

**Investigação genética relacionada a fisiopatologia e sintomas clínicos do Angioedema Hereditário**  
**Genetic investigation on the pathophysiology and clinical symptoms of Hereditary Angioedema**  
**Investigación genética de la fisiopatología y del síntomas clínicos del Angioedema Hereditario**

Recebido: 05/09/2020 | Revisado: 13/09/2020 | Aceito: 15/09/2020 | Publicado: 16/09/2020

**Tatielly Kruk**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7913-3273>

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-Mail: [tatiellykruk@gmail.com](mailto:tatiellykruk@gmail.com)

**Lucas Marques Fortunato**

<https://orcid.org/0000-0001-6704-3126>

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-Mail: [fortunatolmm@yahoo.com.br](mailto:fortunatolmm@yahoo.com.br)

**Caroline Guth de Freitas Batista de Moraes**

<https://orcid.org/0000-0001-5924-3208>

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-Mail: [carolguth@gmail.com](mailto:carolguth@gmail.com)

**Herberto Jose Chong Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7960-3925>

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-Mail: [h.chong@uol.com.br](mailto:h.chong@uol.com.br)

**Liya Regina Mikami**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1234-7549>

Escola de Ciências da Saúde, Centro Universitário Autônomo do Brasil, Brasil

E-Mail: [liyamikami@unibrasil.com.br](mailto:liyamikami@unibrasil.com.br)

**Lilian Pereira Ferrari**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8680-8200>

Escola de Ciências da Saúde, Centro Universitário Autônomo do Brasil, Brasil

E-Mail: [lilian@unibrasil.com.br](mailto:lilian@unibrasil.com.br)

**Nelson Rosário Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-8051>

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-Mail: [nrosario@ufpr.br](mailto:nrosario@ufpr.br)

## Resumo

Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença pouco conhecida por profissionais da saúde, portanto subdiagnosticada. O objetivo do estudo, foi analisar artigos referentes à temática abordada dos últimos 5 anos. AEH é uma doença genética rara e grave do sistema imunológico, de caráter autossômico dominante, causada pela deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH). Classificada em 3 fenótipos: deficiência quantitativa do inibidor de C1-INH, disfunção de C1-INH e C1-INH normal. Mutações em diversos genes estão associadas ao fenótipo do AEH, pacientes com deficiência e disfunção da proteína C1-INH possuem mutações no gene *SERPING1* e pacientes com C1-INH normal, podem apresentar mutações nos genes *F12*, angiopoietina (*ANGPT1*), plasminogênio (*PLG*) ou cininogênio (*KNG1*). Os sintomas do AEH são caracterizados por edemas recorrentes em várias partes do corpo, tanto em pele como órgãos internos. Para a elaboração deste estudo realizou-se uma revisão integrativa da literatura, os artigos foram pesquisados em três bases de dados eletrônicas, Google Scholar, PubMed e Scielo, utilizando os descritores “angioedema hereditário”, “mutações”, “bradicinina”, “C1-INH”, “*SERPING1*”, “plasminogênio”, “angiopoietina”, “*F12*” e “cininogênio”, conectados por operadores booleanos AND e OR. A pesquisa no banco de dados revelou um total de 874 artigos, após triagem, 32 artigos foram avaliados. Com a pesquisa tornou-se possível compreender não somente os mecanismos percursores que levam ao desenvolvimento da doença, mas também as mutações genéticas responsáveis pelas diversas formas de manifestações clínicas do AEH, corroborando a construção de conhecimento dos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento da patologia.

**Palavras-chave:** Angioedemas Hereditários; Bradicininina; Mutação; Genética; Fisiopatologia.

## Abstract

Hereditary Angioedema (HAE) is a disorder unknown by many health professionals, thus being underdiagnosed. The objective of the study was to analyze the articles related to the topic addressed in the last 5 years. HAE is a rare and severe genetic disease of the immune system, caused by a deficiency of the C1 esterase inhibitor (C1-INH), presenting an

autosomal dominant inheritance. It is classified into 3 phenotypes: quantitative deficiency of the C1-INH inhibitor, dysfunction of the C1-INH and normal C1-INH. Mutations in several genes are associated with the HAE phenotype; patients with deficiency and dysfunction of the C1-INH protein have mutations in the *SERPING1* gene, and patients with normal C1-INH may present mutations in the following genes: *F12*, angiotensin (ANGPT1), plasminogen (PLG) or kininogen (KNG1). The symptoms of HAE include recurrent edema in several body parts, both on the skin and on internal organs. For the preparation of this study an integrative literature review was carried out, the articles were searched in three electronic databases (Google Scholar, PubMed and Scielo) using the descriptors “hereditary angioedema”, “mutations”, “bradykinin”, “C1-INH”, “SERPING1”, “plasminogen”, “angiotensin”, “F12” and “kininogen”, connected by Boolean operators AND and OR. We found a total of 874 articles, and after the screening, 32 articles were evaluated. This research enabled the understanding not only of the precursor mechanisms that leads to the development of this disease, but also of the genetic mutations responsible for the variety of HAE’s clinical manifestations, corroborating the building of knowledge of professionals involved in the diagnosis and treatment of this disorder.

**Keywords:** Hereditary Angioedema; Bradykinin; Mutation; Genetics; Pathophysiology.

### Resumen

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad poco conocida por los profesionales de la salud, y por consiguiente está infradiagnosticada. El objetivo del estudio fue analizar artículos relacionados con el tema abordado, en los últimos 5 años. El AEH es una enfermedad genética del sistema inmunológico, poco frecuente pero severa, que se hereda de forma autosómica dominante y se adquiere por el déficit de C1 Inhibidor (C1-INH) de la esterasa. La enfermedad está dividida en 3 fenotipos: déficit cuantitativo de C1-INH, disfunción de C1-INH y niveles normales de C1-INH. Las mutaciones en varios genes se relacionan con el AEH, como, por ejemplo, los pacientes con déficit y disfunción de la proteína C1-INH presentan mutaciones en el gen SERPING1, y los pacientes con niveles normales de C1-INH pueden presentar mutaciones en los siguientes genes: F12, angiotensina (ANGPT1), plasminógeno (PLG) o cininógeno (KNG1). Los síntomas del AEH se caracterizan por la presencia recurrente de edema que afecta varias partes del cuerpo, localizados tanto en piel como en órganos internos. Para la elaboración del estudio, se ha realizado la revisión integradora través de una base de datos electrónica, tales como Google Scholar, PubMed y Scielo, utilizando los descriptores "angioedema hereditario",

"mutaciones", "bradicinina", "C1-INH", "SERPING1", "plasminógeno", "angiopoyetina", "F12" y "cininógeno", conectados mediante los operadores booleanos AND y OR. La búsqueda en la base de datos ha obtenido un total de 874 artículos, de los cuales 32 artículos fueron evaluados después de una selección. El estudio permitió comprender no sólo los mecanismos precursores que conducen al desarrollo de la enfermedad, sino también las mutaciones genéticas responsables de las diferentes formas de manifestaciones clínicas del AEH. De esta forma, se pretende contribuir a la construcción de conocimiento de los profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento de la patología.

**Palabras clave:** Angioedemas hereditarios; Bradicinina; Mutación; Genética; Fisiopatología.

## 1. Introdução

Em 1882 Quincke descreveu clinicamente uma doença chamada Angioedema, mas seu caráter hereditário foi estabelecido apenas em 1888 por Wiliam Olsen, somente em 1963 Donaldson e Evans identificaram uma correlação bioquímica na deficiência do C1-INH relacionado com a doença (Giavina-Bianchi et al. 2017; Reschel & Kidon, 2016).

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença ainda pouco conhecida por profissionais da saúde, ela acaba sendo diagnosticada de forma deficiente ou em muitos casos erroneamente. O AEH pode se manifestar como um edema de pele ou acometendo varios órgãos internos. Os sintomas também podem estar acompanhados de dores, cefaléia, diarreia, náuseas e vomitos, pacientes com AEH podem apresentar sintomas durante a infância e adolescência podendo ocorrer variabilidade na frequência e seriedade de apresentação destes (Forrest et al. 2017; Grumach et al. 2017; Moldovan et al. 2018; Veronez et al. 2018; Bernestein, 2018).

A avaliação clínica dos sinais e sintomas, bem como avaliações de segregação da doença identificaram que o AEH é uma enfermidade genética, de caráter autossômico dominante causada pela deficiência do inibidor de C1 esterase (C1-INH), o primeiro inibidor do sistema complemento (Bernestein et al. 2020; Van Del Elzen et al. 2018).

O AEH pode ser classificado em 3 fenótipos: pacientes com deficiência quantitativa de C1-INH, pacientes com AEH com disfunção de C1-INH e pacientes com C1-INH normal (Aygore-Pursun & Bork, 2019; Sim et al. 2017).

Cerca de 85% dos casos no AEH são decorrentes a mutações do gene *SERPING1*. Para 15% dos casos são sugeridas alterações em outros genes tais como o gene *F12*, nos

genes que codificam a Angiopoietina (*ANGPT1*), o Plasminogênio (*PLG*) e o Cininogênio 1 (*KNIG1*), foram relatadas (Baffuno et al. 2018; Bork et al. 2017; Bork et al. 2019).

Apesar de poucas evidências disponíveis sobre este tema, a revisão da literatura científica possibilita a observação dos mecanismos fisiopatológicos e também os diversos sinais e sintomas da doença. O objetivo do presente estudo foi ampliar o conhecimento dos profissionais da saúde para as características genéticas, fisiopatológicas e clínicas do AEH.

## 2. Metodologia

Para a elaboração deste artigo, utilizou-se uma revisão integrativa da literatura de natureza qualitativa, com artigos publicados de 2015 a 2020 (Pereira, A. S. et. al. 2018; Silva, et. al. 2019; Souza, et. al. 2010).

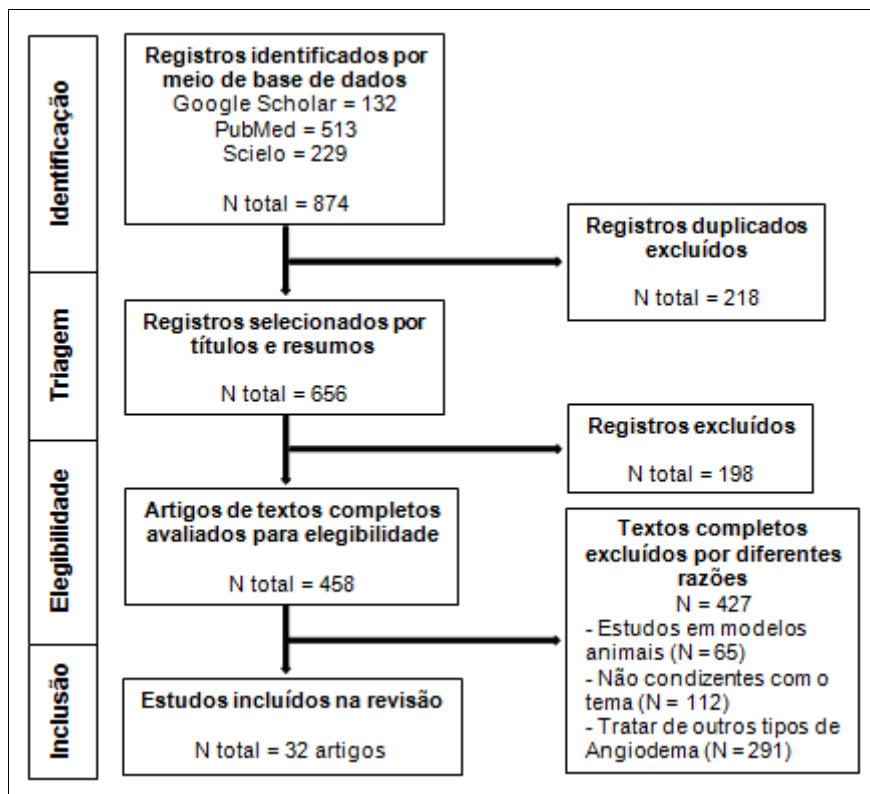
Considerando o objeto do estudo, inicialmente os artigos referentes à temática abordada, foram pesquisados no banco de dados das bibliotecas eletrônicas Google Scholar, PubMed e Scielo, utilizando os descritores “angioedema hereditário”, “mutações, bradicinina”, “C1-INH”, “*SERPING1*”, “plasminogênio”, “angiopoietina”, “*F12*” e “cininogênio”, conectados por operadores booleanos and e or.

Os critérios de inclusão foram: Artigos originais publicados em inglês, português, espanhol e em revistas indexadas. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; resumos de reuniões, editoriais, cartas ao editor; estudos em modelo animal e estudos que tratavam de outros tipos de Angioedema.

## 3. Resultados

Como mostra o diagrama de fluxo (Figura 1) a pesquisa no banco de dados revelou um total de 874 artigos, dos quais 218 eram duplicados. Destes remanescentes, os respectivos títulos e resumos foram selecionados, 389 artigos passaram por triagem do texto completo. Após triagem, 32 artigos que atendiam aos critérios de inclusão foram avaliados nesta revisão integrativa.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2020).

## Fisiopatologia do AEH

Tratando-se de uma doença genética autossômica dominante, de deficiência congênita funcional, qualitativa ou quantitativa determinada pela ausência do inibidor de C1 esterase (C1NH), o AEH também entra no quadro de doenças imunológicas e inflamatórias. Esta classificação ocorre porque o C1NH é o principal elemento que controla a atividade enzimática e primeiro componente do sistema complemento, sendo assim um inibidor crucial da calicreína e outras serina proteases associadas à proteína de ligação da manose, envolvidas na coagulação e fibrinólise. Além das vias clássicas o inibidor C1 também controla a via do complemento da lectina, os fatores de coagulação XIIa e XIa, plasmina e o ativador do plasminogênio tecidual, sua deficiência faz com que ocorra produção de bradicinina aumentada. Portanto, o inibidor de C1-INH é um regulador chave das vias imunológicas e inflamatórias (Giavina- Bianchi et al. 2017; Sim et al. 2017; Kaplan & Joseph, 2017; Aygore-Pursun & Bork, 2019).

A bradicinina se liga ao receptor B2 expresso nas células endoteliais, reduzindo assim as junções endoteliais, fazendo com que ocorra um aumento na permeabilidade vascular induzindo ao edema (Obtulowicz, 2016; Marceau et al. 2020).

Níveis de bradicinina elevados no sangue coletado de locais com edemas, quando comparados com outros locais não afetados por AEH, demonstram que a via de bradicinina desempenha um papel importante no diagnóstico da doença (Obtulowicz, 2016; Marceau et al. 2020; Giavina-Bianchi et al, 2017; Maurer et al. 2017).

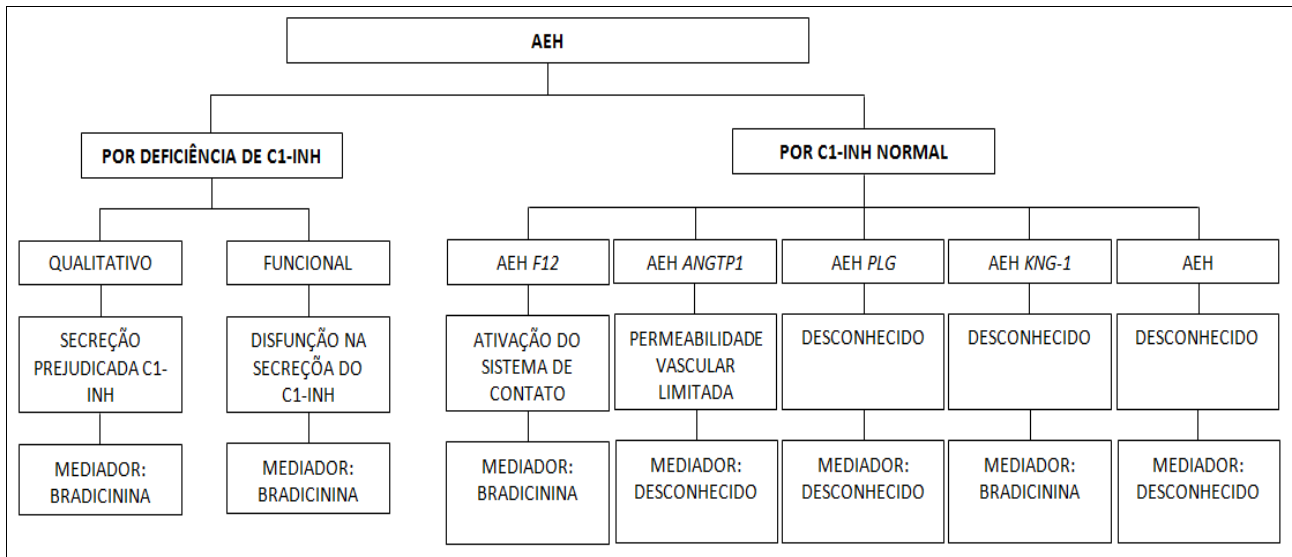
A produção do C1-INH determina o AEH que pode ser classificado em 3 fenótipos: pacientes com deficiência quantitativa de C1-INH apresentam uma mutação que pode estar localizada por toda a extensão do gene *SERPING1*, resultando em uma proteína estruturalmente alterada que não é secretada de forma eficiente, com baixo nível e baixa atividade de C1-INH. Estes baixos níveis séricos são responsáveis pelo gatilho que desencadeia as crises (Maurer et al. 2017; Valle et al. 2019; Kruk et al. 2020).

Pacientes com disfunção de C1-INH possuem mais frequentemente mutações envolvendo o éxon 8 do gene *SERPING1*, região que codifica o sítio ativo da proteína. Nesse caso, a proteína é secretada, mas não é funcional (Giavina-Bianchi et al, 2017; Sim et al. 2017; Maurer et al. 2017).

Pacientes com C1-INH normal apresentam mutações nos genes *ANGPT1*, *PLG*, *KNK1* e no gene *F12* destacam-se por serem do gênero feminino (estrogênio-dependente). Essa associação entre a doença e o estrogênio é a principal característica deste tipo de AEH. Níveis elevados de estrogênio, como na gestação, estresse, uso de contraceptivos orais e ciclos menstruais são fatores desencadeantes para a doença, onde os níveis de C1-INH apresentam-se normais, tanto na proteína quanto na atividade funcional (Giavina-Bianchi et al, 2017; Sim et al. 2017; Bova et al. 2020; Zuraw, 2018).

Clinicamente, o AEH pode ser dividido em dois grupos, o primeiro grupo com deficiência de C1-INH e o segundo grupo com C1-INH normal, cada grupo possui diversos subtipos. Na divisão do AEH (Figura 2) a seguir são mostrados os grupos, subtipos, mediador e mecanismos que levam a doença<sup>(30)</sup>.

**Figura 2.** Divisão do AEH.



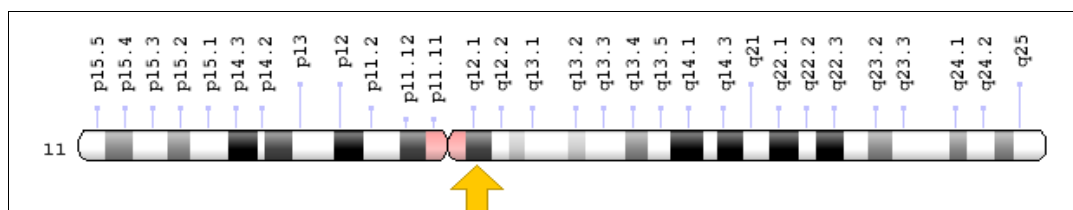
Fonte: Adaptada de Zuraw (2018).

### Mutações Genéticas no AEH

Há cinco mutações associadas aos fenótipos do AEH, pacientes com disfunção ou deficiência do C1-INH apresentam mutação no gene *SERPING1* e pacientes com C1-INH normal, apresentam mutações nos genes *F12*, *ANGPT1*, *PLG* ou *KNG1*, todas estas mutações são associadas a sinais e sintomas clínicos de pacientes com AEH (Baffuno et al. 2018; Bork et al. 2017; Yakushiji et al. 2018; Belbezier et al. 2018).

Mutações que envolvem o gene *SERPING1* constituem cerca de 85% do AEH. Devido à alta variabilidade do gene, estudos genéticos epidemiológicos em diferentes populações destacam a observação de novas mutações neste gene. Na Figura 3 podemos verificar a localização do gene *SERPING1* no cromossomo 11 (OMIM#106100) na sub-região q12-q13.1, possui 8 éxons e 7 íntrons distribuídos por 17 kb (Cagini et al. 2016; Maurer et al. 2017; Branco, 2020).

**Figura 3.** Localização citogenética de gene *SERPING1*.



Fonte: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SERPING1#location>> .

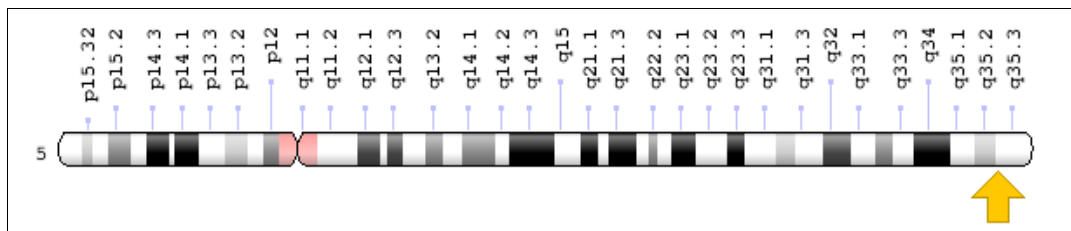
Localização do gene *SERPING1* indicada pela seta amarela na figura.



Mais de 700 mutações que envolvem o gene *SERPING1* foram identificadas, variando de substituições de nucleotídeos a pequenas e grandes inserções e deleções. Não foi identificada ligação entre o tipo de mutação e a apresentação clínica ou gravidade dos sintomas, havendo extensa variabilidade desses parâmetros mesmo entre membros de uma mesma família que compartilham a mesma mutação (Cagini et al, 2016; Germenis et al. 2019; Giavina-Bianchi et al, 2017; Moreno et al 2015;).

O gene *F12* está localizado (OMIM#610618) no cromossomo 5, tem aproximadamente 12 kb de comprimento e contém 14 éxons, mapeado (Figura 4) no loco 5q35.3-q.

**Figura 4.** Localização citogenética do gene *F12*.



Fonte: <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/F12>>

Localização do gene *F12* indicada pela seta amarela na figura.

Foram descritas duas mutações de sentido trocado c.983C>A e c.983C>G, uma deleção de 72 pares de base (c.971\_1018+24del72), uma duplicação de 18 pares de bases (c.892\_909dup), ambas localizadas no éxon 9 do gene *F12* e associadas à clínica de AEH (Moreno et al. 2015; Bork et al. 2017; Dias et al. 2019).

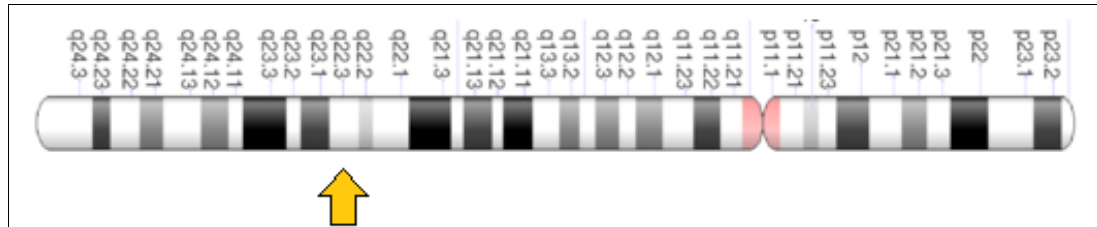
Segundo o site GENE CARDS DE HUMAN GENE DATABASE (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=F12>, recuperado em 14 de agosto de 2020) o gene *F12* já tem 2952 SNPs (Polimorfismo de nucleotídeo único) e 70 mutações descritas nos éxons 9 e 10.

A mutação do gene *ANGPT1* faz com que ocorra uma substituição c.807G>T p. A119S resultando em uma perda patogênica na função da proteína, afetando sua capacidade de formação de multímeros, assim ocasionando uma capacidade reduzida de ligação do receptor das células endoteliais (TIE2). Concluindo que a deterioração do sistema endotelial está diretamente ligada a uma causa fisiopatológica de AEH (Baffuno et al. 2018; Banday et al. 2020).

Este gene está localizado (OMIM#601667) em 8q22.3-q23, contém 9 éxons e abrange 48,3 kb (Figura 5). Os éxons 1 a 5 codificam a região N terminal, domínio de bobina enrolada

e parte da região charneira, os éxons 5 a 9 codificam a região C terminal, domínio do fibrinogênio e o restante da região charneira (Baffuno et al. 2018).

**Figura 5.** Localização citogenética do gene *ANGPT1*.



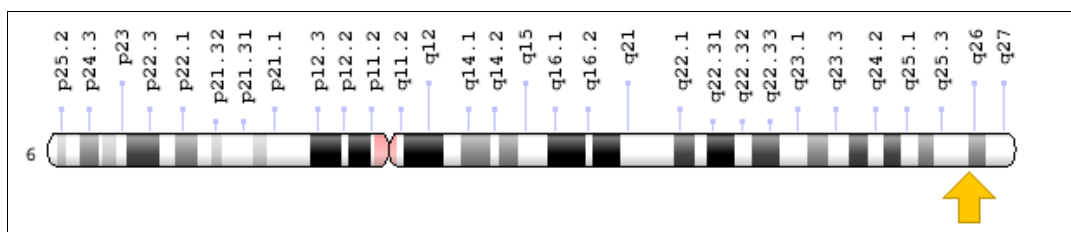
Fonte: <<https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/8#idiogram>>

Localização do gene *ANGPT1* indicada pela seta amarela na figura.

Dentre as proteínas associadas ao AEH, ressalta-se a ação do Plasminogênio que é um zimogênio circulante convertido em plasmina através da clivagem de uma ligação peptídica, sendo a plasmina uma enzima fibrinolítica. Estudos indicam que a fibrinólise possa estar envolvida na patogênese do AEH, isso pode ser concluído a partir da eficácia de um antifibrinolítico, o ácido tranêxamico, que é um inibidor competitivo da ligação da lisina nos locais de domínio da plasmina, Plasminogênio e do Kingle. Porém, o modo exato de ação do antifibrinolítico no AEH ainda não é conhecido, sugere-se que a ativação do sistema de fibrinólise e geração da plasmina por meio do ativador do plasminogênio tecidual possam levar a formação do angioedema (Bork et al. 2017; Yakushiji et al. 2018; Belbezier et al. 2018).

Foi relatada uma mutação c.9886A>G no éxon 9 que conduz p.Lys330Glu a uma mutação de sentido trocado p.K330E que resulta em substituição do aminoácido lisina pelo ácido glutâmico na posição 330 da proteína madura, no domínio Kingle 3 do Plasminogênio, o gene *PLG* está localizado (OMIM#173350) 6q26, que é o braço longo (q) do cromossomo 6 na posição 26 (Figura 6) (Bork et al. 2017; Yakushiji et al. 2018; Belbezier et al. 2018).

**Figura 6.** Localização citogenética do gene *PLG*.



Fonte: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PLG#location>>

Localização do gene *PLG* indicada pela seta amarela na figura.

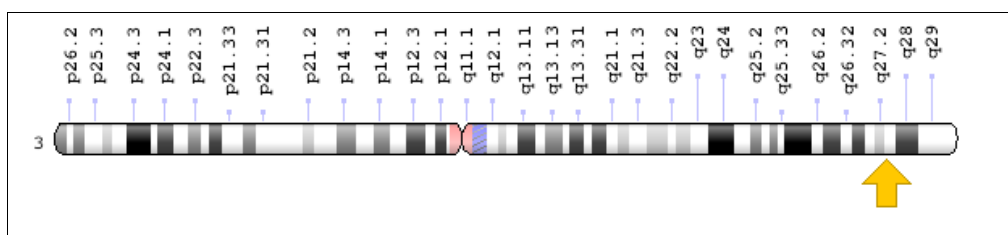
Este domínio do Kingle 3 tem importância no arranjo e na função da proteína do plasminogênio, possibilitando a ligação do mesmo em grandes áreas de superfícies (Bork et al. 2017).

Bork e cols. descreveram em 6 pacientes de uma mesma família possuem uma variante potencialmente causadora do AEH em pacientes sintomáticos, no éxon 10 do *KNG1* a variante c.1136T>A faz com que ocorra uma mudança de aminoácidos de p.Met379 para p.Lys379. esta variante está localizada em um domínio funcional na região de clivagem para as cininas, incluindo a bradicinina, que é mediador direto do AEH (Bork et al. 2019; Larrauri et al.2020).

Considerando que esta variante altera a região de clivagem de bradicinina, poderia levar a uma bradicinina ativa, funcional, mas mutada que leva ao processo de inativação das enzimas como a aminopeptidase 2, enzima-conversora da angiotensina, possivelmente resultando em um tempo prolongado de vida média e levando ao edema (Bork et al. 2019).

O gene *KNG1* está localizado (OMIM#612358) 3q27.3 contém 11 éxons e mede 27 kb (Figura 7). Os éxons 1 a 9 codificam uma região não traduzida, o éxon 10 codifica a sequência comum para bradicinina e a sequência única para cininogênio de alto peso molecular (HMWK), o éxon 11 codifica a sequência exclusiva para cininogênio de baixo peso molecular (LMWK) (Bork et al. 2019; Larrauri et al.2020).

**Figura 7.** Localização citogenética do gene *KNG1*.



Fonte: < <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/KNG1#location>>.

Localização do gene *KNG1* indicada pela seta amarela na figura

Relatos de novas mutações envolvendo o AEH mostram a importância da avaliação completa destes genes para expandir o conhecimento da genética do AEH e identificar novas estratégias no tratamento (Bork et al. 2017; Baffuno et al. 2018; Bork et al. 2019).

## Sinais clínicos do AEH

Segundo a Diretrizes Brasileiras de diagnóstico e tratamento do Angioedema Hereditário, 5% dos pacientes são assintomáticos, enquanto 25% desenvolvem sintomas esporádicos e 70% apresentam sintomas frequentes (Giavina-Bianchi et al, 2017).

Pacientes com AEH podem manifestar sintomas característicos em qualquer fase da vida, podendo ter variabilidade tanto na frequência como na gravidade dos edemas, algumas crises têm duração de 48 a 72 horas se não tratadas. Dentre os sintomas apresentados estão: edema em várias regiões como, face, membros, genitália, orofaringe, laringe, língua, vias aéreas, trato gastrointestinal, pele e submucosa (Figura 8) (Hakl et al. 2016; Grumach et al. 2017; Veronez et al. 2019).

**Figura 8.** Sintomas mais frequentes em pacientes com AEH.



Fonte: Autores (2020).

Em casos mais graves, se a doença não for tratada pode ocorrer asfixia fatal por conta do edema de glote. Manifestações mais raras envolvem cefaleia intensa em decorrência de edema cerebral, retenção urinária ou pancreatite aguda Grumach et al. 2017; Veronez et al. 2019).

Apesar de muitas crises ocorrerem espontaneamente, existem fatores que podem desencadeá-las tais como pequenos traumas, infecções, estresse, menstruação, gravidez, ingestão de bebida alcoólica, mudanças de temperatura, uso de inibidores da enzima

conversora da angiotensina e uso de estrógeno (contraceptivos e reposição hormonal) (Giavina-Bianchi et al, 2017; Sim et al. 2017; Valle et al. 2019).

#### **4. Considerações Finais**

Cada vez mais novas mutações são identificadas, nos últimos 4 anos foram descobertas as mutações que envolvem os genes *ANGPT1*, *PLG* e *KNG1* mostrando a importância da utilização de novas técnicas para o diagnóstico, que devem ter um custo acessível, de precisão, rápida e simples (DIAS, 2018).

A pesquisa tornou possível compreender não somente os mecanismos percursoros que levam ao desenvolvimento da doença, mas também as mutações genéticas responsáveis pelas diversas formas de manifestações clínicas da patologia.

A falta de conhecimentos dos profissionais da saúde é um dos maiores obstáculos a serem enfrentados pelos pacientes, em muitos casos o diagnóstico tardio, ocasiona tratamentos inadequados, exames desnecessários e sofrimento ao paciente, com os edemas recorrentes que podem evoluir e levar a óbito.

Quando o paciente apresenta suspeitas clínicas a doença pode ser estabelecida pelo histórico familiar, por exames laboratoriais e genéticos para um diagnóstico mais preciso. Profissionais da saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas desta doença para um diagnóstico precoce e assim estabelecer uma terapia adequada.

Este estudo foi uma revisão bibliográfica genética relacionada a fisiopatologia e sintomas clínicos do AEH, como proposta de ampliar o conhecimento dos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento, assim como incentivar novas pesquisas sobre o AEH no Brasil, analisando a doença como um todo.

#### **5. Conclusão**

A descrição na literatura das alterações genéticas em diferentes genes, enfatizam a importância da análise molecular para expandir o conhecimento do AEH e identificar novas estratégias para o tratamento da doença.

## Referências

Aygore-Pursun, E., & Bork K. (2019). Hereditary Angioedema. *Der Internist (Berl)*, 60(9), 897-995. Doi: 10.1007/s00108-019-0644-1.

Bafunno, V., Firinu, D., D'apolito, M., Cordisco, G., Loffredo, S., Leccese, A., . . . Margaglione, M. (2018). Mutation of the Angiopoietin-1 Gene (*ANGPT1*) Associates with a New Type of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 1009-1017. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020.

Banday, A. Z., Kaur, A., Jindal, A. K., Rawat, A., & Singh, S. (2020). An Update On The Genetics And Pathogenesis Of Hereditary Angioedema. *Science Direct*, 7(1), 75-83. Doi: 10.1016/J.Gendis.2019.07.002.

Belbézier, A., Hardy, G., Marlu, R., Defendi, F., Perard, C. D., Boccon-Gibod, I., & Launay, D. (2018). Plasminogen Gene Mutation with Normal C1 Inhibitor Hereditary Angioedema: Three Addition Al French Families. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73(11), 2237-2239. Doi: 10.1111/all.13543.

Bernstein, J. A., Tyson, C., Relan, A., Adams, P., & Magar, R. (2020). Modeling Cost-Effectiveness of On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm*, 26(2), 203-210. Doi: 10.18553/jmcp.2019.19217.

Bork, K., Wulff, K., Steinmeuller-Magin, L., Braenne, I., Staubach-Renz, P., Witzke, G., & Hardt, J. (2017). Hereditary Angioedema with a Mutation in the Plasminogen Gene. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73(2), 442-450. Doi: 10.1111/all.13270.

Bork, K., Wulff, K., Rossmann, H., Steinmuller-Magin, L., Braenne, I., Witzke, G., & Hardt, J. (2019). Hereditary Angioedema Cosegregating with a Novel Kininogen 1 Gene Mutation Changing the N-Terminal Cleavage Site Of Bradykinin. *Allergy*, 74(12), 2479-2481. Doi: 10.1111/all.13869.

Bova, M., Suffritti, C., Baffuno, V., Loffredo, S., Cordisco, G., Del Giacco, S., . . . Cicardi, M. (2020). Impaired control of the contact system in Hereditary Angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*, 75(6), 1394-1403. Doi: 10.1111/all.14160.

Branco, C. T. G. (2020) Estudo do Angioedema Hereditário em uma Grande Família da Região Sul do Brasil. (Dissertação de Mestrado) – Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Cagini, N., Veronez, C. L., Constantino-Silva, R. N., Buzolin, M., Martins, R. P., Grumach, A. S., . . . Pesquero, J. B. (2016). New mutations in SERPING1 gene of Brazilian patients with Hereditary Angioedema. *Biol Chem.*, 397(4), 337-44. Doi: 101515/hsz-2015-0222.

Dias, M. M., Moreno, A. S., Maia, L. S. M., Nunes, F. L., Campos, W. N., Ferriani, M. P. L., Silva, W. A., & Arruda, K. L. A. (2019). A Cost-Effective Algorithm for Diagnosis of Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Applying Molecular Approach to Clinical Practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*, 2198(19), 30615-30626. Doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.041.

Forrest, A., Milne, N., & Soon, A. (2017). Hereditary Angioedema: Death After a Dental Extraction. *Australian Dental Journal*, 62(1), 107-110. Doi: 10.1111/adj.12447.

Germenis, A. E., Margaglione, M., Pesqueiro, J. B., Farkas, H., Cichon, S., Csuka, D., . . . Zamanakou, M. (2020) International Consensus On The Use Of Genetics In The Management Of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(3), 901-911. Doi: 10.1016/J.Jaip.2019.10.004.

Giavina-Bianchi, P., Arruda, L. K., Aun, M. V., Campos, R. A., Chong-Neto, H. J., Constantino-Silva, R. N., . . . Grumach, A. S. (2017). Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento do Angioedema Hereditário. Brazilian Guidelines for the Diagnosis and Treatment Hereditary Angioedema. *ASBAI - Revista De Asma, Alergia E Imunologia*, 1(1), 23-28. Doi: [org/10.5935/2526-5393.20170005](http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20170005).

Grumach, A. S., Ferraroni, N., Olivares, M. M., Lopez-Serrano, M. C., & Bygum, A. (2017). An Abc Of The Warning Signs Of Hereditary Angioedema. *International Archives Of Allergy And Immunology*, 174(1),1-6. Doi: 10.1159/000479839.

Hakl, R., Kuklínek, P., Kadlecová, P., & Litzman, J. (2016). Hereditary Angio-Oedema with C1 Inhibitor Deficiency: Characteristics and Diagnostic Delay of Czech Patients From One Centre. *Allergologia et Immunopathologia (MADRI)*, 44(3), 241-245. Doi: 10.1016/j.aller.2015.09.003.

Kaplan, A. P., & Joseph, K. (2017). Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 37(3), 513-525. Doi: 10.1016/j.iac.2017.04.001.

Kruk, T., Chong-Neto, H. J., Dias, M. M., Campos, W. N., Moreno, A. S., Mikami, L. R., . . . Filho, N. R. (2020) Study of Angiopoietin and Plasminogen genes in Hereditary Angioedema. *Rev Assoc Med Bras.*, 66(4), 502-506. Doi: 10.1590/1806-9282.66.4.502.

Larrauri, B., Hester, C. G., Jiang, H., Miletic, V. D., Malbran, A., Bork, K., Kaplan, A., & Frank, M. (2020) Sgp120 And The Contact System In Hereditary Angioedema: A Diagnostic Tool In Hae With Normal C1 Inhibitor. *Mol Immunol.*, 119, 27-34. Doi: 10.1016/J.Molimm.2020.01.003.

Machado, M. S. R. (2018) Avaliação da concentração Plasmática de Angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia. (Tese de Doutorado) – Pós Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Maurer, M., Mager, M., Ansotegui, I., Aygoren-Pursun, E., Betschel, S., Bork, K., . . . Craig, T. (2018). The international WAO/EAACI guideline for the management of Hereditary Angioedema-the 2017 revision and update. *Allergy*, 73(8), 1575-1596. Doi: 10.1111/all.13384.



Marceau, F., Riverd, G. E., Gauthier, J. M., Binkley, K. E., Bonnefoy, A., Boccon-Gibod, I., . . . Bork, K. (2020). Measurement Of Bradykinin Formation And Degradation In Blood Plasma: Relevance For Acquired Angioedema Associated With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition And For Hereditary Angioedema Due To Factor Xii Or Plasminogen Gene Variants. *Front Med (Lausanne)*, 17(7), 358. Doi: 10.3389/Fmed.2020.00358.

Moldovan, D., Bara, N., Nadasan, V., Gabos, G., & Mihaly, E. (2018). Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: an Overview of Cases From the Romanian Registry. *Hindawi Case Reports in Emergency Medicine*, 2018, 6. Doi: 10.1155/2018/6363787

Moreno, A. S., Valle, S. O. R., Levy, S., Franca, A. T., Serpa, F. S., Arcuri, H. A., . . . Arruda, L. K. (2015). Coagulation Factor XII Gene Mutation in Brazilian Families with Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *International Archives Allergy And Immunology*, 166(2), 114-120. Doi: 10.1159/000376547

Obtulowicz, K. (2016). Bradykinin-mediated Angioedema. *Pol Arch Med Wewn*, 126(1-2), 76-85. Doi: 10.20452/pamw.3273

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia de pesquisa científica [E-book]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Reshef, A., Kidon, M., & Leibovich, I. (2016). The Story Of Angioedema: From Quincke To Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 51(2), 121-39. Doi: 10.1007/S12016-016-8553-8.

Silva, F. S., Silva, G. S., Costa, A. C. M., Carvalho Filha, F. S. S., Medeiros Júnior, F. C., & Câmara, J. T. (2019). Cuidados de enfermagem a pacientes oncológicos: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 8(6), e 35861037. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i6.1037>.

Sim, D. W., Park, K. H., Lee, J. H., & Park, J. W. (2017). A Case of Tipe 2 Hereditary Angiodema with SERPING1 Mutation. *Allergy Asthma Immunol Research*, 9(1), 96-98. Doi: 10.4168/air.2017.9.1.96.

Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einetem (São Paulo)*, 8(1). Doi: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Veronez, C. L., Campos, R. A., Constantino-Silva, R. N., Nicolicht, P., Pesqueiro, J. B., & Grumach, A. S. (2019). Hereditary Angioedema-Associated Acute Pancreatitis in C1-Inhibitor Deficient and Normal C1-Inhibitor Patients: Case Reports and Literature Review. *Frontiers and Medicine*, 17(6), 80. Doi: 10.3389/fmed.2019.00080.

Valle S, Grumach A, Serpa, F. S., & Emerson F. (2019). Doutor Eu tenho Angioedema Hereditário. Brasil. Recuperado de: <http://asbai.org.br/doutor-eu-tenho-angioedema-hereditario/>

Van Del Elzen, M., Go, M. F. C. L., Knulst, A. C., Blankestijin, M. A., Os-Medendorp, H. V., & Otten, H. G. (2018). Efficacy of Treatment of Non-Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 54(3), 412-431. Doi: 10.1007/s12016-016-8585-0.

Zuraw, B. L. (2018) Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Four Types and Counting. *The Journal of Allergy And Clinical Immunology*, 141(3), 884-885. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015.

Yakushiji, H., Hashimura, C., Fukuoka, K., Kaji, A., Miyahara, H., Kaname, S., & Horiuchi, T. (2018). A Missense Mutation of the Plasminogen Gene in Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor in Japan. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73(11), 442-450. Doi: 10.1111/all.13550.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Tatielly Kruk 30%

Lucas Marques Fortunato 15%

Caroline Guth De Freitas Batista De Moraes 15%

Liya Regina Mikami 5%

Herberto Jose Chong Neto 5%

Lilian Pereira Ferrari 15%

Nelson Rosário Filho 15%