



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Hereditary Angioedema and Polycystic Ovary Syndrome: a Literature Review and Case Report

Raquel Ramalho Ortigão de Figueiredo Morgado

Orientado por:

Professor Doutor Carlos Moreira

Co-Orientado por:

Dr. Tiago Santos

Maio'2023

Resumo

Introdução: O HAE é uma doença que, apesar de rara, caso não seja detetada atempadamente, pode ser fatal. As crises de angioedema hereditário são desencadeadas e clinicamente agravadas na presença de elevadas concentrações de estrogénios. De forma oposta, os androgénios são usados como profilaxia das mesmas. O síndrome dos ovários poliquísticos é uma patologia hiperandrogénica, frequente, em que os níveis de estrogénios e androgénios estão alterados. A primeira linha de tratamento farmacológico são os contraceptivos orais combinados. Os mesmos estão contraindicados nas doente com HAE.

Objetivos: Este trabalho pretende rever a literatura atual sobre o Angioedema Hereditário e avaliar a possível associação com o Síndrome dos Ovários Poliquísticos.

Métodos: Revisão da literatura publicada entre 2012 e 2022, disponível integralmente em inglês ou português, em múltiplas bases de dados, num total de 4 casos, com descrição de um caso clínico acompanhado num Hospital Universitário.

Resultados: Os estudos analisados nesta revisão, assim como o caso clínico apresentado, demonstraram o impacto, gravidade e complexidade das crises de HAE. É efetivamente uma patologia desencadeada por altos níveis de estrogénios, com documentação de episódios após o início de contraceção oral combinada em doentes com SOP e HAE. Não se conseguiu afirmar que o SOP possa tornar estas doentes mais vulneráveis à ocorrência de crises, pelas elevadas concentrações de estrogénios, nem que possa funcionar como fator protetor das mesmas por apresentar concentrações altas de androgénios e de estrogénios, mas de forma constante.

Discussão e Conclusão: A escassez de informação e a gravidade clínica do angioedema, aliadas à elevada prevalência do síndrome dos ovários poliquísticos, impõem a necessidade de maior investimento no seu estudo, tendo em vista a prevenção de recorrência de episódios, alertando para a necessidade de uma nova prática clínica.

Palavras-chave: “hereditary angioedema”; “angioedema”; “FXII-HAE”; “estrogen-associated angioedema”; “polycystic ovary syndrome”.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Introduction: HAE is a disease that, although rare, if not detected on time, can be fatal. Hereditary angioedema crises are triggered and clinically worsened by the presence of high estrogen concentrations. Conversely, androgens are used as prophylaxis. Polycystic ovary syndrome is a frequent hyperandrogenic condition in which estrogen and androgen levels are altered. The first line of pharmacological treatment are combined oral contraceptives. They are contraindicated in patients with HAE.

Objectives: This paper intends to review the current literature on Hereditary Angioedema and evaluate the possible association with Polycystic Ovary Syndrome.

Methods: Review of the literature published between 2012 and 2022, available only in English or Portuguese, in multiple data bases, in a total of 4 cases, with a case report followed at a University Hospital.

Results: The studies analyzed in this review, as well as the clinical case presented, demonstrated the impact, severity and complexity of HAE crises. It is effectively a pathology triggered by high estrogen levels, with documented episodes after the start of combined oral contraception in patients with PCOS and HAE. It was not possible to state that PCOS can make these patients more vulnerable to the occurrence of crises, due to the high concentrations of estrogens, nor that it can work as a protective factor for them due to high concentrations of androgens and consistently high concentration of estrogens.

Discussion and Conclusion: The scarcity of information and the clinical severity of angioedema, combined with the high prevalence of polycystic ovary syndrome, impose the need for greater investment in its study, to prevent recurrence of episodes and to alert the need of a greater clinical practice.

Keywords: “hereditary angioedema”; “angioedema”; “FXII-HAE”; “estrogen-associated angioedema”; “polycystic ovary syndrome”.

This final work is of its author’s exclusive responsibility with FMUL having none liability for the content present in it.

Índice

Objetivo	6
Métodos	6
Introdução	7
Angioedema	9
Angioedema Hereditário	9
Fisiopatologia do Angioedema Hereditário e respetivos subtipos	10
HAE-C1-INH – Tipos I e II	12
HAE-nC1-INH	12
HAE-FXII	13
Apresentação clínica	13
Fatores desencadeantes	17
Marcha diagnóstica	18
Tratamento	20
Management	23
Estrogénios e androgénios – Mecanismos propostos no HAE	25
Estrogénios	25
Androgénios	26
Síndrome dos ovário poliquísticos	28
Definição	28
Epidemiologia	28
Etiologia e Fisiopatologia	28
Apresentação clínica	29
Diagnóstico	29
Tratamento	30
Perfil bioquímico - Alterações hormonais do SOP	30
Caso Clínico	32
Discussão da associação	34
Contraceção	38
Limitações	39
Mensagens para o futuro	40
Conclusão	40
Agradecimentos	42

Referências Bibliográficas 43

Lista de abreviaturas

- ANGPT1: angiopoietina-1
- C1-INH: C1-inibitor (inibidor de C1 esterase – inibidor-C1)
- C3: complemento C3
- C4: complemento C4
- DIU: dispositivo Intrauterino
- HAE tipo I: angioedema hereditário tipo I
- HAE tipo II: angioedema hereditário tipo II
- HAE: hereditary angioedema (angiodema hereditário - AEH)
- HAE-ANGPTI: angioedema hereditário com mutação no gene da angiopoietina-1 (ANGPT1)
- HAE-C1-INH: HAE with C1-INH deficiency/defect (angioedema hereditário com défice/defeito do C1-INH)
- HAE-FXII: HAE with FXII mutation (angioedema hereditário com mutação no fator XII)
- HAE-HS3ST6: angioedema hereditário com mutação no gene do sulfato de heparano-glucosamina 3-O sulfotransferase 6 (HS3ST6)
- HAE-KNG1: angioedema hereditário com mutação no gene do quinogénio-1 (KNG1)
- HAE-MYOF: angioedema hereditário com mutação no gene da mioferlina (MYOF)
- HAE-nC1-INH: HAE with normal C1-INH (angiodema hereditário com C1 normal/inalterado)
- HAE-PLG: angioedema hereditário com mutação no gene do plasminogénio (PLG)
- HAE-U: HAE with normal C1-INH and unknown genetic defect (angiodema hereditário com C1 normal/inalterado e sem defeito genético conhecido)
- HS3ST6: sulfato de heparano-glucosamina 3-O sulfotransferase 6
- KNG1: quinogénio-1
- MYOF: mioferlina
- PLG: plasminogénio
- SHBG: sex-hormone-binding-globulin (globulina de ligação às hormonas sexuais)
- VR: valor de referência

Objetivo

O objetivo do presente trabalho é rever a literatura atual sobre o Angioedema Hereditário, em particular o Angioedema com mutação no fator XII, e a possível associação com o Síndrome dos Ovários Poliquísticos.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa de estudos nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of science, Scopus e Google Scholar, publicados entre 2012 e 2022.

Foram pesquisadas as seguintes palavras-chave em inglês: *angioedema*; *hereditary angioedema*; *type III hereditary angioedema*; *type III HAE*; *FXII-HAE*; *estrogen-dependent angioedema*; *estrogen-associated angioedema*; *polycystic ovary syndrome* e *PCOS*. De forma a maximizar a pesquisa, foram utilizados os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Incluíram-se os artigos com o texto integralmente disponível em inglês ou português, excluindo-se os que não fossem das seguintes tipologias: estudos retrospectivos, estudos prospectivos, trabalhos de investigação originais, revisões narrativas e revisões sistemáticas com meta-análise. Os artigos foram selecionados com base na leitura do seu abstract e avaliados, posteriormente, de acordo com a sua importância e contributo para o trabalho, resultando num total de 4 artigos, descrevendo 4 casos clínicos, 3 com o diagnóstico formal de síndrome dos ovários poliquísticos, a incluir nesta revisão narrativa.

Chave de pesquisa: ("hereditary angioedema" OR "angioedema" OR "FXII-HAE" OR "type III HAE" OR "type III hereditary angioedema" OR "estrogen-dependent angioedema" OR "estrogen-associated angioedema") AND ("polycystic ovary syndrome" OR "PCOS")

Introdução

O angioedema hereditário é uma patologia caracterizada pela presença de angioedema recorrente com envolvimento de múltiplos órgãos. É desconhecida por muitos profissionais de saúde e, por consequência, subdiagnosticada (Giavina-Bianchi et al., 2018). A prevalência exata continua por se definir, contudo, os mais recentes estudos apontam que globalmente se encontra entre 1:10000 e 1:50000 (Iahn-Aun et al., 2017). Apesar de rara, caso não se intervenha precocemente, apresenta uma mortalidade global estimada entre 25%-40%, devido à asfixia imposta pelo angioedema laríngeo, sendo esta a principal causa de morte (Giavina-Bianchi et al., 2018; Iahn-Aun et al., 2017; Maurer et al., 2022). As concentrações do complemento C4 (C4), a apresentação do C1-inibidor (C1-INH) e as várias mutações genéticas determinam os diferentes tipos de angioedema hereditário (Balkanci et al., 2021). O angioedema hereditário pode dividir-se em dois grandes grupos: um primeiro, em que o C1-INH apresenta um défice/defeito qualitativo ou quantitativo (HAE-C1-INH) e um segundo, em que o C1-INH não apresenta alterações (HAE-nC1-INH) (Maurer et al., 2022).

Está estabelecido que os episódios de todos os tipos de angioedema hereditário podem ser desencadeados e clinicamente agravados pela presença de elevadas concentrações de estrogénios, tanto de origem endógena (gravidez) como exógena (contraceção oral e terapia de substituição hormonal) (Geng & Riedl, 2013; Iahn-Aun et al., 2017). O HAE-nC1-INH, e em particular o angioedema hereditário causado pela mutação no fator XII (HAE-FXII), é especialmente sensível a altos níveis de estrogénios (Busse & Christiansen, 2020). Aos doentes com angioedema hereditário não devem ser administrados estrogénios exógenos, nomeadamente a contraceção combinada (Bouillet et al., 2008; Geng & Riedl, 2013). De forma oposta, é sabido que os androgénios são frequentemente usados de forma profilática no HAE, uma vez que são responsáveis, de forma indireta, pela diminuição de produção e aumento de degradação da bradicinina (Binkley, 2010; Geng & Riedl, 2013).

O síndrome dos ovários poliquísticos é uma patologia hiperandrogénica, frequente, em que os níveis de estrogénios e androgénios estão alterados (Dumitrescu et al., 2015; Iahn-Aun et al., 2017). A primeira linha de tratamento farmacológico são os contraceptivos orais combinados (Teede et al., 2018).

A partir de um caso clínico de uma doente seguida num hospital universitário, o presente trabalho pretende rever a informação relativa a ambas as patologias e a sua possível associação: o síndrome dos ovários poliquísticos poderá predispor episódios de angioedema hereditário?

Angioedema

O angioedema caracteriza-se pela presença de edema localizado, transitório, auto-limitado e assimétrico no tecido subcutâneo ou submucoso. Este decorre da vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar após a libertação de mediadores vasodilatadores (Cicardi et al., 2014; Giavina-Bianchi et al., 2018).

O angioedema pode ser originado através de mediadores oriundos dos mastócitos, como a histamina, e/ou através da bradicinina (Maurer et al., 2022).

Dentro do grupo do angioedema mediado pela bradicinina, podemos ainda encontrar dois subgrupos: aquele que pode ser adquirido e o que pode ser hereditário (Giavina-Bianchi et al., 2018). Abordaremos aquele que é hereditário.

Angioedema Hereditário

O angioedema hereditário é uma patologia autossómica dominante, onde ocorrem episódios recorrentes de angioedema, sendo o principal mecanismo subjacente a elevada concentração de bradicinina (Giavina-Bianchi et al., 2018)

Com o recente desenvolvimento científico desta área, surgiu a necessidade de criação de uma definição dos diferentes tipos de angioedema hereditário. Assim, em 2014, Cicardi et al., reportaram uma nova classificação que veio dividir o angioedema hereditário em dois grandes grupos, sendo eles:

- 1) O Angioedema hereditário com défice/defeito do inibidor-C1 – HAE-C1-INH (subdividindo-se entre tipo I e II);
- 2) O Angioedema Hereditário com o inibidor-C1 normal – HAE-nC1-INH (subdividindo-se em Angioedema hereditário com mutação do Fator XII e Angioedema hereditário de origem indeterminada, previamente conhecido como Angioedema hereditário Tipo III) (Cicardi et al., 2014).

Esta classificação veio sugerir o abandono do termo Angioedema hereditário tipo III, que era utilizado para descrever o HAE-nC1-INH e frequentemente confundido com o subgrupo com mutação no fator XII (Cicardi et al., 2014).

Em 2021, na sequência da discussão deste tema, a *WorldAllergyOrganization*, em conjunto com a *EuropeanAcademyofAllergyandClinicalImmunology*, revêem esta

classificação, fazendo pequenas alterações ao adicionar subgrupos específicos de novas mutações que foram sendo descobertas e adicionadas ao grupo HAE-nC1-INH (Maurer et al., 2022).

Quadro 1. Classificação do angioedema hereditário

HAE	HAE-C1-INH	HAE Tipo I HAE Tipo II
	HAE-nC1-INH	HAE-FXII HAE-PLG HAE-KNG1 HAE-HS3ST6 HAE-ANGPT1 HAE-MYOF HAE-U

Nota: HAE: angioedema hereditário; HAE-C1-INH: HAE with C1-INH deficiency/defect (angioedema hereditário sem défice/defeito do C1-INH); HAE Tipo I: angioedema hereditário Tipo I; HAE Tipo II: angioedema hereditário Tipo II; HAE-nC1-INH: HAE with normal C1-INH (angioedema hereditário com C1 normal/inalterado); HAE-FXII: HAE with FXII mutation (angioedema hereditário com mutação no fator XII); HAE-PLG: angioedema hereditário com mutação no gene do plasminogénio (PLG); HAE-KNG1: angioedema hereditário com mutação no gene do quinogénio-1 (KNG1); HAE-HS3ST6: angioedema hereditário com mutação no gene do sulfato de heparano-glucosamina 3-O sulfotransferase 6 (HS3ST6); HAE-ANGPT1: angioedema hereditário com mutação no gene da angiopoietina-1 (ANGPT1); HAE-MYOF: angioedema hereditário com mutação no gene da mioferlina (MYOF); HAE-U: HAE with normal C1-INH and unknown genetic defect (angioedema hereditário com C1 normal/inalterado e sem defeito genético conhecido); adaptada de Maurer et al., 2022.

Nesta revisão da literatura usar-se-á esta divisão. Não obstante, com a descoberta de novas mutações e mecanismos fisiopatológicos, têm surgido muitas outras tentativas de divisão dos diferentes tipos de angioedema.

Fisiopatologia do Angioedema Hereditário e respetivos subtipos

O mediador primário do angioedema hereditário é a bradicinina, a qual é gerada quando a calicreína plasmática ativada cliva o quinogénio de alto peso molecular (Zeerleder & Levi, 2016). A bradicinina é rapidamente metabolizada por metaloproteases endógenas, incluindo a enzima convertora da angiotensina (ECA) (Maurer et al., 2022). O recetor B2 da bradicinina é constitutivamente expresso nas células endoteliais e quando se encontra associado à bradicinina diminui as junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular e induz o angioedema. Estimula também a produção de óxido

nítrico, levando à vasodilatação por contração do citoesqueleto. Assim, o aumento da permeabilidade vascular e edema induzidos pela bradicinina são primariamente mediados através deste recetor (Giavina-Bianchi et al., 2018; Iahn-Aun et al., 2017; Maurer et al., 2022).

O C1-INH é uma serino-protease que inibe o sistema complemento, participa na regulação do sistema contacto, na cascata de coagulação e ainda na fibrinólise. Atua através da inibição de proteases intervenientes na via clássica do sistema complemento (como o C1s e C1s) e componentes da via da lectina do sistema complemento (MASP 1 e 2), inibe também a caliceína plasmática e o fator XIIa do sistema contacto e ainda a plasmina interveniente na fibrinólise (Maurer et al., 2022).

A caliceína plasmática é ativada a partir da pré-caliceína (forma inativada) através do sistema contacto ou diretamente pela proilcarboxipeptidase presente nas células endoteliais. O fator XII participa no sistema contacto, sendo que, na sua forma ativada, funciona como protease e cliva a pré-caliceína, originando a caliceína, que, por sua vez, cliva o quinogénio e dá origem à bradicinina. O mesmo intervém ainda na ativação da via clássica da cascata do complemento e na via intrínseca da cascata de coagulação por ativar o Fator XI. O fator XII é ativado a partir do contacto com superfícies com carga negativa (auto-ativação), pela caliceína (mecanismo de feedback positivo) e pela plasmina (Zeerleder & Levi, 2016).

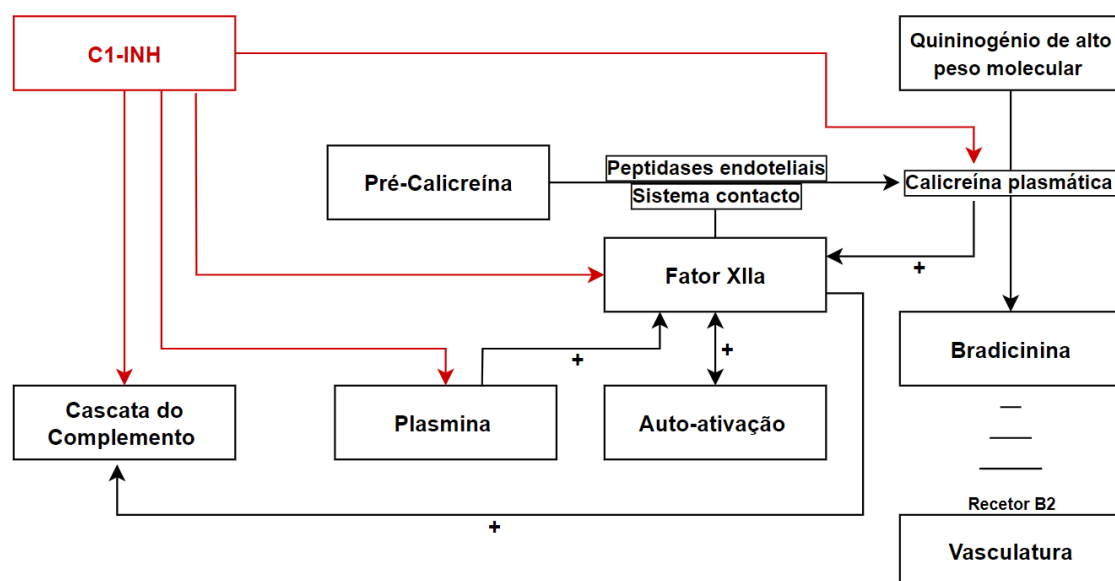


Figura 1. Fisiopatologia do Angioedema Hereditário

Nota: Símbolo “+” = ativação; Cor vermelha = inibição. Adaptado de (Giavina-Bianchi et al., 2018; Zeerleder & Levi, 2016)

HAE-C1-INH – Tipos I e II

O angioedema hereditário com déficit/defeito do inibidor-C1 – HAE-C1-INH agrega dois grandes fenótipos. O tipo I caracteriza-se pela expressão inferior a 50% do valor esperado do C1-INH, tratando-se, portanto, de um déficit quantitativo. É o fenótipo mais prevalente, representando 80-85% dos casos de HAE-C1-INH. No tipo II, a concentração desta proteína encontra-se normal, ou até aumentada, mas a sua funcionalidade está reduzida, tratando-se de um problema qualitativo (Giavina-Bianchi et al., 2018).

O angioedema hereditário do tipo I e do tipo II são patologias raras, autossômicas dominantes, com penetrância completa, que em conjunto afetam globalmente 1:50000 indivíduos. São causadas por mutações no gene SERPING1, que codifica o C1-INH (Busse & Christiansen, 2020; Maurer et al., 2022).

Assim, no HAE-C1-INH, a ausência de ação do C1-INH conduz à ativação contínua, sem oposição, da calicreína plasmática, com consequente geração de Bradicina (Iahn-Aunet et al., 2017).

HAE-nC1-INH

O HAE-nC1-INH apresenta concentrações e funcionalidades preservadas do C1-INH (Giavina-Bianchi et al., 2018).

Até à data, já foram identificados seis grandes grupos de mutações nos genes do fator XII (FXII), da angiopoietina-1 (ANGPT1), do plasminogênio (PLG), do quininogênio-1 (KNG1), da mioferlina (MYOF) e do sulfato de heparano-glucosamina 3-O sulfotransferase 6 (HS3ST6). Alguns doentes apresentam angioedema hereditário devido ainda a mutações e fatores desconhecidos – HAE-U (Maurer et al., 2022).

O HAE-nC1-INH é muito menos prevalente do que o HAE tipo I e HAE tipo II. Contudo, a verdadeira prevalência é desconhecida. Em cerca de 20% a 25% dos pacientes identificados, foram encontradas mutações causais no gene que codifica o fator de coagulação XII (FXII) – HAE-FXII (Betschelet et al., 2014). Assim, Borket et al., em 2015, assumindo uma prevalência para o HAE-C1-INH de aproximadamente 1: 50000, estimou que a prevalência do HAE-nC1-INH fosse 1:100000, 1: 400000 para HAE-FXII e 1: 150000 para HAE-U (Borket et al., 2015).

HAE-FXII

O angioedema hereditário com mutação no fator XII é uma patologia rara, também autossômica dominante, com baixa penetrância: 90% dos indivíduos do sexo masculino e 40% dos indivíduos do sexo feminino portadores da mutação são assintomáticos (Cicardi et al., 2014).

Foram identificados 4 diferentes tipos de mutações no gene que codifica o fator XII: duas mutações missense [c.983C > A (p.Thr328Lys) e c.983C > G (p.Thr328Arg)], uma deleção (c.971_1018 + 24del72) e uma duplicação (c.892_909dup) (Bork et al., 2020). A mutação p.Thr309Lys é a mais comum (Deroux et al., 2016). Todas se encontram no cromossoma 5. As mesmas podem-se traduzir numa alteração estrutural da proteína FXII (Bork et al., 2020). Numa percentagem significativa destes doentes, as mutações do fator XII resultam num aumento da atividade do Fator XIIa e/ou aumento da suscetibilidade para a sua auto ativação. Têm, portanto, um denominador comum: a ativação do Fator XII, o que leva a uma ativação descontrolada do sistema contacto, com maior formação de calicreína e por consequência de bradicinina (Zeerleder & Levi, 2016).

Esse mecanismo tem sido discutido como o principal no desenrolar do HAE-FXII, mas não é o único que explica esta patologia. O estrogénio tem sido apontado como um *trigger* bastante relevante uma vez que existe uma região no flanco 5', no gene que codifica o fator XII, que responde a alterações na sua concentração. Por esta estimulação com produção de fator XII e consequente ativação do sistema calicreína-cinina, este subtipo de HAE é influenciado por altos níveis de estrogénio (Bork et al., 2015).

As mutações no angioedema hereditário com mutação no fator XII criam ainda locais que são sensíveis à clivagem enzimática pela plasmina. É assim produzido fator XII mutado anormalmente sensível à plasmina. Desse modo, o Fator XII mutado ativa-se rapidamente após a clivagem levada a cabo pela plasmina e escapa à inibição do C1-INH, culminando com produção excessiva de bradicinina (de Maat et al., 2016).

Apresentação clínica

As apresentações clínicas dos diferentes tipos de angioedema hereditário são semelhantes (Balkanciet al., 2021; Iahn-Aunet al., 2017). Manifestam-se com episódios recorrentes de edema assimétrico, não pruriginoso e não depressível, que duram entre

2 a 5 dias e que regredem espontaneamente (Busse&Christiansen, 2020; Iahn-Aunet al., 2017). O angioedema hereditário não se acompanha de urticária (Cicardiet al., 2014).

A apresentação dos primeiros sintomas nos pacientes com o subtipo HAE-nC1-INH é mais tardia, com 92% destes doentes a iniciar a sintomatologia durante ou após a segunda década de vida. Em contraste, 50% dos pacientes com HAE-C1-INH relatam o início da doença na primeira década de vida (Geng&Riedl, 2013). A idade do doente não se associa a nenhum sinal ou sintoma específico (Peixoto da Costa et al., 2019)

Os locais mais frequentemente afetados são as extremidades corporais, a língua, a via aérea superior, o sistema gastrointestinal, a região genital e, em casos raros, a bexiga, músculos e articulações (Busse&Christiansen, 2020; Geng&Riedl, 2013). O edema intestinal cursa com episódios de dor abdominal severa que pode estar acompanhada de ascite transitória, sendo este um importante diagnóstico diferencial da dor abdominal aguda. É comum pacientes com HAE-C1-INH serem sujeitos a cirurgias desnecessárias, quando o angioedema gastrointestinal é confundido com uma emergência cirúrgica (Iahn-Aunet al., 2017).

No HAE-C1-INH os locais mais frequentemente afetados são as extremidades corporais e o sistema GI. Pelo contrário, no HAE-nC1-INH, as crises na face são as mais frequentes, às quais se seguem as extremidades e depois o sistema GI (Borket al., 2017; Busse&Christiansen, 2020).

Dentro do HAE-nC1-INH, o subtipo HAE-FXII apresenta mais ataques cutâneos (face, mãos, pés e região genital) e gastrointestinais do que o HAE-U (Borket al., 2015; Busse&Christiansen, 2020). A incidência de asfixia é semelhante nestes dois grupos, apesar do edema da língua ser superior no HAE-U (Borket al., 2015). Diferentes mutações no gene que codifica o FXII não acarretam diferentes tipos de apresentações clínicas (Cicardiet al., 2014).

O eritema marginatum está presente, como pródrómo, em um terço dos doentes com HAE-C1-INH. Já no HAE-nC1-INH, até à data, não foi encontrado esse fenómeno (Busse&Christiansen, 2020).

Existe uma clara predominância feminina nos *reports* de doentes com HAE, com maior número de episódios de angioedema (Bork et al., 2006; Zotter et al., 2014). Para além disso, os indivíduos do sexo feminino com HAE-nC1-INH são mais sintomáticos (Busse&Christiansen, 2020).

Os fatores hormonais desempenham um papel significativo na precipitação ou agravamento desta patologia nos indivíduos do sexo feminino. Parece haver variação na frequência dos episódios de angioedema de acordo com as diferentes fases da vida feminina, desde a infância, puberdade, menstruação, uso de contraceção oral combinada, gravidez, menopausa e até reposição hormonal. As fases mencionadas têm em comum variações nas concentrações de estrogénio, estando a frequência de episódios de angioedema dependente de níveis de estrogénio relativamente altos, sejam de origem endógena (gravidez), exógena (contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal) ou ambas (Iahn-Aun et al., 2017; Peixoto da Costa et al., 2019).

Efetivamente, o estrogénio está identificado como um importante *trigger* para todos os tipos de HAE, desempenhando um papel mais preponderante no HAE-nC1-INH e sobretudo no subtipo HAE-FXII (Busse&Christiansen, 2020).

O seu papel durante a gravidez tem vindo a ser analisado, equacionando-se não só a sua associação a episódios de angioedema, como também o agravamento da clínica em gravidezes subsequentes. Satomura et al., em 2018, relataram o caso de uma doente de 38 anos, diagnosticada aos 7 anos com HAE tipo I, onde comparavam a frequência de crises edemigénicas antes e durante as suas quatro gestações. Apenas a primeira gestação foi de termo, uma vez que nas três gestações seguintes houve a necessidade de se recorrer à interrupção da gravidez pelo aumento da frequência e gravidade dos sintomas apresentados (Satomura et al., 2018).

Quando ocorrem durante a gravidez, os episódios são mais frequentemente observados em mulheres com mutação do FXII. Ferayet al. descrevem o caso de uma doente de 32 anos, com o diagnóstico de angioedema com mutação no fator XII aos 27 anos. Apresentou episódios de angioedema durante a puberdade quando utilizava contraceção oral combinada. A primeira gestação decorreu sem qualquer episódio de angioedema, contudo nas duas gestações subsequentes a sintomatologia agravou,

tendo havido a necessidade de ser acompanhada no *FrenchNationalCenterofReference for Angioedema* (CREAK) e por uma equipa multidisciplinar com especialistas de anesthesiologia e obstetras (Feraý et al., 2018).

Ainda, as doentes mais severamente afetadas durante a menstruação parecem apresentar mais sintomas durante a gravidez, sugerindo a existência de um fenótipo especialmente sensível a estrogénios (Bouillet et al., 2008).

Fatores desencadeantes

Apesar dos episódios de angioedema serem frequentemente imprevisíveis, dada a sua gravidade, emergem estudos que tentam definir quais são os seus fatores desencadeantes.

Estão estabelecidos como fatores precipitantes: o trauma mecânico (tanto acidental como associado a procedimentos dentários, médicos e cirúrgicos), as infeções, o *stress* psicológico, o cansaço, o uso de contraceptivos orais combinados ou a terapia hormonal de substituição que contém estrogénios, o ciclo menstrual, a administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina e o estado febril (Busse&Christiansen, 2020; Maureret al., 2022).

Em 2014, Zotteret al. realizam um estudo em que na sua primeira parte analisam dados de 92 doentes com HAE-C1-INH, sendo que destas, 91% conseguiram identificar algum fator que poderia estar associado ao desencadear de um episódio de angioedema, sendo o trigger mais comum, presente em 21% dos casos, o *stress* psicológico. Numa fase posterior do estudo, avaliam a probabilidade de ocorrência de episódios de angioedema em função do trigger em causa (likelihood): menstruação – 63%, infecção – 38%, *stress* – 26%, esforço físico – 25%, mudanças meteorológicas – 21%, fadiga – 17% (Zotteret al., 2014).

Bouillet et al, em 2008, levaram a cabo um estudo retrospectivo, com 150 indivíduos do sexo feminino, com um nível funcional do C1-INH igual ou inferior a 40%, história familiar ou pessoal de HAE e/ou mutações do gene que codifica o C1-INH. Nestes, a puberdade exacerbou a sintomatologia em 62% dos casos. Os contraceptivos orais combinados agravaram o HAE em 79%, enquanto a pílula que só contém progesterona melhorou a sintomatologia em 64%. As crises foram espoletadas pela menstruação em 35% dos casos (Bouillet et al., 2008).

Dentro de todos fatores que poderão elevar a concentração plasmática de estrogénios, a utilização exógena é a que apresenta maior impacto (Peixoto da Costa et al., 2019).

Todos os doentes com HAE devem ser alertados para estes *triggers* e respetivas consequências (Maureret al., 2022).

Marcha diagnóstica

Perante um doente com história de edema recorrente, história familiar positiva, início dos sintomas na infância/adolescência ou falha na resposta terapêutica a anti-histamínicos e glucocorticóides, devemos suspeitar tratar-se de um caso de angioedema hereditário (Maurer et al., 2022).

A marcha diagnóstica inicia-se com as medições das concentrações da proteína C1-INH e da proteína complemento C4 e a avaliação da funcionalidade do C1-INH. Com o uso combinado destes três testes, a sensibilidade diagnóstica do HAE tipo I e II é muito alta. No HAE tipo I, a concentração de C1-INH encontra-se reduzida (< 50% do normal) e no HAE tipo II, a concentração de C1-INH está normal ou até elevada, mas a função está diminuída (< 50% do normal). Os níveis de C4 são geralmente baixos em pacientes HAE tipos I e II, mas a sensibilidade e especificidade de C4 como um marcador para HAE são limitadas. Por esse motivo, a sua utilização no rastreio e no diagnóstico como único parâmetro não é recomendado. O nível de complemento C3 espera-se que seja normal no HAE, daí o teste não ser relevante (Maurer et al., 2022). O sequenciamento do gene SERPING1 pode ser útil como meio de suporte na investigação diagnóstica de alguns pacientes com HAE tipos I e II (incluindo o diagnóstico pré-natal); no entanto, o teste bioquímico do C1-INH é eficaz e menos dispendioso do que o teste genético (Pedrosa et al., 2016). Ressalva-se o facto de, nas grávidas saudáveis, os níveis plasmáticos de C1-INH diminuírem durante a gestação e voltarem ao valor de referência após o parto. Assim, as medições dos níveis de proteína C1-INH e C4, bem como a função do C1-INH, com a finalidade de diagnosticar HAE durante gravidez deve ser interpretada tendo este facto em conta. Recomenda-se repetir a avaliação após o parto para confirmar o diagnóstico de HAE (Maurer et al., 2022).

Se os testes previamente mencionados não revelarem alterações coincidentes com o angioedema hereditário tipo I ou II, podemos agora equacionar estar perante um caso de HAE-nC1-INH. Recorrendo à testagem laboratorial, o HAE-nC1-INH só pode ser diagnosticado através de testes genéticos, que cada vez se encontram mais disponíveis. As mais recentes *guidelines* (Maurer et al., 2022) recomendam que em pacientes com concentração e funcionalidade normais de C1-INH sejam realizados os testes genéticos. Atualmente, estes incluem a pesquisa de mutações nos genes do fator XII (HAE-FXII), da

angiopoietina-1 (HAE-ANGPT1), do plasminogénio (HAE-PLG), do quinínogénio-1 (HAE-KNG1), da mioferlina (HAE-MYOF) e sulfato de heparano-glucosamina 3-O sulfotransferase 6 (HS3ST6) (Maurer et al., 2022). Assim, o diagnóstico laboratorial de FXII-HAE é puramente genético (Cicardiet al., 2014).

Deste modo, os critérios publicados para fazer o diagnóstico de HAE-nC1-INH incluem: 1) uma história de angioedema recorrente, na ausência de urticária concomitante ou uso de medicação conhecida que possa desencadear angioedema; 2) C1-INH e C4 sem alterações; 3) uma mutação ou história familiar de angioedema e ausência documentada de eficácia da terapia anti-histamínica crónica de alta dose (Betschel et al., 2014; Riedl & Jolla, 2013). A história familiar positiva é um critério diagnóstico mas poderá negligenciar alguns casos porque, particularmente na mutação com fator XII, os indivíduos podem ser assintomáticos, especialmente os doentes do sexo masculino (Marcos et al., 2012).

Tratamento

Globalmente, o tratamento do angioedema hereditário pode ser dividido em três grandes modalidades: profilaxia a curto prazo, profilaxia a longo prazo e tratamento das crises.

Quanto à profilaxia a curto prazo, esta deve ser equacionada previamente a procedimentos médico-cirúrgicos ou a outros eventos indutores de episódios de angioedema. A primeira linha de tratamento corresponde à administração endovenosa de concentrado de C1-INH derivado de plasma. A maior parte dos estudos apontam para o uso de 1000 unidades ou uma dose de 20 unidades/Kg. O plasma fresco congelado e os androgénios exógenos (Danazol) são a segunda linha terapêutica. O ácido tranexâmico foi usado como profilaxia pré-procedimental, contudo, já não é recomendado pela maior parte dos especialistas.

A profilaxia a longo prazo tem como objetivo o controlo total da doença e consequente redução do seu impacto no quotidiano dos doentes. Como primeira linha de tratamento está preconizado o uso de C1-INH derivado de plasma (sendo já possível a sua administração subcutânea), Lanadelumab (anticorpo monoclonal anti-caliceína plasmática, IgG1/ κ -light chain) ou Berotralstat (inibidor da caliceína plasmática). Não há evidência suficientemente robusta para recomendar um ao invés de outro. Como segunda linha terapêutica, encontramos os androgénios. Tradicionalmente, os androgénios exógenos têm sido usados como profilaxia a longo prazo do HAE Tipo I e II. Estes têm demonstrado ser eficazes e a sua administração oral facilita a adesão terapêutica. No entanto, devem ser prescritos de forma criteriosa, especialmente à luz dos seus frequentes efeitos adversos. A virilização é a complicação mais temida nas mulheres mas os distúrbios menstruais, a diminuição da libido, o hirsutismo, o aumento ponderal, assim como as cefaleias, as mialgias, a depressão e o acne são comuns. Os androgénios estão contraindicados durante a gravidez pela possível virilização do feto feminino. Em crianças e adolescentes, a mesma terapêutica pode interferir no processo fisiológico de crescimento e maturação. Além disso, os androgénios estão sujeitos a inúmeras contraindicações e interações com outros medicamentos usualmente prescritos (por exemplo, estatinas e antidepressivos). Os antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, não estão recomendados como profilaxia a longo prazo pela falta de dados

que consigam comprovar a sua eficácia. Contudo, têm vindo a ser utilizados ao longo das últimas décadas e os doentes identificam-nos como fármacos cruciais. Devem, assim, ser utilizados quando as opções de tratamento profilático de primeira linha não estão disponíveis e os androgénios são contraindicados.

Durante os episódios agudos de angioedema, a administração intravenosa de C1-INH, Ecallantide (inibidor da calicreína) ou Icatibant (antagonista competitivo específico e seletivo no recetor B2 da Bradicinina) são os tratamentos de escolha. Todos devem ser administrados o mais precocemente possível. O Icatibant destaca-se por estar aprovado para todos os tipos de HAE (Maurer et al., 2022).

As mais recentes guidelines (Maurer et al., 2022) contém diretrizes para o HAE-C1-INH mas há ainda uma grande falta de evidência científica que permita estabelecer as mesmas para o HAE-nC1-INH. Não existem ensaios clínicos controlados, prospetivos, para doentes com HAE-nC1-INH. Contudo, existem vários estudos observacionais que reportam a eficácia de alguns fármacos (Magerl et al., 2017).

Os fármacos e as estratégia de administração do HAE-nC1-INH são grosseiramente semelhantes às usadas no HAE-C1-INH (Magerl et al., 2017).

Como tratamento a longo prazo, o C1-INH derivado de plasma, a progesterona, os androgénios e o ácido tranexâmico demonstraram ser benéficos (Geng & Riedl, 2013; Magerl et al., 2017).

Os doentes com HAE-nC1-INH têm mais “intervalos livres de doença” e em média a frequência de episódios agudos é menor, comparativamente com os pacientes que apresentam HAE-C1-INH. Ainda assim, a profilaxia a longo prazo continua a ser relevante no HAE-nC1-INH e no seu subgrupo HAE-XII (Magerl et al., 2017).

Os efeitos terapêuticos do ácido tranexâmico em pacientes com HAE-nC1-INH parecem ser superiores aos dos pacientes com HAE-C1-INH. Por exemplo, Vitrat-Hinckey et al., relataram uma redução superior a 50% na frequência ou gravidade das crises numa coorte francesa de 26 pacientes com HAE-nC1-INH (Vitrat-Hinckey et al., 2010). Derouzet al, descreveram 10 pacientes com HAE-FXII que ao recorrerem à profilaxia de longo prazo com ácido tranexâmico, apresentaram uma redução de 64% na frequência de

crises em comparação com o número de episódios antes de iniciarem o tratamento profilático (Deroux et al., 2016).

Excelentes respostas terapêuticas aos progestagénios têm-se verificado em indivíduos do sexo feminino com HAE-FXII. Após a descontinuação dos contraceptivos orais combinados e a troca para progestagénios, todas as mulheres (amostra com 16 indivíduos) obtiveram uma diminuição média na frequência das crises de 99,8% (de 1220 crises totais passaram para 3 crises sob progestagénios) (Bork et al., 2017).

Quanto à utilização dos androgénios, esta tem-se revelado ser eficaz no HAE-nC1-INH e também especificamente no subgrupo HAE-FXII (Bork et al., 2017; Iahn-Aun et al., 2017; Magerl et al., 2017).

Como tratamento de fase aguda, o C1-IH derivado de plasma, o Icatibant e o Ecallantide demonstraram serem eficazes no HAE-nC1-INH (Geng & Riedl, 2013).

Os doentes com HAE-nC1-INH não apresentam défice/defeito do C1-INH mas curiosamente o tratamento com C1-INH parece ser eficaz (Magerl et al., 2017).

Em 2017, Bork et al., relataram os efeitos do tratamento com concentrado de C1-INH derivado de plasma em 143 episódios de edema facial em 11 doentes com HAE-FXII. A duração média das crises foi de 26,6 horas em comparação com as 64,1 horas para as 88 crises com atingimento facial não tratadas. Quinze crises laríngeas em 5 pacientes foram tratadas com C1-INH derivado do plasma, resultando numa duração média das crises de 32,7 horas em comparação com 77,7 horas em 67 crises não tratadas (Bork et al., 2017).

Bouillet e Boccon-Gibod, compararam a utilização do Icatibant em pacientes com HAE-C1-INH e HAE-nC1-INH. Concluíram que o Icatibant foi eficaz para os doentes com HAE-nC1-INH mas o tempo de início de regressão dos sintomas foi maior (40 minutos vs. 15 minutos no HAE-C1-INH), assim como o tempo de remissão total dos sintomas (24 horas vs. 5 horas no HAE-C1-INH) (Bouillet & Boccon-Gibod, 2012).

A epinefrina, os anti-histamínicos e os corticosteróides são completamente ineficazes contra o angioedema não mediado por histamina, mediado por bradicinina ou

idiopático. O uso de corticosteroides sistémicos para o angioedema não é útil e tem como consequência o aumento da morbidade (Macy, 2021).

Management

O angioedema hereditário é uma doença rara, extremamente complexa, com um grande impacto na vida dos doentes. Esta patologia limita a capacidade dos seus portadores de realizarem normalmente as suas atividades de vida diárias, tanto pelo receio de ocorrência de um episódio agudo de angioedema, como pela hipervigilância dos possíveis *triggers*, efeitos adversos medicamentosos e preocupação com a possibilidade da descendência herdar a mesma patologia (Iahn-Aunet al., 2017). Um acompanhamento correto dos doentes requer cuidados integrados com tratamentos individualizados. Medidas preventivas, acompanhamento domiciliário e realização da terapêutica em ambulatório fazem parte deste tipo de abordagem. (Maurer et al., 2022)

Os pacientes devem ser informados sobre os diferentes *triggers* de forma a evitá-los (Maurer et al., 2022). Do ponto de vista farmacológico, o uso de contraceptivos orais e terapia de substituição hormonal com estrogénios está contraindicado (Geng & Riedl, 2013). Ainda os anti-hipertensores que inibem a enzima conversora da angiotensina deverão ser evitados, uma vez que bloqueiam o catabolismo da bradicinina e podem exacerbar esta disfunção (Busse & Christiansen, 2020; Maurer et al., 2022). A contraceção hormonal exclusivamente com progesterona poderá ser benéfica para doentes com HAE tipos I e II. A vacina contra o vírus influenza pode reduzir as infeções das vias aéreas superiores e assim diminuir o edema da via aérea superior. Um acompanhamento dentário regular reduz a probabilidade da presença de inflamação na cavidade oral e da necessidade de procedimentos invasivos. Situações de stress, cansaço e estados febris também devem ser evitados (Maurer et al., 2022).

No entanto, a maioria dos ataques são imprevisíveis. Assim, preconiza-se que os médicos assistentes não devam dar um excessivo enfoque a estes factos, a fim de não condicionar deleterianamente a vida do paciente (Maurer et al., 2022)

Sendo o HAE-C1-INH uma patologia com transmissão autossómica dominante, atualmente aconselha-se, pelo menos para os tipos HAE I e II, que os membros da família de um doente (incluindo avós, pais, irmãos, filhos e netos) realizem a avaliação da

função de C1-INH e níveis plasmáticos da proteína C1-INH e C4. O diagnóstico tardio culmina com aumento da morbidade e diminuição da qualidade de vida devido à introdução tardia da terapia apropriada. Existe o risco do primeiro ataque de HAE afetar as vias aéreas ou o sistema GI e culminar com asfixia ou cirurgias desnecessárias (Maurer et al., 2022).

As últimas *guidelines* recomendam que os doentes sejam avaliados pelo menos anualmente, podendo aumentar a frequência em doentes recentemente diagnosticados e cujo controlo com a profilaxia de longo-prazo ainda não foi atingida (Maurer et al., 2022). Os doentes que estejam sob terapia com androgénios deverão ser observados semestralmente (Johnston, D. T., Henry Li, H., Craig, T. J., Bernstein, J. A., Anderson et al., 2021).

Os maiores entraves a uma correta abordagem prendem-se com o elevado intervalo de tempo até ser feito o diagnóstico correto, uma desconexão entre aquilo que são as crenças, expectativas e prioridades do doente e do médico e, globalmente, com a escassez de medicação adequada (Maurer et al., 2022).

Estrogénios e androgénios – Mecanismos propostos no HAE

Tanto os estrogénios como os androgénios intervêm na patogénese do HAE.

Estrogénios

A associação dos estrogénios como fator desencadeante de episódios de HAE não pode ser explicada por um único mecanismo:

1) Fator XII

Já foi mencionado o seu papel como estimulador da produção de Fator XII, através de um elemento localizado no flanco 5' do gene, na região do promotor, que codifica o fator XII que é sensível às concentrações de estrogénios (Balkanci et al., 2021; Farsetti et al., 1995; Zeerleder & Levi, 2016).

2) C1-INH

Os estrogénios diminuem a concentração do C1-INH (Zeerleder & Levi, 2016). Como o C1-INH inibe o fator XII ativado e a calicreína, a redução da inibição dos mesmos pelos altos níveis de estrogénio favorece o aumento da produção de bradicinina (Binkley, 2010).

3) ECA

Os estrogénios diminuem a concentração da enzima conversora da angiotensina (ECA), sendo esta uma proteína responsável pela degradação da bradicinina (Bork et al., 2015). A ECA intervém tanto na degradação da bradicinina como do seu metabolito ativo (des-Arg9-BK), sendo que baixas concentrações de ECA, sob altas concentrações de estrogénio, resultam na diminuição da degradação da bradicinina e do seu metabolito ativo, favorecendo a sua acumulação (Binkley, 2010).

4) Recetor B2

Os estrogénios regulam positivamente a expressão do recetor B2 assim como a sua atividade (Geng & Riedl, 2013).

A administração de estrogénios, mas não de progestativos, leva à ocorrência ou agravamento dos sintomas de angioedema (Iahn-Aun et al., 2017).

Um estudo de vários casos clínicos, onde foram recolhidos dados de 61 doentes do sexo feminino com HAE-FXII, levado a cabo por Borket al., demonstrou que 95% destas mulheres apresentaram pelo menos um episódio de angioedema durante períodos de exposição a altos níveis de estrogénios (contraceção oral combinada, terapia de substituição hormonal ou gravidez) (Bork et al., 2015).

O impacto do estrogénio no HAE-U é provavelmente menos relevante do que no HAE-FXII. A proporção de mulheres que apresentaram sintomas durante a exposição a estrogénios foi significativamente superior nas doentes com HAE-FXII comparativamente com as doentes com HAE-U. Este fenómeno carece ainda de investigação (Bork et al., 2015).

Androgénios

Efeitos dos androgénios sobre a produção de bradicinina:

1) C1-INH

Os androgénios aumentam os níveis de C1-INH, que, por sua vez, inibe o fator XII e a calicreína, reduzindo a formação de bradicinina (Binkley, 2010; Zeerleder & Levi, 2016).

2) Factor XII

Em estudos animais, verificou-se o aumento da concentração do FXII após a administração do Danazol. Ainda não foi possível concluir o mesmo em humanos. Dada a eficácia terapêutica dos androgénios no HAE-C1-INH, pode-se especular que os efeitos clinicamente benéficos noutros intervenientes da via da bradicinina (como o aumento de C1-INH, aumento de APP e alteração da biodisponibilidade relativa do estrogénio) superem o efeito do aumento do Fator XII. No entanto, esta observação tem consequências sobretudo para o HAE-FXII. Neste subtipo, o aumento da ativação do gene poderá ser especialmente deletério. Contudo, tal também não foi demonstrado clinicamente no HAE-FXII, sugerindo, mais uma vez, que efeitos benéficos superam os seus efeitos sobre a concentração do fator XII (Binkley, 2010).

Efeito sobre a degradação de bradicinina:

1) APP (aminopeptidase)

Os androgénios aumentam os níveis de APP que, por sua vez, induz a degradação de bradicinina (Binkley, 2010; Zeerleder & Levi, 2016).

2) ECA

Estudos levados a cabo em animais sugerem que os androgénios aumentam os níveis de ECA. Ainda não foi possível concluir o mesmo nos humanos (Binkley, 2010).

Os androgénios e os estrogénios apresentam efeitos antagónicos no metabolismo da bradicinina. Os efeitos primários destas hormonas verificam-se através da sua ação sobre vários elementos relevantes para a patogénese e resolução dos diferentes tipos de HAE. Os efeitos secundários, mediados pelas alterações na concentração de SHBG, podem amplificar os primários ao alterarem a biodisponibilidade relativa da hormona sexual oposta. Ou seja, com esta regulação recíproca sobre os níveis de SHBG, ao variarem a sua concentração, cada tipo de hormona aumenta a sua própria biodisponibilidade, enquanto simultaneamente diminui a biodisponibilidade relativa da outra.

Por conseguinte, altas concentrações de estrogénios resultam na acumulação de bradicinina, enquanto os altos níveis de androgénios resultam em baixos níveis de bradicinina.

Estes mecanismos fazem disparar a sensibilidade desta patologia para pequenas variações nas concentrações das hormonas sexuais. Este facto é sobretudo evidente em doentes que apresentam um fenótipo mais dependente das concentrações de estrogénios (Binkley, 2010).

Síndrome dos ovário poliquísticos

Definição

O síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é uma patologia de apresentação heterogênea, que é definida por uma combinação de sinais e sintomas secundários a elevadas concentrações de androgénios (hirsutismo e/ou hiperandrogenemia) e disfunção ovárica (oligo-ovulação e/ou morfologia ovárica poliquística), quando outros diagnósticos, como a hiperprolactinemia e hiperplasia adrenal congénita, foram excluídos (Escobar-Morreale, 2018).

Epidemiologia

A prevalência do SOP em mulheres em idade reprodutiva varia entre 6% (usando os critérios mais antigos e restritivos) e 20% (ao aplicar as definições atuais e mais abrangentes), tornando-se a patologia endócrina e metabólica mais comum nesta população (Conway et al., 2014; Escobar-Morreale, 2018).

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia do SOP ainda não é clara. Contudo, acredita-se que a resposta possa estar na interação de vários fatores, nomeadamente genéticos, intrauterinos e ambientais, com uma importância relativa que varia de doente para doente (Dumesic et al., 2015).

Quanto à fisiopatologia, o SOP está associado à anormal esteroidogénese e alterações da insulina.

Relativamente à esteroidogénese ovárica, esta está dependente da estimulação efetuada pelas gonadotropinas. Nas doentes com SOP, o hipotálamo, que efetua a libertação de forma pulsátil da GnRH, encontra-se resistente ao feedback negativo efetuado pela progesterona. A frequência de pulsos de GnRH aumenta, com aumento da LH (Hormona luteinizante) e diminuição de FSH (hormona estimulante folicular), havendo uma promoção da formação de androgénios e alteração no normal desenvolvimento folicular. Outros mecanismos que podem contribuir para a anormal esteroidogénese podem passar pela verificação de resposta de esteroidogénese exagerada face à estimulação com gonadotrofinas e das células da teca secretarem em excesso androgénios (McCartney & Marshall, 2016).

No que concerne à resistência de insulina e hiperinsulinemia, em parte pode ser de origem exógena mas também pode ser endógena (como em casos de obesidade, diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2, síndromes de resistência à insulina por mutações no gene que codifica o seu receptor, anticorpos contra o mesmo receptor ou insulinomas) (Escobar-Morreale, 2018). Por sua vez, a hiperinsulinemia contribui para o excesso de androgênios de várias formas: aumenta a síntese ovárica de androgênios nas células da teca, facilita a síntese de androgênios nas supra-renais e inibe a síntese hepática de sex-hormone-binding-globulin (SHBG) aumentando os níveis de testosterona livre (McCartney & Marshall, 2016).

Apresentação clínica

Distinguem-se quatro tipos de fenótipos: hiperandrogenismo e disfunção ovulatória; hiperandrogenismo e morfologia ovárica poliquística; disfunção ovulatória e morfologia ovárica poliquística e, por último, hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e morfologia ovárica poliquística (Escobar-Morreale, 2018).

O hiperandrogenismo clínico releva-se através do hirsutismo, acne *vulgaris*, alopecia androgénica e sintomas de virilização que, apesar de raros, incluem o aumento da massa muscular, voz de timbre mais grave e clitoromegália.

A disfunção ovulatória engloba a oligo-amenorreia, amenorreia primária ou secundária, menorragias e até infertilidade.

Relativamente às alterações metabólicas, a resistência à insulina, a acantose *nigricans*, o síndrome metabólico e obesidade associam-se também a esta patologia (Pasquali & Gambineri, 2015; Teede et al., 2018).

Patologias psiquiátricas, como a depressão e distúrbios de ansiedade poderão também estar presentes (McCartney & Marshall, 2016).

Diagnóstico

Os critérios mais comumente aplicados no diagnóstico do SOP são os critérios de Roterdão. Estes determinam que, depois de excluída a gravidez e outras patologias do foro endócrino, como as alterações da função tiroideia (TSH), hiperprolactinemia (prolactina), hiperplasia congénita da glândula suprarrenal (17-hidroxi-progesterona), as doentes devem apresentar pelo menos dois dos três critérios agora enunciados:

- 1) Oligo-ovulação e/ou anovulação;
- 2) Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (biodisponibilidade da testosterona, avaliação da testosterona total ou livre)
- 3) Alterações ecográficas: aumento e/ou presença de pelo menos um ovário poliquístico, isto é, um volume ovárico igual ou superior a 10cm³ e/ou a presença 12 ou mais quistos foliculares entre 2-9mm (Teede et al., 2018).

Tratamento

A abordagem terapêutica divide-se em função do desejo das doentes planearem ou não engravidar.

Nas pacientes que não desejam engravidar, a principal abordagem passa pela educação para a doença, alterações do estilo de vida e iniciação de contraceção oral combinada. A contraceção oral combinada é a primeira linha de tratamento farmacológico no SOP, reduzindo o hiperandrogenismo e as alterações do ciclo menstrual. Como benefício adicional, há um menor risco de incidência de carcinoma endometrial. Na segunda linha terapêutica, está preconizada a prescrição de metformina, que permite uma diminuição do peso e melhoria do perfil metabólico, ou a administração de anti-androgénios.

Já nas doentes que desejam engravidar, a primeira linha de tratamento é a alteração do estilo de vida e indução de ovulação. O letrozole é o mais indicado indutor da ovulação, atuando como um inibidor da aromatase, que melhora as taxa de fertilidade e natalidade. Outras alternativas terapêuticas passam pelo uso de citrato de clomifeno, metformina e gonadotrofinas exógenas (Teede et al., 2018).

Perfil bioquímico - Alterações hormonais do SOP

Como já foi exposto, a hiperandrogenémia é o *hallmark* bioquímico do SOP. Para isso contribui a ação combinada e sinérgica da LH e da Insulina.

O aumento da concentração de testosterona livre corresponde ao achado laboratorial mais frequente. Este reflete o fato dos níveis de SHBG estarem diminuídos devido a ação da testosterona e da insulina na diminuição da sua produção hepática. Para além dos ovários, que são a principal fonte de androgénios no SOP, as glândulas suprarrenais também contribuem para este fenómeno. As doentes com SOP apresentam um

aumento da secreção de precursores esteroides de forma basal e em resposta à ACTH, incluindo a pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, 11-deoxicortisol, e possivelmente também cortisol.

Quanto aos Estrogénios, os níveis de Estradiol apresentam constantemente uma concentração correspondente à faixa das fases foliculares iniciais e intermédias, sem o aumento característico a meio do ciclo ovárico. Os níveis de Estrona estão aumentados devido à aromatização extra-glandular da androstenediona que se encontra em elevadas concentrações. A diminuição da produção de SHBG permite também um aumento do Estradiol livre.

A relação LH/FSH anormal é o principal responsável pelo estado anovulatório. Há um aumento da LH e diminuição da FSH devido à secreção pulsátil de GnRH e altas concentrações de estrogénio ao nível da hipófise.

Assim, observa-se um aumento das concentrações de testosterona, androstenediona, dihidroepiandrosterona (DHEA), DHEA-S, 17-hydroxyprogesterona, estrona, androgénios oriundos dos ovários e uma diminuição da SBHG. Desta forma, o crescimento e a maturação do folículo ficam comprometidos (Dumitrescu et al., 2015).

Caso Clínico

Descreve-se a evolução clínica de uma doente de 32 anos, sexo feminino, caucasiana, independente nas atividades da vida diária, trabalhadora em mediação de seguros, casada, com uma filha.

De antecedentes pessoais destacam-se o síndrome dos ovários poliquísticos, diagnosticado aos 15 anos, e uma gravidez gemelar com morte de um dos fetos às 10 semanas e parto às 36 semanas.

Em junho de 2022, a doente tem a sua primeira consulta de Medicina Interna no Hospital de Santa Maria onde relata episódios recorrentes de angioedema da pele (edema ocular bilateral e ardor cutâneo), respiratório (cansaço), gastrointestinal (dores abdominais) e língua. No histórico registam-se por vezes máculas eritematosas no tórax e no dorso das mãos. O primeiro episódio ocorreu em 2013. Descreve como fatores desencadeantes o período menstrual e contextos infecciosos. Não encontra outros triggers. Acorda múltiplas vezes com edema da língua, nestes casos sem *trigger* identificável, com necessidade de administração de prednisolona 20mg em SOS. Nega prurido.

Tem um tio paterno e um primo com sintomatologia semelhante. Em SOS fazia ebastina 10mg (kestine) e prednisolona 20mg. À data da consulta, a doente era portadora de análises sem alterações da IgG, C1q e C4 e com leucopenia discreta, com aumento ligeiro dos eosinófilos.

Equaciona-se a possibilidade de a doente apresentar angioedema hereditário. Nesse contexto, é feita uma reavaliação analítica, onde se destacam os valores do complemento C4 16 mg/dL (VR: 10-40 mg/dL), complemento C3 108 mg/dL (VR: 90-180 mg/dL), complemento CH 50 55.7 U/mL (VR: 41.0-95.0 U/mL), C1 inibidor 28.3 mg/dL (21-39 mg/dL), IgE total 153,0 U/mL (VR: <100 U/mL) e a negatividade dos parâmetros da autoimunidade (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anticorpo anti-beta 2 glicoproteína 1, anticorpos anti-nucleares e citoplasmáticos, anticorpos anti-ds-DNA, ANA *screening*). É encaminhada para a consulta de imunoalergologia.

No decorrer do seguimento em imunolaergologia no mesmo hospital universitário e ainda no serviço privado, a doente foi sendo medicada com ácido aminocapróico,

ebastina 10mg/dL, levocetirizina 5mg/dL e Paspat (lisado bacteriano) a cada 28/d. A terapêutica não foi eficaz após alterações. Doente apresentava valores de C3, C4 e C1-INH dentro dos valores de referência e funcionalidade C1-INH preservada. Menciona ter interrompido a sua contraceção oral, sem melhoria clínica. A doente apresentou, múltiplas crises, a destacar, no ano de 2022, um episódio com edema da língua após administração de vacina da hepatite e quadro de com vômitos, diarreia e febre, sem resposta a ácido aminocapróico, enquanto estava infetada com Gripe A, tendo evoluído, 24h depois, para crise de angioedema da face, língua, palato e sistema gastrointestinal, com necessidade de administração de adrenalina e clemastina. Já em 2023, nos primeiros dois meses do ano, a doente apresentou 6 crises, 2 delas espoletadas pela menstruação, 3 com dor abdominal, 2 com acometimento da face, 2 com afeção de VAS, com administração de ebastina (kestine) e dicloridrato de levocetirizina (xyzal) ou de lepicortinolo.

Na última consulta, efetuada em março de 2023, a doente fez colheita de sangue para estudo genético do Angioedema Hereditário e repetição do estudo do complemento (complemento C3 117 mg/dL (VR: 90-180 mg/dL); complemento C4 16 mg/dL (VR: 10-40 mg/dL)) e foi ajustada a terapêutica. A sua medicação habitual era corticosteróide inalado (nasomet– mometasona), prednisolona (lepicortinolo 5 mg, em dias alternados), dicloridrato de levocetirizinaid (xyzal), ebastina (kestine, manha), butilescopolamina (buscopan) SOS e diazepam (unisedil). Foi prescrito danazol e iniciado o desmame do lepicortinolo.

Aguardam-se os resultados da avaliação genética, suspeitando tratar-se de um angioedema hereditário com mutação no fator XII, pela apresentação clínica, antecedentes familiares, ausência de resposta à terapêutica com corticosteróides e anti-histamínicos e *triggers* identificados.

Discussão da associação

Apesar do papel dos estrogénios como fator desencadeante de ataques de angioedema hereditário ser bem conhecido, a correlação entre SOP e HAE não é ainda compreendida (Iahn-Aun et al., 2017).

A primeira associação entre estas duas patologias remonta a 2017, efetuada por Iahn-Aun et al., propondo que o SOP poderia estar a mascarar os sintomas do HAE. Descrevem que o SOP poderá ter um papel protetor em relação aos ataques de HAE, devido às suas características hormonais particulares, ou seja, hiperandrogenismo e níveis relativamente estáveis de estradiol (Iahn-Aun et al., 2017).

Para além das suas características hormonais, o SOP apresenta uma particularidade que pode dificultar a gestão das doentes que também apresentam HAE: a primeira linha de tratamento do SOP em mulheres que não pretendem engravidar corresponder à administração de contraceção oral combinada (Teede et al., 2018). Ora, a administração de contraceptivos orais combinados às mulheres com HAE está contraindicado.

Em todos os casos descritos na literatura que associam as duas patologias, as doentes apresentam crises de angioedema hereditário após o início do tratamento do SOP com contraceção oral combinada.

No artigo de Iahn-Aun et al., são-nos apresentadas duas doentes, diagnosticadas com SOP aos 16 anos, que tinham em comum na sua manifestação clínica a presença de oligomenorreia e morfologia quística dos ovários. Nesse contexto, iniciaram terapêutica com contraceptivo oral combinado (ambas com Etinilestradiol 0.035 + ciproterona 2.0). Após o início da contraceção surgiram, 120 dias num caso e 15 dias no outro, crises de angioedema recorrente, nomeadamente com afeção, em ambas, da face e sistema gastrointestinal e, em apenas uma das doentes, da língua, laringe, extremidades corporais (pés e mãos) e genitais. Ambas foram submetidas a procedimentos cirúrgicos desnecessários (apendicectomia) pela dor abdominal. Apesar de ambas as mães das doentes já terem apresentado episódios de angioedema em fases da vida associadas ao aumento dos níveis de estrogénio (como gravidez e contraceção) nenhuma delas foi prontamente diagnosticada. Pela apresentação com angioedema recorrente, ausência de resposta à terapia anti-histamínica, história familiar de angioedema e níveis normais

de C4 e C1-INH, foram diagnosticadas com HAE-nC1-INH e acompanhadas de forma adequada à sua patologia. Interromperam o contraceptivo oral combinado, mantendo-se assintomáticas. A contraceção combinada foi substituída pela administração de apenas progestativos. Uma das doentes manteve-se assintomática mesmo durante um intervalo de tempo sem qualquer tipo de contraceção hormonal. As doentes ficaram controladas somente com a interrupção de contraceção combinada e início de contraceção só com progestativos. Os autores do artigo destacam o papel dos androgénios, nomeadamente do fármaco Danazol, que aumenta a concentração do C1-INH através da estimulação da transcrição do seu gene. Estes não optaram por adotar esta possibilidade terapêutica uma vez que, para além de apresentarem níveis normais de C1-INH, as doentes tinham SOP, um síndrome hiperandrogenémico. Assim, um aumento da concentração de androgénio poderia aumentar a morbidade associada ao SOP (Iahn-Aun et al., 2017)

Já Balkanci et al., publicaram o caso de uma doente de 13 anos, que é diagnosticada com SOP pela presença de irregularidades menstruais, hiperandrogenémia, hirsutismo e morfologia de ovário poliquístico na ultrassonografia pélvica. Iniciou contraceção oral combinada (com etinilestradiol e acetato de ciproterona). Ao 16º dia de tratamento, surge uma crise de angioedema hereditário, com início na região peri-orbitária esquerda, estendendo-se depois a toda a face, pescoço e tórax, tendo como consequência o desenvolvimento de um quadro de dispneia. Com o diagnóstico inicial de anafilaxia, epinefrina, anti-histamínicos e corticosteróides foram administrados, sem resposta. Na história familiar, tanto a mãe como 2 primos também apresentavam episódios de angioedema recorrente. A doente foi internada numa unidade de cuidados intensivos pediátricos e foi-lhe administrado concentrado de C1-INH (500 UI). Laboratorialmente, apresentava concentrações do complemento C4 e C1-INH dentro dos valores de referência assim como funcionalidade do C1-INH preservada (concentração complemento C4 de 31 mg/dL VR: 10-40 mg/dL, C1-INH 31 g/L VR: 0,21-0,39 g/L e atividade do C1-INH 107,7%VR: 70 -130%). A avaliação revelou uma mutação heterozigótica (p.Thr328Lys) no gene que codifica o Fator XII, tendo sido feito o diagnóstico de HAE-FXII (Balkanci et al., 2021). De seguida, a pílula combinada foi descontinuada, foram recomendadas modificações ao seu estilo de vida e a paciente

foi medicada com metformina, para a obesidade que apresentava, e a contraceção passou a ser feita apenas com progesterona para o SOP (Balkanci et al., 2021; Gau et al., 2019). Nenhum episódio de angioedema ocorreu durante o seu seguimento (pelo menos durante 20 meses) (Balkanci et al., 2021).

Ainda, Fu & Silviu-Dan, em 2014, relataram o caso de uma doente, com 41 anos, que apresentava episódios recorrentes de angioedema da face, língua e laringe, em circunstâncias variáveis e sem *triggers* identificáveis. As concentrações do complemento C4 e C1-INH, assim como a função do último, encontravam-se dentro dos valores de referência. Anos após o início dos sintomas, um quisto ovárico de grandes dimensões foi detetado. Na mesma altura, a concentração sérica de estrogénios encontrava-se aumentada. Após a remoção cirúrgica do quisto, os episódios de angioedema não recorreram. Posteriormente, o filho da doente desenvolveu um quadro de angioedema vibratório, uma forma rara de urticária desencadeada por estímulos mecânicos. Um primo em primeiro grau e uma sobrinha também apresentaram episódios de angioedema. À data da publicação do artigo, o sequenciamento do genoma estava em curso, com o intuito de determinar se existiria alguma mutação genética específica que estivesse a contribuir para este *cluster* familiar. Contudo, os autores especularam que a doente teria HAE-FXII. Deste modo, esta foi a primeira exposição de uma doente cujos episódios repetidos de angioedema foram resolvidos com a ressecção cirúrgica de um quisto ovárico (Fu & Silviu-Dan, 2014).

Ao avaliar a prevalência de patologias ginecológicas e obstétricas nas doentes que também apresentam HAE, não parece que este se associe ao desenvolvimento das primeiras. Num estudo levado a cabo por Bouillet et al., foi possível concluir que a frequência das patologias ginecológicas e obstétricas nas doentes com HAE é semelhante à da restante população. A título exemplificativo, nas 150 doentes europeias pós-púberes avaliadas, os abortos espontâneos ocorreram em 12.7%, encontrando-se este valor contemplado na faixa de prevalência para a população geral (10%-20%). A fertilidade não é também afetada, correspondendo a uma taxa de 4%, comparativamente com a taxa de 3%-5% do grupo controlo. Relativamente ao SOP, a incidência é de 4.7%, valor ligeiramente inferior ao observado na população geral (5-10%) (Bouillet et al., 2008).

Ao estar estabelecido que 1) os estrogénios em elevadas concentrações podem desencadear crises de angioedema hereditário, 2) os androgénios poderão ser usados como profilaxia desta mesma patologia, e 3) estando as suas concentrações alteradas no SOP, o presente trabalho pretende relacionar estas duas patologias, equacionando as hipóteses:

- As elevadas concentrações de estrogénios proporcionadas pelo SOP tornam as doentes, que também apresentam HAE, mais vulneráveis à ocorrência de crises?
- Poderá o SOP funcionar como fator protetor de crises de angioedema por apresentar concentrações altas de estrogénios, mas de uma forma constante, e os androgénios serem usados como profilaxia de crises de HAE?

A complexidade fisiopatológica e a raridade do HAE apresentam-se como grandes limitações a esta discussão, uma vez que há uma inultrapassável dificuldade no acesso a evidência científica concreta por carência de estudos. Sabemos que o estrogénio exógeno desempenha um papel essencial no desenvolvimento dos primeiros sintomas de HAE (Geng & Riedl, 2013). Contudo, não podemos afirmar que o SOP, pelas altas concentrações de estrogénios, funcione como fator desencadeador de episódios.

Salienta-se o cuidado para a não administração de estrogénios exógenos como, é típico nas doentes com SOP, que também tenham HAE (Iahn-Aun et al., 2017).

Por fim, continua também por esclarecer se estados hiperandrogénicos endógenos, como o SOP, poderão funcionar como um fator protetor.

Contraceção

Como já foi referido, o uso de contraceção combinada com estrogénios e progesterona deve ser evitada em mulheres que apresentam concomitantemente HAE e SOP (Iahn-Aun et al., 2017). Tal não se limita à administração oral, engloba também adesivos, anéis vaginais e DIUs (Dispositivos Intrauterinos) que contenham estrogénios (Geng & Riedl, 2013).

Dados os efeitos deletérios desta hormona sobre o HAE, a contraceção destas doentes pode ser especialmente desafiante. Os contraceptivos que apenas contêm progestagénios são bem tolerados e, de facto, poderão até diminuir a incidência de novas crises (Bork et al., 2017; Geng & Riedl, 2013). Zotter et al., chegam mesmo a propor a evicção da menstruação como profilaxia a curto prazo, já que está identificada como *trigger* (Zotter et al., 2014).

Advoga-se até que, mesmo em doentes que não apresentem HAE, seja questionada a existência de antecedentes familiares de episódios de angioedema recorrente antes de se prescrever contraceção que contenha estrogénios (Balkanci et al., 2021).

Limitações

A extrema complexidade fisiopatológica desta associação, assim como a raridade do HAE, apresentam-se como grandes limitações a este trabalho. A escassez do número de artigos compromete a elaboração de conclusões cientificamente robustas. A recente equação da possível interação entre estas duas patologias também contribui para o mesmo facto.

Ainda assim, este trabalho reúne uma extensa revisão do estado da arte do angioedema, área que tem atraído grande interesse da comunidade científica. Para além disso, destaca-se o facto de o SOP ser uma patologia extremamente prevalente, cujo tratamento poderá desencadear uma grave crise de angioedema.

Os estudos incluídos neste trabalho apresentaram algumas limitações. Sugere-se que, nos próximos artigos que abordem este tema, se apresente uma descrição mais detalhada dos casos. Por exemplo, o artigo de Iahn-Aun et al., não apresenta as concentrações de estrona. O mesmo artigo não apresenta também o intervalo de tempo em que uma das doentes se apresentou assintomática sem tratamento, nem o diagnóstico genético final das duas pacientes. Propõe-se que, no futuro, tal esteja contemplado de forma a podermos chegar mais além no entendimento desta interação. Ainda Fu & Silviu-Dan, não descreveram quantos anos depois se detetou o quisto ou o tamanho do mesmo, nem fazem menção, por exemplo, ao uso de estrogénios exógenos.

Ao longo dos anos, foram surgindo diferentes divisões e nomenclaturas para os diferentes subtipos de HAE, nomeadamente para o angioedema Tipo III, HAE-nc1-INH e HAE-FXII. Desta forma, parece ter surgido alguma incongruência na denominação, o que se especula que poderá ter conduzido a alguma ambiguidade, com comprometimento da avaliação da metodologia e a utilização da informação contida nos artigos para a formulação de novas conclusões.

Mensagens para o futuro

Salienta-se a importância:

- De se obter uma história clínica completa, com escrutínio de antecedentes familiares de angioedema recorrente, antes da prescrição de contraceção que contenha estrogénios (Balkanci et al., 2021).
- Da evicção de produtos que contêm estrogénio e cooperação das doentes com os seus médicos no planeamento familiar, não só relativamente à área da contraceção mas também no acompanhamento das gestações e organização dos partos (Balkanci et al., 2021; Bouillet et al., 2008).
- Alertar para o diagnóstico de HAE-nC1-INH, uma vez que a clínica é altamente variável e a penetrância da doença é baixa. Poderá existir um número consideravelmente mais alto de doentes com esta patologia do que atualmente de estima (Bork, 2010).
- Realização de novos estudos, com um maior número de doentes, que correlacionem estas duas patologias.

Conclusão

O HAE é uma patologia que, se não controlada, tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, podendo mesmo, em situações extremas, culminar em morte por asfixia (Giavina-Bianchi et al., 2018; Maurer et al., 2022). O SOP é uma patologia muito frequente, com envolvimento multissistémico (Teede et al., 2018). Estas duas patologias requerem um controlo apertado e tratamento especializado. O ambiente hormonal proporcionado pelo SOP (elevada concentração de estrogénios e androgénios) poderá interagir e influenciar o desenrolar do HAE (as crises são prevenidas com elevadas concentrações de androgénios e desencadeadas por elevadas concentrações de estrogénios), sendo especialmente sensível o subtipo HAE-FXII (Balkanci et al., 2021; Binkley, 2010; Iahn-Aun et al., 2017). Deve-se obter uma história clínica completa, contemplando antecedentes pessoais, bem como os antecedentes familiares, especialmente antes de ser iniciada qualquer terapia hormonal. Dada a dificuldade no entendimento desta associação, deve ser garantido um acompanhamento

multidisciplinar, nomeadamente com especialistas das áreas de imunoalergologia, ginecologia e endocrinologia (Iahn-Aun et al., 2017). É fundamental maior investigação clínica e científica de forma a entendermos melhor estes processos, avançar com novas conclusões e melhor acompanhamento das doentes.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à minha família – em particular aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós – por escutarem sempre as minhas inquietações e me darem ferramentas para as resolver. Acompanharam-me ao longo de todo o percurso académico e sem a vossa ajuda não conseguiria certamente ter chegado até aqui.

Agradeço muito aos meus grandes amigos – à Mafalda, ao Pedro, à Catarina, ao Branco, à Estela, à Cintia, à Gui, à Belo, ao Nemo, à Mariana, à Marta, à Bruna, ao Rainho, à Carolina, à Sofia e à Justo, companheiros dos meus últimos seis anos em Lisboa e presentes particularmente nesta fase de desenvolvimento do trabalho final de mestrado.

Por último, agradeço ao Dr. ^o Tiago Santos e ao Professor Doutor Carlos Moreira, pela sua disponibilidade e orientação na elaboração do trabalho.

Referências Bibliográficas

- Balkanci, U. B., Demirkol, D., Yesiltepe Mutlu, G., Birben, E., Soyer, O., Yilmaz, O., & Sackesen, C. (2021). A Possibly Fatal Outcome of Oral Contraceptive Therapy: Estrogen Triggered Hereditary Angioedema Attack in An Adolescent. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0053>
- Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., Hébert, J., Kanani, A., Keith, P., Lacuesta, G., Yang, B., Aygören-pürsün, E., Bernstein, J., Bork, K., Caballero, T., Cicardi, M., Craig, T., Farkas, H., Longhurst, H., Zuraw, B., Boysen, H., Borici-mazi, R., ... Sussman, G. (2014). *IMMUNOLOGY Canadian hereditary angioedema guideline*. 1–18.
- Binkley, K. E. (2010). *IMMUNOLOGY Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions*. 1–7.
- Bork, K. (2010). *IMMUNOLOGY Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor*. 1–8.
- Bork, K., Machnig, T., Wulff, K., Witzke, G., Prusty, S., & Hardt, J. (2020). Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor : a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
- Bork, K., Meng, G., Staubach, P., & Hardt, J. (2006). Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *American Journal of Medicine*, 119(3), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
- Bork, K., Wulff, K., Witzke, G., & Hardt, J. (2015). *Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations*. 70, 1004–1012. <https://doi.org/10.1111/all.12648>
- Bork, K., Wulff, K., Witzke, G., & Hardt, J. (2017). Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 72(2), 320–324. <https://doi.org/10.1111/all.13076>
- Bouillet, L., & Boccon-Gibod, I. (2012). *Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema*. October 2010, 303–307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x>

- Bouillet, L., Longhurst, H., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bucher, C., Bygum, A., Caballero, T., Drouet, C., Farkas, H., Massot, C., Nielsen, E. W., Ponard, D., & Cicardi, M. (2008). Disease expression in women with hereditary angioedema. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *199*(5), 484.e1-484.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.034>
- Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*, *382*(12), 1136–1148.
- Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A. P., Riedl, M. A., Triggiani, M., Zanichelli, A., & Zuraw, B. (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *69*(5), 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
- Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Franks, S., Gambineri, A., Kelestimur, F., Macut, D., Micic, D., Pasquali, R., Pfeifer, M., Pignatelli, D., Pugeat, M., & Yildiz, B. O. (2014). The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, *171*(4), P1–P29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
- de Maat, S., Björkqvist, J., Suffritti, C., Wiesenekker, C. P., Nagtegaal, W., Koekman, A., van Dooremalen, S., Pasterkamp, G., de Groot, P. G., Cicardi, M., Renné, T., & Maas, C. (2016). Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *138*(5), 1414-1423.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.021>
- Deroux, A., Boccon-Gibod, I., Fain, O., Pralong, P., Ollivier, Y., Pagnier, A., Djenouhat, K., Du-Thanh, A., Gompel, A., Faisant, C., Launay, D., & Bouillet, L. (2016). Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clinical and Experimental Immunology*, *185*(3), 332–337. <https://doi.org/10.1111/cei.12820>
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, *36*(5), 487–525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
- Dumitrescu, R., Mehedintu, C., Briceag, I., Vi, P., & Hudita, D. (2015). The Polycystic Ovary

- Syndrome : An update on metabolic and hormonal mechanisms. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 142–145.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, Sacchi A, P. A. (1995). *of Hageman*. 136(11), 5076–5083.
- Feray, S., Fain, O., Kayem, G., Sabourdin, N., Constant, I., & Rigouzzo, A. (2018). Repeated attacks of type III hereditary angioedema with factor XII mutation during pregnancy. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 36, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.07.003>
- Fu, L. W., & Silviu-Dan, F. (2014). Type-III hereditary angioedema resolved by surgery. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 10(S2), A10. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-s2-a10>
- Gau, C., Wu, C., C, T. D., En, M. G., & Az, S. (2019). Abstracts TPS. *Allergy*, 74(S106), 376–853. <https://doi.org/10.1111/all.13961>
- Geng, B., & Riedl, M. A. (2013). HAE Update: Special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 34(1), 13–18. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3635>
- Giavina-Bianchi, P., Arruda, L. K., Aun, M. V., Campos, R. A., Chong-Neto, H. J., Constantino-Silva, R. N., Fernandes, F. R., Ferraro, M. F., Ferriani, M. P. L., França, A. T., Fusaro, G., Garcia, J. F. B., Komninakis, S., Maia, L. S. M., Mansour, E., Moreno, A. S., Motta, A. A., Pesquero, J. B., Portilho, N., ... Grumach, A. S. (2018). Brazilian guidelines for hereditary angioedema management - 2017 update part 1: Definition, classification and diagnosis. *Clinics*, 73, 5–9. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e310>
- Iahn-Aun, M., Aun, M. V., Motta, A. A., Kalil, J., Giavina-Bianchi, P., Hayashida, S. A., Baracat, E. C., & Maciel, G. A. (2017). The complex interaction between polycystic ovary syndrome and hereditary angioedema: Case reports and review of the literature. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 72(7), 417–424. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000457>
- Johnston, D. T., Henry Li, H., Craig, T. J., Bernstein, J. A., Anderson, J., Joseph, K., & Riedl, M. A. (2021). *Androgen use in hereditary angioedema: A critical appraisal and approaches to*

- transitioning from androgens to other therapies.* 42(1), 22–29.
<https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.200106>
- Macy, E. (2021). Practical Management of New-Onset Urticaria and Angioedema Presenting in Primary Care , Urgent Care , and the Emergency. *The Permanente Journal*, 1–7.
- Magerl, M., Germenis, A. E., Maas, C., & Marcus, M. (2017). Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor Update on Evaluation and Treatment. *Immunology and Allergy Clinics of NA*, 37(3), 571–584. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.004>
- Marcos, C., López Lera, A., Varela, S., Liñares, T., Alvarez-Eire, M. G., & López-Trascasa, M. (2012). Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 109(3), 195-200.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.05.022>
- Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodzki, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A., Cohn, D. M., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(7), 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
- McCartney, C., & Marshall, J. (2016). Polycystic ovary syndrome. Author manuscript. *New England Journal of Medicine*, 375(1), 54–64.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916.Polycystic>
- Pasquali, R., & Gambineri, A. (2015). A comprehensive approach in diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Women’s Health*, 11(4), 501–512. <https://doi.org/10.2217/whe.15.13>
- Peixoto da Costa, J. E., de Oliveira Lopes, J. P., Debona Souto, B., Oliveira, D. H. de, Correia do Prado Neto, S., & Moura de Gouveia, N. (2019). The Hereditary Angioedema Triggered by Estrogen: Systematic Review. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 03(05), 343–356. <https://doi.org/10.26502/acbr.50170078>
- Riedl, M. A., & Jolla, M. S. La. (2013). Hereditary Angioedema with Normal C1-INH (HAE Type III). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 1(5), 427–432.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.06.004>
- Satomura, A., Fujita, T., & Nakayama, T. (2018). Comparison of the frequency of angioedema

attack, before and during pregnancy, in a patient with type I hereditary angioedema. *Internal Medicine*, 57(5), 751–755. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9407-17>

Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. (2018). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. In *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*.

Vitrat-Hincky, V., Gompel, A., Dumestre-Perard, C., Boccon-Gibod, I., Drouet, C., Cesbron, J. Y., Lunardi, J., Massot, C., & Bouillet, L. (2010). *Type III hereditary angio-oedema : clinical and biological features in a French cohort*. 65(10), 1331–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02368.x>

Zeerleder, S., & Levi, M. (2016). *Annals of Medicine Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema : from pathophysiology to treatment*. 3890. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1162909>

Zotter, Z., Csuka, D., Szabó, E., Czaller, I., Nébenführer, Z., Temesszentandrás, G., Fust, G., Varga, L., & Farkas, H. (2014). The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-44>