paciente 2.^(20,21,27)

El diagnóstico se confunde comúnmente con alergias, apendicitis, desordenes por estrés, reacción a la picada de insectos, gastroenteritis y úlcera gástrica. En ciertos casos la presentación de la enfermedad con afectación exclusiva abdominal, junto al escaso conocimiento de la enfermedad hacen que esta deficiencia este infradiagnosticada con un retraso diagnóstico medio de 13 años.^(12,28) En ambos pacientes existió un retraso para el diagnóstico de aproximadamente 20 años y el largo tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, así como al acceso a la terapia, aumenta la morbilidad relacionada a la enfermedad, afectando la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Los pacientes que no son tratados adecuadamente tienen una mortalidad estimada de 25 % a 40 %, debido a angioedema de laringe, resultando en asfixia.⁽¹⁰⁾

Es una enfermedad de gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, tanto por la recurrencia de los síntomas, como por el riesgo para la vida. La importancia de un diagnóstico correcto nunca puede ser minimizada y es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias.⁽²⁹⁾

El árbol genealógico es una tabla que representa la herencia de un rasgo o afección a lo largo de generaciones de una familia, muestra en particular las relaciones entre miembros de una familia y , cuando se dispone de la información, indica cuales individuos tienen un rasgo de interés. Aunque tradicionalmente se ha utilizado para reconocer el patrón de herencia de enfermedades hereditarias con un determinado rasgo genético su uso clínico va más allá. Tras la secuenciación del genoma humano ha adquirido un mayor interés, en parte por la posibilidad de identificar el componente hereditario de muchas enfermedades y, por otro lado, por la proliferación de guías de práctica clínica preventivas donde, la evaluación de los factores heredables y la personalización resultan de interés, contribuyendo al diagnóstico y prevención de riesgos en miembros de la familia,⁽³⁰⁾ lo cual fue evidenciado en el paciente 2 donde no fue realizado C1- INH antigénico y funcional pero la información brindada por esta herramienta, junto a las manifestaciones clínicas, y a los resultados de laboratorio; permitieron el diagnóstico de la enfermedad.

La terapia del angioedema hereditario consta de varios pilares, tratamiento del ataque agudo o a demanda, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo.⁽²³⁾

Al primer grupo pertenecen concentrado plasmático de C1-INH humano (pdC1-INH) o Berinert, el concentrado de C1-INH recombinante humano (rhC1-INH, Ruconest®), el plasma fresco congelado, y el plasma con solvente o detergente. Mientras que englobadas en el segundo grupo encontramos terapias como icatibant (Firazyr®) y la ecalantida (Kalbitor®). La profilaxis a largo plazo incluye pC1INH intravenoso, pC1INH subcutáneo, el lanadelumab (Takhzyro®) o el berotralstat (Orladeyo®), andrógenos atenuados o antifibrinolíticos como el ácido tranexámico (Anchafibrin®).⁽¹⁵⁾

Ambos pacientes fueron tratados con danazol (andrógeno atenuado). El berinert fue usado en crisis severas en el paciente con angioedema hereditario tipo I así como fue usado el ácido tranexámico en la profilaxis, presentandose en ambos casos una buena evolución posterior.

| Tabla 1. Características clínicas, de laboratorio y tratamiento de dos pacientes diagnosticados con AEH en Pinar del Río | | |
|--|--|---------------|
| AEH | Paciente 1 | Paciente 2 |
| Clasificación | AEH tipo I | AEH |
| Edad de inicio de síntomas | 4 años | infancia |
| Antecedentes familiares | no | si |
| Edema gastrointestinal | Cólicos abdominales | no |
| Edema subcutáneo en cara, ojos y extremidades | si | si |
| Edema laríngeo | Si (dos episodios de edema de la glotis) | no |
| Presencia de síntomas prodrómicos | no | no |
| Diagnóstico de laboratorio | C4 (0,063 g/L) (disminuido) C1-INH antigénico bajo. | C4 disminuido |
| Tratamiento | Danazol, ácido tranexámico, berinet | Danazol |

Atender a los pacientes con sus diversos fenotipos de manera personalizada, basado en evidencias, es un arte.

La medicina basada en la evidencia y la medicina personalizada son cruciales en el estudio del angioedema hereditario. La medicina basada en la evidencia asegura que las decisiones clínicas se fundamenten en los resultados de investigaciones rigurosas, permitiendo evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos existentes y emergentes para el AEH, caracterizado por su variabilidad clínica.

Simultáneamente la medicina personalizada es esencial para comprender la heterogeneidad genética y fenotípica del AEH, adaptando el manejo a las particularidades de cada paciente, optimizando la prevención de crisis y la elección terapéutica, considerando factores como la edad, género, historial clínico y respuesta individual a los medicamentos, maximizando así la efectividad y minimizando los riesgos.

CONCLUSIONES

Existe retraso en el diagnóstico de esta enfermedad por su rareza. El árbol genealógico contribuye al diagnóstico precoz en los casos de antecedentes familiares de angioedema. Aunque el cuadro clínico fue similar en ambos casos, la mayor severidad y complicaciones se relacionan con la deficiencia cuantitativa de C1 inhibidor (tipo I) en uno de los pacientes, sin embargo la falta de correlación entre las diferentes formas genéticas y clínicas de la enfermedad y la gran heterogeneidad alélica no permiten encausar al paciente 2 en alguno de los tipos específicos de la enfermedad. El AEH es una enfermedad potencialmente mortal por lo que resulta de gran importancia su conocimiento para un diagnóstico temprano que garantice mejorar la calidad de vida de los pacientes, la prevención de complicaciones, sobre la base de una medicina personalizada basada en evidencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López AL, Crespo CJO, Romero DSF. Hereditary angioedema: diagnosis in an asymptomatic elderly woman. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(4):645-8.
2. Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, et al. Pathophysiology of hereditary angioedema (HAE) beyond the SERPING1 gene. *Allergy Immunol*. 2021;60:305-15.
3. Busse P, Kaplan A. Specific targeting of plasma kallikrein for treatment of hereditary angioedema: a revolutionary decade. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):716-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.011>
4. J DT, López-Trascasa M. Angioedema hereditario: un trastorno poco frecuente pero potencialmente mortal. *Med Gen Fam*. 2012;1(7):321-32.
5. Vives R, Vicente J, Guerola S. Un paciente con angioedema hereditario. *Rev Clin Med Fam*. 2015;8(1):62-5.
6. Ustariz García CR. Angioedema hereditario. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2016;32(2):176-89.

7. Drouet C, López-Lera A, Ghannam A, et al. SERPING1 variants and C1-INH biological function: a close relationship with C1-INH-HAE. *Front Allergy*. 2022;3:1-17. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835503>
8. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management - 2017 update part 1: definition, classification and diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(7):391-5. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(07\)01](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(07)01)
9. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, Apolito M. The genetics of hereditary angioedema: a review. *J Clin Med*. 2023;12(1):1-9. <https://doi.org/10.3390/jcm12010001>
10. Titericz T. Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2021.
11. Francisca A, Peralta M, Vigueira EB, Pulido JC. Angioedema type I: a case report. *Medwave*. 2016;16(1):e6368. <https://doi.org/10.5867/medwave.2016.01.6368>
12. Sil A, Jindal AK. Hereditary angioedema. *Indian J Pract Pediatr*. 2021;23(2):183-90.
13. López-Lera A. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Med J*. 2021;38(2):82-8. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.21030>
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2417-29. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.20.2417>
15. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019;8:212580. <https://doi.org/10.7573/dic.212580>
16. Contreras MB. Actuación en el angioedema hereditario: tratamiento del ataque agudo y prevención de las crisis: una revisión sistemática [dissertation]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2022.
17. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-74. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
18. Giavina-Bianchi P, França AT, Grumach AS. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011;33(6):241-52.
19. Manning ME. Hereditary angioedema: differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S22-5. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200063>
20. Khan DA. Hereditary angioedema: historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(1):1-10. <https://doi.org/10.2500/aap.2011.32.3412>
21. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S43-6. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200066>
22. András N, Veszeli N, Kóhalmi KV, et al. Idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema versus hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1205-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.032>
23. Ruiz AN, Diz CC, Andrés JLP, Cebollero A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp*. 2013;37(6):521-9. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.744>
24. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212-21. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0082>
25. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary angioedema: diagnosis, clinical implications, and pathophysiology. *Adv Ther*. 2023;40(3):814-27. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>

26. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020;7(1):75-83. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.002>

27. Farkas H, Harmat G, Farkas H, Fu G. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-61. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.00029.x>

28. López A, Ortune Crespo CJ, Fernández Romero DS. Angioedema hereditario: diagnóstico en una mujer anciana asintomática. *Medicina (B Aires).* 2021;81(4):645-6.

29. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S8-13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200061>

30. Yanes Rodríguez M, Cruz Cánovas MC, Gamero de Luna EJ. Genograma y árbol genealógico. *Med Fam.* 2022;48(3):200-7.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Curación de datos: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Análisis formal: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Investigación: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Metodología: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Gestión del proyecto: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Recursos: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Software: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Supervisión: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Validación: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Presentación: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Redacción del borrador original: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.

Redacción, corrección y edición: Mayelín García García, Lidia Morejón Gamboa, Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo.