



## Clínica cotidiana

# Mutación del factor XII: angioedema hereditario tipo III

Beatriz Torres Blanco<sup>a,\*</sup>, María Eugenia Sanchís Merino<sup>b</sup>, Fátima Sánchez Martín<sup>c</sup>,  
 Laura Polo Galán<sup>a</sup>, Beatriz Díaz Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Arturo Eyries. Valladolid. <sup>b</sup>Servicio de Alergología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

<sup>c</sup>Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2024

Aceptado el 28 de febrero de 2025

On-line el 7 de abril de 2025

#### Palabras clave:

Angioedema hereditario tipo III

Factor XII

Bradiquinina

#### Keywords:

Hereditary angioedema type III

Factor XII

Bradykinin

### R E S U M E N

Presentamos el caso clínico de un varón de 34 años de edad que presenta angioedema orofacial con sospecha de origen no histaminérgico por mala respuesta a corticosteroides.

Ante la aparición de misma sintomatología de su hermana menor, relacionada con toma de anticonceptivos hormonales, y de su madre, que previamente presentó un caso similar durante el embarazo, se sospecha que el diagnóstico del paciente es el de angioedema hereditario.

Tras las pruebas complementarias, se diagnostica de angioedema hereditario tipo III o estrógeno-dependiente, que se produce por mutación en el gen del factor XII de la coagulación.

© 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

### Factor XII mutation: Hereditary angioedema type III

### A B S T R A C T

We present the clinical case of a 34-year-old man with orofacial angioedema suspected of non-histaminergic origin due to a poor response to corticosteroids.

Given the appearance of the same symptoms in his younger sister, related to taking hormonal contraceptives, and in his mother, who previously presented a similar case during pregnancy, the patient's diagnosis is suspected to be hereditary angioedema.

Following additional testing, the patient was diagnosed with type III or estrogen-dependent hereditary angioedema, which is caused by a mutation in the coagulation factor XII gene.

© 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [btbcachorro@hotmail.com](mailto:btbcachorro@hotmail.com) (B. Torres Blanco).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2025.009>

2254-5506 / © 2025 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Varón de 34 años de edad, con antecedentes personales de espondilitis anquilosante, HLA-B27 positivo, con afectación ocular, axial y periférica, actualmente controlada. Está en tratamiento con adalimumab.

Antecedentes familiares: madre con un único episodio de angioedema de labios durante el embarazo.

Presenta desde los 18 años episodios recidivantes de angioedema en los labios y la lengua, en ocasiones relacionado con pequeños traumatismos faciales; son frecuentes los episodios sin claro desencadenante.

En todos ellos acude a Urgencias, donde se inicia corticoterapia intravenosa que no consigue la remisión de la clínica; continúa progresando hasta estabilizarse espontáneamente y se produce la resolución progresiva durante las siguientes 24-48 horas.

Desde los 24 hasta los 34 años fue estudiado en múltiples ocasiones en diferentes Servicios de Alergología; se descartó alergias o hipersensibilidad alimentaria o medicamentosa. De igual manera, se realizó estudio analítico que incluyó niveles de IgE, complemento C1-inhibidor, complemento C3 y C4 y actividad de C1-inhibidor-esterasa; se obtuvieron valores dentro de la normalidad.

El diagnóstico fue de angioedema idiopático.

Tiene una hermana de 21 años de edad, sin antecedentes de interés, que comenzó con cuadros recidivantes de angioedema en los labios, la lengua y los dedos, relacionados con traumatismos mínimos, que coincidían con el inicio de la toma de anticonceptivos combinados orales; presentaban un periodo de latencia de varias horas que remitían al cabo de 48-72 horas y respondían escasamente a los corticoides. La paciente ha presentado cuadros de abdominalgia muy invalidante coincidentes con la menstruación y ha sido estudiada en el Servicio de Digestivo por episodios de abdominalgias con alteración del hábito intestinal; ha sido diagnosticada de síndrome de intestino irritable.

A la vista de la asociación de casos en la misma familia (figura 1) y el antecedente de familiar de primer grado con clínica de angioedema durante los estados de hiperestrogenismo, se realiza estudio genético para descartar angioedema hereditario por mutación en el gen F12.

El estudio genético identifica la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.983C>A (p.Thr328Lys) en el gen F12, lo que confirma la hipótesis diagnóstica de angioedema hereditario tipo III. Se trata de una entidad con un patrón de herencia autosómica dominante.

## Comentario

El angioedema hereditario por mutación en el gen F12, que codifica el factor XII de la coagulación (HAE tipo III) o estrógeno-dependiente, es un tipo descrito recientemente.

Los síntomas son similares a los de los tipos I y II; sin embargo, estos pacientes presentan niveles de C1-inhibidor y C4 normales en el plasma. La mayoría de los pacientes descritos hasta el momento son mujeres que desarrollan esta patología al exponerse a estrógenos mediante la toma de anticonceptivos orales o durante el embarazo.

Se trata de una patología potencialmente mortal, pues el edema afecta predominantemente a las mucosas de los labios, la orofaringe y la vía aérea alta, debido a un exceso de bradiquinina circulante.

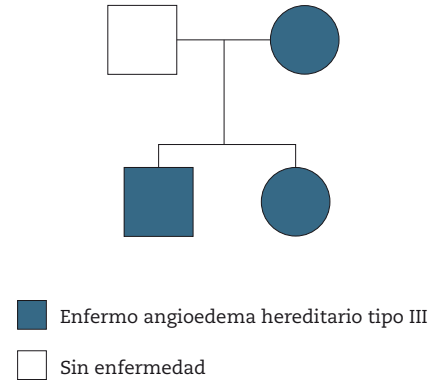


Figura 1 – Árbol genealógico del paciente.

La mutación radica en un cambio de aminoácido, en la mayor parte de los casos c.983C>A (p.Thr328Lys).

La prevalencia de esta afectación es desconocida, pues existen muy pocos casos, la mayoría de ellos en pacientes caucásicos. Es evidente su predominio en mujeres, pues se ha descrito un pequeño número de casos en varones.

Esta mutación aumenta la actividad del sistema de contacto (o sistema de generación de cininas), lo que provoca el aumento de la producción del péptido vasoactivo bradiquinina. Las concentraciones altas de estrógenos circulantes aumentan los niveles del factor XII y disminuyen los niveles de C1-inhibidor, enzima inhibidora de angiotensina (ECA) y aminopeptidasa plasmática (APP). La bradiquinina tiene un efecto vasodilatador: aumenta la permeabilidad vascular al unirse a receptores de membrana. En condiciones fisiológicas, la bradiquinina se libera y es rápidamente degradada por diversas enzimas proteolíticas, como la ECA o la APP. En pacientes con AEH tipo III se produce una falta de regulación sobre el factor XII, que genera un exceso de las concentraciones locales de bradiquinina, lo que supera la capacidad de control de los sistemas proteolíticos y desencadena el angioedema.

Responde a un patrón autonómico dominante en el gen F12, localizado en el brazo largo del cromosoma 5.

Se caracteriza por crisis agudas de angioedema en distintas localizaciones; es más frecuente la afectación facial (labial y lingual), y en menor medida la abdominal y la faríngea. Es posible observar lesiones hemorrágicas en la zona de edema. Se ha descrito la presencia de cansancio extremo y de irritabilidad como pródomos de las crisis.

Los pequeños traumatismos, las manipulaciones dentales, las técnicas diagnósticas invasoras, el estrés emocional y el uso de ciertos fármacos (IECA o ARA II) actúan como desencadenantes; otros factores menos frecuentes son la menstruación o la ovulación y la exposición al frío o a ciertos alimentos (cebolla, ajo, puerro...) en las crisis abdominales.

Actualmente el tratamiento de esta enfermedad es sintomático. Una vez desencadenado el episodio agudo de angioedema, se debe administrar la primera dosis de icatibant por vía subcutánea, lo más precozmente posible; puede ser necesario pautar una segunda dosis al cabo de 30 minutos en caso de que el cuadro no se establezca. En el medio hospitalario, se emplea el inhibidor de C1-esterasa por vía intravenosa. El uso de corticosteroides resulta poco efectivo.

**Tabla 1 – Fármacos que interfieren en la inactivación de la bradiquinina.**

Fármacos	
Antihipertensivos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)* o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)**
Antidiabéticos no insulínicos	Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP 4)
Hipolipemiantes	Se recomienda rosuvastatina o pravastatina
Trombolítico/fibrinolítico	Uroquinasa

\*Deben evitarse de manera absoluta.  
 \*\*No se ha demostrado que desencadenen episodios de angioedema; pueden ser utilizados con precaución.

Es importante prevenir la aparición de episodios: evitar ciertos medicamentos que interfieren en la inactivación de la bradiquinina, cuyo efecto reside en aumentar la permeabilidad vascular, interviene en la vasodilatación y en la contracción del músculo liso, y provoca un bloqueo de la única vía disponible para frenar dichos acontecimientos en pacientes con déficit del factor XII (tabla 1). En caso de precisar tratamiento de forma continuada, se recomienda el uso de ácido tranexámico.

También se deben evitar fármacos que contengan estrógenos en su composición, como los anticonceptivos orales combinados; se deben emplear de forma preferente los que solo contengan progestágenos. Por la misma razón, se debe evitar la terapia hormonal sustitutiva.

Como médicos de familia, debemos sospechar el diagnóstico de angioedema hereditario por mutación en el gen codificador del factor XII de la coagulación en caso de angioedemas recidivantes con características clínicas de no-histaminérgicos, especialmente en familias donde exista asociación de casos. Se les debe remitir al Servicio de Alergología para el estudio de la mutación genética desencadenante.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero Molina T, Cabañas Moreno R. Angioedema. Madrid: Cyesan; 2016.
2. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, Pina Barca M, Emilio Manconi P, Santacroce R, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening. Clin Immunol. 2015; 157(2): 239-48.
3. Baeza ML, Rodríguez-Marco A, Prueto A, Rodríguez-Sainz C, Zubeldia JM, Rubio M. Factor XII gene missense mutation Thr-328Lys in an Arab family with hereditary angioedema type III. Allergy. 2011; 66(7): 979-86.
4. Caballero T, Pedrosa M, Gómez-Traseira C. Hereditary angioedema. Med Clin (Eng Ed). 2016; 145(8): 356-65.