ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1310-1314

ANGIOEDEMA HEREDITARIO CON INHIBIDOR C1 NORMAL ASOCIADO A MUTACIÓN EN EL GEN QUE CODIFICA EL FACTOR XII: DOS CASOS FAMILIARES

MARÍA P. DI MARCO[1,2], CLAUDIA TERRAZAS SAAVEDRA[1,2], DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO[1,2]

[1]Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires, [2]Unidad Alergia e Inmunologia, Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Claudia Terrazas Saavedra, Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
E-mail: delfinaclaudia1234@gmail.com
Recibido: 3-XI-2025
Aceptado: 13-IV-2026

Resumen

El angioedema hereditario (AEH) con el inhibidor de C1 normal (AEH-nC1INH) vinculado a mutaciones en el gen *F12* constituye una forma de angioedema mediado por bradiquinina, clínicamente indistinguible de otras variantes bradiquininérgicas. Presentamos dos casos familiares con angioedema recurrente, sin urticaria, refractario a antihistamínicos y corticoides, con niveles normales de C1 inhibidor –tanto antigénico como funcional– y de C4. El análisis genealógico reveló múltiples individuos en riesgo, y la secuenciación del exón 9 del gen *F12* identificó la variante c.983C>A (p.Thr328Lys) en heterocigosis, asociada previamente a AEH (AEH-FXII). En una de las pacientes, se observó exacerbación de los episodios durante tratamiento con tamoxifeno y mejoría clínica con anastrozol, lo que sugiere una posible relación entre el perfil hormonal y la frecuencia de los ataques. Además, presentó una buena respuesta al icatibant durante un episodio faríngeo aislado, lo que refuerza el mecanismo bradiquininérgico subyacente. Estos hallazgos destacan la importancia de considerar el AEH-FXII en el diagnóstico diferencial del angioedema recurrente con estudios bioquímicos normales, y de implementar estrategias terapéuticas eficaces que mejoren la calidad de vida y reduzcan el riesgo de complicaciones graves en pacientes y familiares en riesgo.

Palabras clave: angioedema hereditario, inhibidor C1 normal, c.983C>A, angioedema mediado por bradiquinina, gen F12

Abstract

Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with mutation in the gene encoding factor XII: two familial cases

Hereditary angioedema (HAE) with normal C1 inhibitor (HAE-nC1INH) linked to mutations in the *F12* gene represents a form of bradykinin-mediated angioedema that is clinically indistinguishable from other bradykinin-driven variants. We report two familial cases of recurrent angioedema without urticaria, refractory to antihistamines and corticosteroids, with normal levels of C1 inhibitor –both antigenic and functional– and C4. Genealogical analysis revealed multiple individuals at risk, and sequencing of exon 9 of the *F12* gene identified the c.983C>A (p.Thr328Lys) variant in heterozygosis, previously associated with HAE (HAE-FXII). In one patient, exacerbation of episodes was observed during tamoxifen treatment, followed by clinical improvement with anastrozole, suggesting a possible link between hormonal profile and attack frequency. Additionally, she showed a favorable response to icatibant during an isolated pharyngeal episode, reinforcing the underlying bradykinin-mediated mechanism. These findings highlight the importance of considering HAE-FXII in the differential diagnosis of recurrent angioedema with normal biochemical studies, and of implementing effective therapeutic strategies to improve quality of life and reduce the risk of severe complications in patients and at-risk relatives.

Key words: hereditary angioedema, normal C1 inhibitor, factor XII mutation, c.983C>A, bradykinin-mediated angioedema, *F12* gene

El angioedema (AE) se caracteriza por episodios paroxísticos de edema localizado y autolimitado en tejido subcutáneo y/o submucoso, debido a un aumento transitorio de la permeabilidad vascular[1]. Su clasificación etiológica y fisiopatológica resulta clave para orientar el abordaje terapéutico[1,2]. Según el mediador implicado, se distingue entre AE mediado por histamina –asociado a urticaria y anafilaxia– y AE mediado por bradiquinina (AE-BK), el cual no responde a tratamientos convencionales con antihistamínicos, corticoides ni adrenalina[1].

Dentro de los AE-BK, el angioedema hereditario (AEH) se subdivide en dos variantes: una con deficiencia de C1 inhibidor –ya sea cuantitativa (tipo 1) o funcional (tipo 2)–, con una incidencia mundial estimada en 1 de cada 50 000 personas, siendo el tipo 1 el más prevalente con el 85% de los casos. Por su parte, la otra variante presenta niveles normales de C1 inhibidor (AEH-nC1INH)[1,2]. Ambas se caracterizan por ataques recurrentes y autolimitados sin urticaria que afectan principalmente piel, tracto gastrointestinal y vía aérea superior[3-5].

En el AEH-nC1INH se han identificado diversas variantes genéticas. Sin embargo, la proporción de casos con etiología molecular confirmada continúa siendo baja, con 782 pacientes pertenecientes a 343 familias reportados a nivel mundial[5]. Inicialmente, estudios de ligamiento en familias extensas describieron cuatro mutaciones en el gen del factor XII (F12), todas en pacientes sintomáticos[6-10]. Posteriormente, técnicas de secuenciación de nueva generación identificaron otras mutaciones, incluyendo otros genes como el de plasminógeno y quininógeno-1[11]. Asimismo, se hallaron alteraciones en angiopoyetina-1 que afectarían su acción sobre el endotelio vascular. En algunas familias con fenotipo compatible, la causa genética permanece aún no determinada[1].

Presentamos dos casos clínicos que ilustran la importancia de reconocer el AEH-FXII como diagnóstico diferencial clave en pacientes con fenotipo compatible y C1-INH normal, así como su impacto en el abordaje terapéutico.

Caso clínico 1

Mujer de 43 años con inicio de angioedema agudo recurrente a los 18 años. Los episodios, sin prurito ni urticaria, no respondían a antihistamínicos ni corticoides, y se autolimitaban en tres días. No se identificaron fármacos desencadenantes. El compromiso incluía piel (cara y extremidades), abdomen y vías aéreas superiores, con afectación simultánea de múltiples regiones. La paciente los consideraba graves por el dolor e impotencia funcional. Identificaba como desencadenantes el estrés, procedimientos médicos u odontológicos, y reportaba aumento de frecuencia durante los embarazos.

Su abuela, madre y cinco de seis hermanos presentaban antecedentes de angioedema. El árbol genealógico, con la abuela como primer caso sintomático, identificó 31 individuos en riesgo, de los cuales nueve –incluida la paciente– presentaron síntomas. La edad de inicio, localización y frecuencia fueron variables (Fig. 1).

Ante la sospecha de AEH, se evaluó tanto el C1-INH antigénico (26.5 mg/dl; VR >15.01 mg/dl) como el funcional (114%; VR >70%), mediante inmunodifusión radial y ensayo cromogénico, respectivamente, y ambos resultaron normales. Asimismo, la fracción C4 se mantuvo dentro del rango fisiológico (24 mg/dl; VR 20-50 mg/dl por inmunodifusión radial). Se investigó mutación en *F12*, mediante aislamiento de ADN genómico a partir de sangre periférica, con amplificación por PCR del exón 9 (secuencia de referencia: NM_000505.3) y posterior secuenciación directa, identificándose la variante c.983C>A (p.Thr328Lys) en heterocigosis, previamente asociada con AEH-FXII.

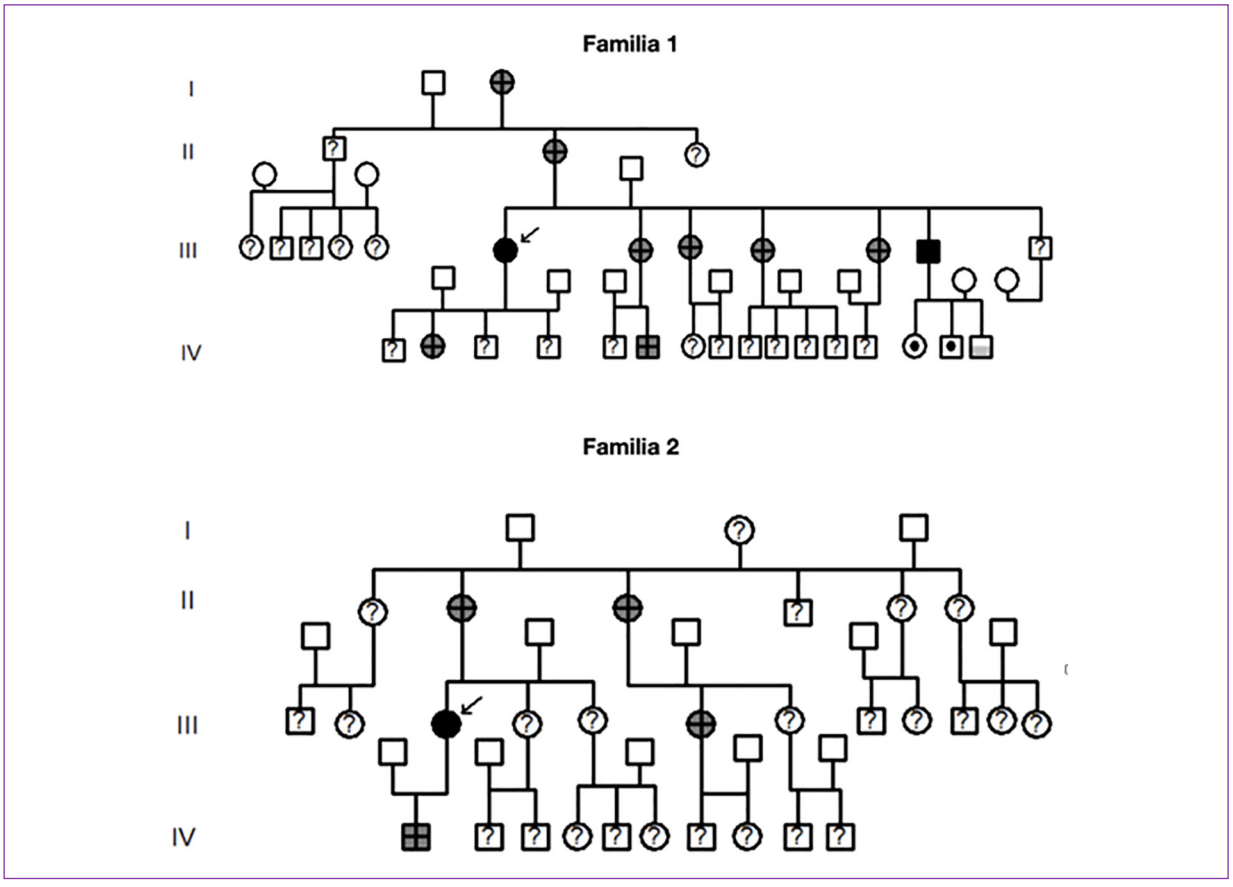
En los seis meses previos a la última consulta, reportó 33 ataques: ocho cutáneos, 17 abdominales, siete laríngeos y uno combinado, este último de intensidad moderada, los restantes fueron graves.

En siete familiares, incluida la paciente, se midieron C1 inhibidor y C4, con resultados normales. Cuatro eran sintomáticos. En cinco –la paciente, un hermano sintomático y tres hijos de este– se realizó estudio genético. El resultado fue positivo en la paciente, su hermano sintomático y dos hijos asintomáticos; mientras que el tercero fue negativo (Fig. 1).

Caso clínico 2

Mujer de 50 años con inicio de angioedema agudo a los 19 años, con características similares al caso anterior. Presentaba compromiso cutáneo, abdominal y de vías aéreas superiores (faringe, laringe y lengua), con afectación simultánea de múltiples regiones. Calificaba los episodios como graves por el dolor, la impotencia funcional y la sensación de amenaza vital. Identificaba como desencadenantes el estrés, procedimientos médicos, odontológicos y estéticos faciales. Durante el embarazo, la frecuencia aumentó, incluyendo un episodio con edema intestinal y ascitis.

Figura 1 | Árbol genealógico de la familia 1 y 2. □ varón; ○ mujer; ■ ● factor XII mutado sintomático; ⊡ ⊙ factor XII mutado asintomático; ▦ ⊕ estudio genético no realizado sintomático; ◪ ◒ estudio genético negativo asintomático; ? ? estudio genético no realizado asintomático; ↙ caso índice



Su madre, tía materna, prima materna y su hijo presentaban antecedentes de angioedema. El árbol genealógico identificó 28 individuos en riesgo, considerando a uno de sus abuelos como posible primer caso y señalando a la madre y la tía materna como los primeros casos sintomáticos. De esos 28, cinco –incluida la paciente– presentaron síntomas. La edad de inicio, la localización y la frecuencia de los episodios fueron variables (Fig. 1).

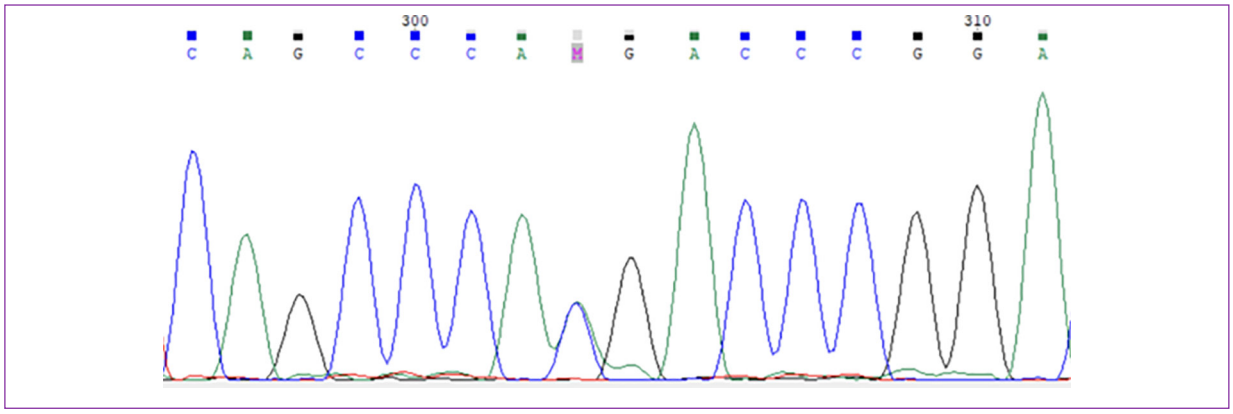
A los 49 años, la paciente fue diagnosticada con cáncer de mama y recibió tratamiento con radioterapia y tamoxifeno. Durante el seguimiento clínico, se evidenció una asociación directa entre la exposición hormonal y la actividad del angioedema.

En 2015, bajo profilaxis con ácido tranexámico (2 g/día), análogo sintético de la lisina con efecto antifibrinolítico al bloquear la conversión de plasminógeno en plasmina y reducir la activación del sistema de contacto, los episodios permanecieron aislados y controlados. Sin embargo, la introducción concomitante de tamoxifeno (20 mg/día) agonista estrogénico parcial, aumentó la frecuencia de los ataques hasta dos por semana.

Tras cuatro meses de tratamiento, se suspendieron primero el tamoxifeno y posteriormente el ácido tranexámico. Un mes después, se realizó una salpingooforectomía e inició tratamiento con anastrozol (1 mg/día), un inhibidor selectivo de la aromatasa de naturaleza no esteroidea que ejerce su acción mediante la inhibición competitiva de la conversión de andrógenos adrenales, logrando así una supresión profunda de la biosíntesis estrogénica. Desde entonces, en seis meses, la paciente presentó un único episodio de angioedema faríngeo, con adecuada respuesta a icatibant 30 mg, un antagonista selectivo del receptor B2 de bradiquinina.

Ante la sospecha de AEH, se realizaron múltiples determinaciones de C4 y C1 inhibidor (antigénico y funcional), con resultados normales. La secuenciación del exón 9 del gen F12 reveló la variante c.983C>A (p.Thr328Lys) en heterocigosis (Fig. 2).

Figura 2 | Electroferograma de secuenciación Sanger que muestra la caracterización molecular de la variante c.983C>A (p.Thr328Lys) en el gen F12. En la posición señalada se observa una base ambigua "M", correspondiente a la superposición de los picos de C y A, compatible con estado heterocigota



Al tratarse de dos casos clínicos retrospectivos, sin intervención, y con adecuada protección de la identidad, no se requirió revisión ética según la normativa institucional. Ambos pacientes otorgaron consentimiento informado para la publicación científica.

Discusión

El AEH-nC1INH vinculado a mutaciones en el gen *F12* representa una forma de angioedema bradiquininérgico, clínicamente indistinguible del AEH por deficiencia de C1 inhibidor[3-5]. Los casos presentados destacan la importancia de considerar esta entidad en pacientes con angioedema recurrente, síntomas compatibles, antecedentes familiares y niveles normales de C1 inhibidor (antigénico y funcional) y C4.

En ambas pacientes, la detección de la variante c.983C>A (p.Thr328Lys) en *F12* confirmó el diagnóstico molecular. Esta mutación, previamente reportada en cohortes europeas, se asocia con ganancia de función del factor XII, activación del sistema calicreína-bradiquinina y producción excesiva de bradiquinina[11,12]. La relación hombre-mujer en AEH-FXII es marcadamente asimétrica (1:10–13), lo que refleja la influencia hormonal en su expresión clínica[5]. Su hallazgo refuerza la necesidad de considerar AEH-FXII en base a criterios clínicos, incluso sin confirmación genética.

La identificación de variantes asociadas a AEH-nC1INH en pacientes con fenotipo compatible permite detectar familiares asintomáticos en riesgo de angioedema potencialmente fatal[5]. Sin estudio genético, ese riesgo permanece como sospecha, lo que subraya la importancia de extender el análisis molecular, incluso en ausencia de síntomas[5].

El tratamiento preventivo busca reducir frecuencia y severidad de los episodios, especialmente en pacientes con crisis recurrentes que afectan su calidad de vida[5]. En el caso 2, se observó exacerbación durante tratamiento con tamoxifeno y mejoría con anastrozol, lo que sugiere una relación entre variaciones hormonales inducidas y frecuencia de ataques. Este hallazgo concuerda con estudios que vinculan los estrógenos con activación del factor XII y mayor susceptibilidad en mujeres portadoras de la mutación[12-14]. Se indicó ácido tranexámico, bien tolerado y asociado a reducción de episodios. Además, presentó buena respuesta al icatibant durante un ataque faríngeo aislado, lo que refuerza el mecanismo bradiquininérgico y respalda el uso de antagonistas del receptor B_2 como opción terapéutica[5].

La paciente del caso 1, con crisis recurrentes, podría beneficiarse de estrategias preventivas como antifibrinolíticos, moduladores hormonales o terapias dirigidas contra componentes del sistema calicreína-bradiquinina[5]. Entre las opciones específicas, el concentrado plasmático de C1 inhibidor (C1-INH) es útil tanto en ataques agudos como en profilaxis a corto plazo.

Asimismo, el lanadelumab (300 mg SC quincenales) y el berotralstat (150 mg diarios por VO), inhibidores específicos de la calicreína plasmáti-

ca, y el garadacimab (200 mg SC mensuales), anticuerpo monoclonal IgG4 que inhibe de manera selectiva al factor XII activado (FXIIa), han sido aprobados para profilaxis en AEH, con potencial aplicación en pacientes con C1-INH normal[5,15]. La elección del tratamiento debe individualizarse según comorbilidades, perfil hormonal y características clínicas[5].

En conjunto, estos casos subrayan la necesidad de incluir AEH-FXII en el diagnóstico diferencial del angioedema recurrente con C1 inhibidor y C4 normales. Su reconocimiento oportuno permite optimizar el abordaje diagnóstico en pacientes y familiares en riesgo, e implementar estrategias terapéuticas eficaces que mejoren la calidad de vida y reduzcan complicaciones graves y el riesgo de muerte.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 154: 398-411.
2. 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: 1961-90.
3. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.
4. Binkley KE, Davis A III. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 546-50.
5. Zuraw BL, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: An updated international consensus paper on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2025; 68: 24.
6. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129-34.
7. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
8. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011; 141: 31-5.
9. Bork K, Wulff J, Hardt J, Witzke H, Lohse P. Characterization of a partial exon 9/intron 9 deletion in the coagulation factor XII gene (F12) detected in two Turkish families with hereditary angioedema and normal C1 inhibitor. *Haemophilia* 2014; 20: e372-5.
10. Kiss N, Barabas E, Varnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol* 2013; 149: 142-5.
11. Bork K, Wulff K, Witzke G, Staubach P, Hardt J, Meinke P. Gene mutations linked to hereditary angioedema in solitary angioedema patients with normal C1 inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 2441-9.
12. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-104.
13. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294-8.
14. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 475-82.
15. Walsh S, Bartlett M, Salvo-Halloran EM, et al. Network meta-analysis of pharmacological therapies for long-term prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema. *Drugs R&D* 2025; 25:161-7.