

## L'ANGIOEDEMA (a cura di: Giovanni Cosimo Indirli)

Al fine di definire un percorso diagnostico-terapeutico dei casi clinici caratterizzati dalla comparsa di ANGIOEDEMA come sintomo isolato, abbiamo effettuato la sintesi di due lavori:

- 1) *Bruce L. Zuraw: Hereditary Angioedema. N.Engl.J.Med. 2008;359:1027-1036.*
- 2) *Seth Ilias Breitbart and Leonard Bielory: Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. Allergy Asthma Proc.2010; 31:428-434.*

### Angioedema ereditario

**Clinica:** Frequenza incerta (1:50000 persone). I sintomi compaiono generalmente in età **pediatrica** spesso precocemente tra i 2 e i 3 anni, si aggravano in età puberale e persistono per tutta la vita. I pazienti non trattati hanno in media un attacco ogni 7-14 giorni, ma la frequenza è molto variabile nei diversi casi. E' caratterizzato da episodi ricorrenti di edema sottocutaneo o sottomucoso **non pruriginoso e non improntabile** che coinvolge le braccia, le gambe, le mani, i piedi, l'intestino, i genitali, il tronco, il viso, la lingua o la laringe. Traumi minori ed eventi stressanti agiscono spesso da trigger, ma gli episodi possono comparire senza eventi scatenanti individuabili. Spesso gli attacchi presentano un decorso prevedibile: sono preceduti da prodromi (spesso sensazione di formicolio) e l'edema si aggrava lentamente ma inesorabilmente nel corso delle prime 24 h. per poi gradualmente ridursi e scomparire nelle seguenti 48-72 h. Le gambe, le braccia, le mani, i piedi e l'addome sono le sedi più frequentemente interessate; l'edema oro-faringeo è meno comune, ma circa una metà dei pazienti hanno sperimentato un episodio di edema laringeo durante la vita. Le forme che interessano l'addome e l'orofaringe sono associate con un significativo rischio per la salute e la vita; le forme con interessamento addominale si manifestano con violenti dolori, nausea e vomito. L'attività peristaltica è spesso ridotta o abolita e molti casi possono finire sul tavolo operatorio. Il rischio più importante deriva dall'edema laringeo; nel passato il 30% delle morti si è verificato per asfissia e anche oggi qualche paziente muore per questo motivo, soprattutto nei casi in cui non è stata fatta una diagnosi appropriata (Fig. 1).

**Classificazione:** Si tratta di una malattia ereditaria **autosomica dominante che risulta da una mutazione nel gene che codifica per l'inibitore del C1. Tale mutazione provoca un deficit dell'inibitore funzionale del C1.**

Esistono 2 tipi principali di angioedema ereditario: il tipo I (85% dei casi) e il tipo II (15% dei casi); essi risultano indistinguibili dal punto di vista clinico ma sono determinati da 2 differenti mutazioni. La mutazione del tipo I decorre lungo tutto il gene e dà origine a proteine tronche o ripiegate in maniera anomala che non possono essere efficacemente secrete, per cui è caratterizzato da un basso livello sia antigenico che funzionale dell'inibitore del C1. La mutazione che provoca il tipo II interessa, invece, l'esone 8 a livello o in vicinanza del sito attivo, per cui viene secreta una proteina alterata nella sua funzione: i livelli del C1 inibitore antigenico sono normali ma i livelli di quello funzionale sono ridotti.

E' stato descritto un terzo tipo di Angioedema Familiare, nel quale risultano normali sia i livelli dell'inibitore antigenico che quelli funzionali. Questa varietà sembra in dipendenza di aumentati livelli di estrogeni, per cui i primi casi furono descritti solo in donne in gravidanza o in terapia estrogenica. Successivamente furono descritte famiglie con soggetti di sesso maschile affetti da questa forma.

**Patogenesi:** Il **C1 Inibitore** è il più importante inibitore di diverse proteasi della cascata del complemento (C1r; C1s) e di diverse proteasi del sistema di contatto (Callicreina plasmatica e

fattore della coagulazione XIIIa). Durante gli attacchi di angioedema queste cascate proteolitiche vengono attivate e vengono generate diverse sostanze vasoattive: la **Bradichinina** sembra il mediatore principale dell'aumento della permeabilità vascolare, attraverso il legame al suo recettore (il B2 recettore per la bradichinina) sulle cellule dell'endotelio vascolare (Fig.2).



**Figure 1. Swelling in Patients with Hereditary Angioedema.**

Panel A shows the results of a barium study performed in a patient during an abdominal attack; there is clear evidence of submucosal swelling of the distal wall of the small intestine, with spiculation and thickening of intestinal folds. Panel B shows an example of asymmetric swelling of the hands. Another patient is shown during a facial attack (Panel C).



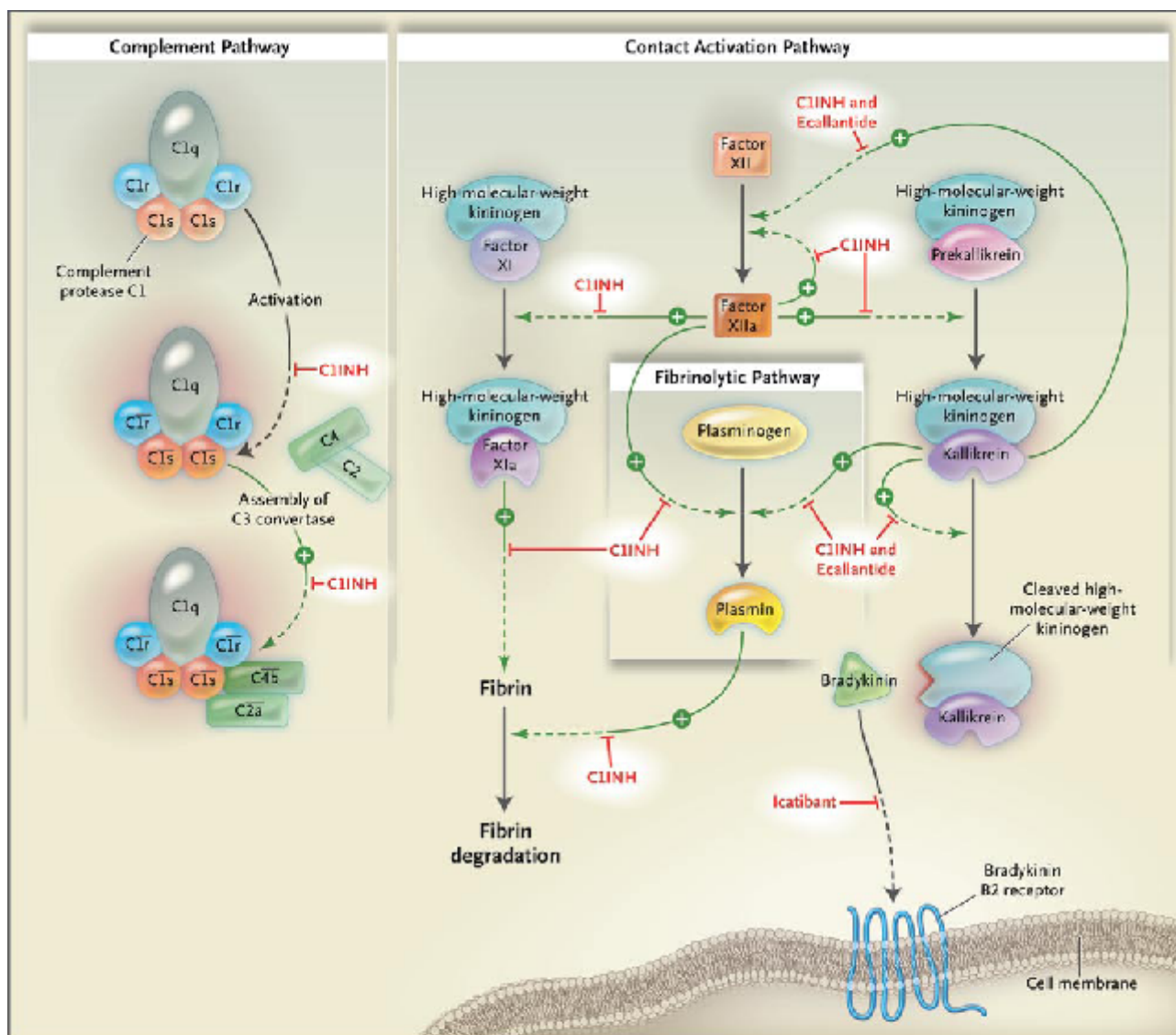


Figura 2. Vie inibite dal C1 Inibitore e dai nuovi Farmaci.

Nella via classica del complemento, la proteasi C1 è attivata e quindi assembla la C3 convertasi (l'attivazione è indicata dalle barre orizzontali sui nomi dei componenti del complemento). Nella via di attivazione da contatto, tracce di fattore XIIa attivano altro fattore XII e precallicreina. Il fattore XIIa attivato attiva il fattore XI a fattore XIa, portando ad aumento della formazione di fibrina. Il fattore XIIa attivato e la callicreina si attivano reciprocamente, e quindi la callicreina plasmatica cliva il chinogeno ad alto peso molecolare con rilascio di bradichinina.

Lungo la via fibrinolitica, il plasminogeno è attivato a plasmina, che cliva la fibrina.

Le attività proteolitiche sono indicate con frecce verdi e puntano verso lo step che catalizzano.

Gli steps inibiti dal C1INH, o da 2 altri nuovi farmaci in sperimentazione per la terapia dell'angioedema ereditario, sono indicati con le barre a T rosse.

**Diagnosi e Diagnosi Differenziale:** il ritardo nella diagnosi è molto comune; l'angioedema ereditario va sospettato in ogni paziente che presenta episodi ricorrenti di angioedema o di dolore addominale **in assenza di orticaria**. Molti pazienti hanno una storia familiare positiva, ma fino al 25% di pazienti hanno una mutazione de novo. Sono necessari pertanto, per la diagnosi, i test di laboratorio. Virtualmente tutti i pazienti presentano **bassi livelli di C4**, sebbene alcuni possano presentare livelli normali tra le crisi. Il passo successivo è il dosaggio del livello antigenico e funzionale del C1-INH che permetterà di distinguere tra il deficit di I tipo (livello basso sia del C1INH antigenico che funzionale) dal tipo II (livello basso del C1INH funzionale con normale livello di quello

antigenico). In rari casi, pazienti con angioedema familiare possono presentare livelli normali sia dell'inibitore antigenico che di quello funzionale: alcuni di questi possono presentare una mutazione del fattore XII.

**La Tab.1** riassume le caratteristiche dei diversi tipi di angioedema al fine della Diagnosi Differenziale.

| Tipo di angioedema                                 | Caratteristiche cliniche   | Laboratorio   |  |                                     |                 |                   |
|--|--|---------------|--|-------------------------------------|-----------------|-------------------|
|  |  | Livello di C4 | Livello del C1-inibitore antigenico      | Livello del C1-inibitore funzionale | Livello del C1q | Livello del C3    |
| Angioedema ereditario                              | Attacchi ricorrenti di angioedema e di dolore addominale senza orticaria; gli attacchi sono episodici; inizia nell'infanzia o nel giovane adulto, con peggioramento alla pubertà; crisi di lunga durata (72-96h); storia familiare nel 75% dei casi; non risponde ad antistaminici e cortisone | Ridotto       | Ridotto nel tipo I e normale nel tipo II | Ridotto                             | Normale         | Normale           |
| Deficit C1INH acquisito                            | Crisi simili al precedente; inizia nell'età media o dopo; no storia familiare; non risponde ad antistaminici e cortisone   | Ridotto       | Ridotto o normale                        | Ridotto                             | Ridotto         | Normale o ridotto |
| Angioedema ereditario con normali livelli di C1INH | Storia familiare di angioedema, possibile preponderanza di donne; può essere estrogeni-dipendente; si manifesta dopo l'infanzia; interessa la lingua, il volto e le estremità, non risponde ad antistaminici e cortisone   | Normale       | Normale                                  | Normale                             | Normale         | Normale           |
| Angioedema da ACE inibitori                        | Storia di uso di ACE inibitori; tende a colpire il volto e la lingua; i pazienti possono tollerare i bloccanti del recettore dell'angiotensina   | Normale       | Normale                                  | Normale                             | Normale         | Normale           |
| Angioedema idiopatico                              | Qualche volta accompagnato da orticaria; l'edema tipicamente dura fino a 48 ore; possono esserci attacchi giornalieri; risponde ad antistaminici e cortisone   | Normale       | Normale                                  | Normale                             | Normale         | Normale           |
| Angioedema allergico                               | Si accompagna ad orticaria e qualche volta ad anafilassi; può essere pruriginoso; associato ad esposizione a cibi, veleno di insetti, lattice, farmaci o allergeni ambientali; dura 24-48 ore, risponde ad antistaminici e cortisone   | Normale       | Normale                                  | Normale                             | Normale         | Normale           |
| Angioedema associato a FANS                        | Insorge dopo ingestione di un FANS, si accompagna ad orticaria; usualmente reazione classe-specifica dovuta all'inibizione della ciclo-ossigenasi; allergico in rari casi  | Normale       | Normale                                  | Normale                             | Normale         | Normale           |
| Angioedema con orticaria vasculite                 | Usualmente si accompagna ad orticaria; la pelle può mostrare petecchie o porpora dopo la risoluzione dell'edema; spesso presenza di altri sintomi dovuti alla sottostante vasculite  | Ridotto       | Normale                                  | Normale                             | Ridotto         | Ridotto           |

**Tabella 1**

**Terapia:** La terapia dell'Angioedema Ereditario include:

- 1. Trattamento delle crisi.**
- 2. Profilassi a breve termine per la prevenzione delle crisi.**
- 3. Prevenzione a lungo termine per minimizzare la frequenza e la severità delle crisi.**

#### **Trattamento delle crisi**

1. Iniezione e.v. di C1-inibitore purificato (da 500 a 2000 U): è il principale trattamento in molti paesi: la crisi iniziano a risolversi dopo 20.30 min.
2. Plasma congelato-fresco. Può contenere proteine del sistema di contatto che possono agire da substrato per ulteriore generazione di bradichinina e provocare un peggioramento dell'edema; questo può costituire un serio problema per i pazienti che presentano angioedema laringeo.

3. Adrenalina. Può determinare un beneficio transitorio evitando, in alcuni casi, il ricorso all'intubazione. N.B.: Gli Antistaminici e i Cortisonici si sono dimostrati INEFFICACI.
4. Trattamento sintomatico. Il trattamento dei dolori addominali richiede spesso il ricorso ad analgesici narcotici. Sono spesso necessari antiemetici e infusione rapida e aggressiva di liquidi e.v.
5. Trattamento degli attacchi con interessamento oro-faringeo. Il Paziente deve essere attentamente valutato in ambienti dove è possibile effettuare rapidamente l'intubazione o la tracheotomia. Devono essere monitorati sintomi premonitori quali un cambiamento della voce, difficoltà della deglutizione e difficoltà respiratoria. L'anatomia delle vie respiratorie può essere distorta dall'edema, per cui è possibile che si debba ricorrere alla tracheotomia. Sono sconsigliate le procedure di visualizzazione diretta delle vie respiratorie, poiché potrebbero aggravare l'angioedema.

### **Profilassi a breve termine**

Utile quando è possibile prevedere l'esposizione ad eventi che possano agire come trigger quali interventi odontoiatrici, procedure mediche invasive e interventi chirurgici:

- 1) Trattamento con C1-inibitore, 500-1500 U somministrate 1 ora prima dell'evento trigger.
- 2) Trattamento con alte dosi di androgeni 17 $\alpha$ -alchilati ( Danazolo: 200mg. 3 volte al giorno per os per 5-10 giorni prima dell'evento).
- 3) Somministrazione di 2U di Plasma congelato fresco da 1 a 12 ore prima. Quest'ultimo è considerato più efficace come trattamento preventivo rispetto agli androgeni, quando non sia disponibile il C1-inibitore.

### **Profilassi a lungo termine**

Deve essere presa in considerazione per i pazienti che presentano crisi frequenti o gravi. Abbiamo a disposizione 2 classi di farmaci: 1) gli **Androgeni 17 $\alpha$ -alchilati** e 2) gli **Antifibrinolitici**. I primi sembrano più efficaci. In ogni caso la dose deve essere lentamente aggiustata e portata a quella più bassa in grado di controllare le crisi.

Nei pazienti trattati con gli androgeni, devono essere controllati ogni 6-12 mesi gli **enzimi epatici e il profilo lipidico**. **Inoltre, per la segnalazione di associazione con l'insorgenza di adenoma o carcinoma epatico, è necessario eseguire periodicamente un'ecografia del fegato.**

L'uso di tali farmaci nel bambino e nella donna in gravidanza è resa più problematica dalla possibile insorgenza di altri effetti collaterali quali **la mascolinizzazione del feto, l'insorgenza di pubertà precoce e la precoce saldatura delle cartilagini epifisarie**. Per tali motivi, nel bambino e nella donna in gravidanza gli agenti antifibrinolitici sono considerati di prima scelta, anche se vi sono evidenze che basse dosi di androgeni 17  $\alpha$ -alchilati possono essere usati nel bambino con sufficiente sicurezza. L'**Oxandrolone** è la sostanza approvata per l'uso nell'infanzia tra gli androgeni.

I pazienti affetti da angioedema ereditario dovrebbero evitare gli stimoli che possono precipitare le crisi: gli ACE inibitori rallentano il metabolismo della Bradichinina e sono controindicati in tali pazienti. La somministrazione di Estrogeni può esacerbare sia l'angioedema ereditario che quello familiare con normali livelli di C1-Inibitore, ma può essere permesso l'uso di contraccettivi a base di solo progesterone. Anche l'evitamento degli stress può migliorare il controllo della malattia. La **Tab. 2** riporta le dosi, le indicazioni nell'adulto e nel bambino dei vari farmaci e i loro possibili effetti avversi.

**Table 2. Drugs Commonly Used as Long-Term Prophylaxis for Hereditary Angioedema.\***

| Drug Class and Name  | Usual Adult Dose (Range)                                | Usual Pediatric Dose (Range)  | FDA-Approved for Hereditary Angioedema |          | Side Effects   |
|--|---|---|--|----------|--|
|  |   |   | Adults                                 | Children |  |
| <b>17<math>\alpha</math>-Alkylated androgens</b>             |   |   |  |          |  |
| Danazol (Danocrine, Sanofi-Synthelabo)                       | 200 mg/day (100 mg every 3 days–600 mg/day)             | 50 mg/day (50 mg/wk–200 mg/day)                                     | Yes                                    | No       | Common: weight gain, virilization, acne, altered libido, muscle pains and cramps, headaches, depression, fatigue, nausea, constipation, menstrual abnormalities, increase in liver enzymes, hypertension, and alterations in lipid profile<br>Uncommon: decreased growth rate in children, masculinization of the female fetus, cholestatic jaundice, peliosis hepatis, and hepatocellular adenoma |
| Stanozolol (Winstrol, Winthrop)                              | 2 mg/day (1 mg every 3 days–6 mg/day)                   | 0.5–1 mg/day for children <6 yr; 0.5–2 mg/day for children 6–12 yr  | Yes                                    | Yes      |  |
| Oxandrolone (Oxandrin, Savient Pharmaceuticals)              | 10 mg/day (2.5 mg every 3 days–20 mg/day)               | 0.1 mg/kg/day   | No                                     | No       |  |
| Methyltestosterone (Android, Valcant Pharmaceuticals)        | In men only, 10 mg/day (5 mg every 3 days–30 mg/day)    | Not recommended for use in children                                 | No                                     | No       |  |
| <b>Antifibrinolytic agents</b>                               |   |   |  |          |  |
| Epsilon aminocaproic acid (Amicar, Xanodyne Pharmaceuticals) | 2 g thrice daily (1 g twice daily–4 g thrice daily)     | 0.05 g/kg twice daily (0.025 g/kg twice daily–0.1 g/kg twice daily) | No                                     | No       | Common: nausea, vertigo, diarrhea, postural hypotension, fatigue, muscle cramps with increased muscle enzymes<br>Uncommon: thrombosis  |
| Tranexamic acid (Cyklokapron, Pfizer)                        | 1 g twice daily (0.25 g twice daily–1.5 g thrice daily) | 20 mg/kg twice daily (10 mg/kg twice daily–25 mg/kg thrice daily)   | No                                     | No       |  |

All the listed drugs are approved by the Food and Drug Administration (FDA) but not necessarily for the indication of hereditary angioedema.

**Angioedema Acquisito:** è una rara condizione caratterizzata dalla ricorrenza di crisi di edema muco cutaneo non improntabile che coinvolge i tessuti sottocutanei, la laringe o il tratto gastrointestinale in pazienti con storia familiare **negativa** per la ricorrenza di attacchi simili. Gli episodi si verificano generalmente dopo i 50 anni.

Se ne conoscono 2 forme: il Tipo I e il Tipo II.

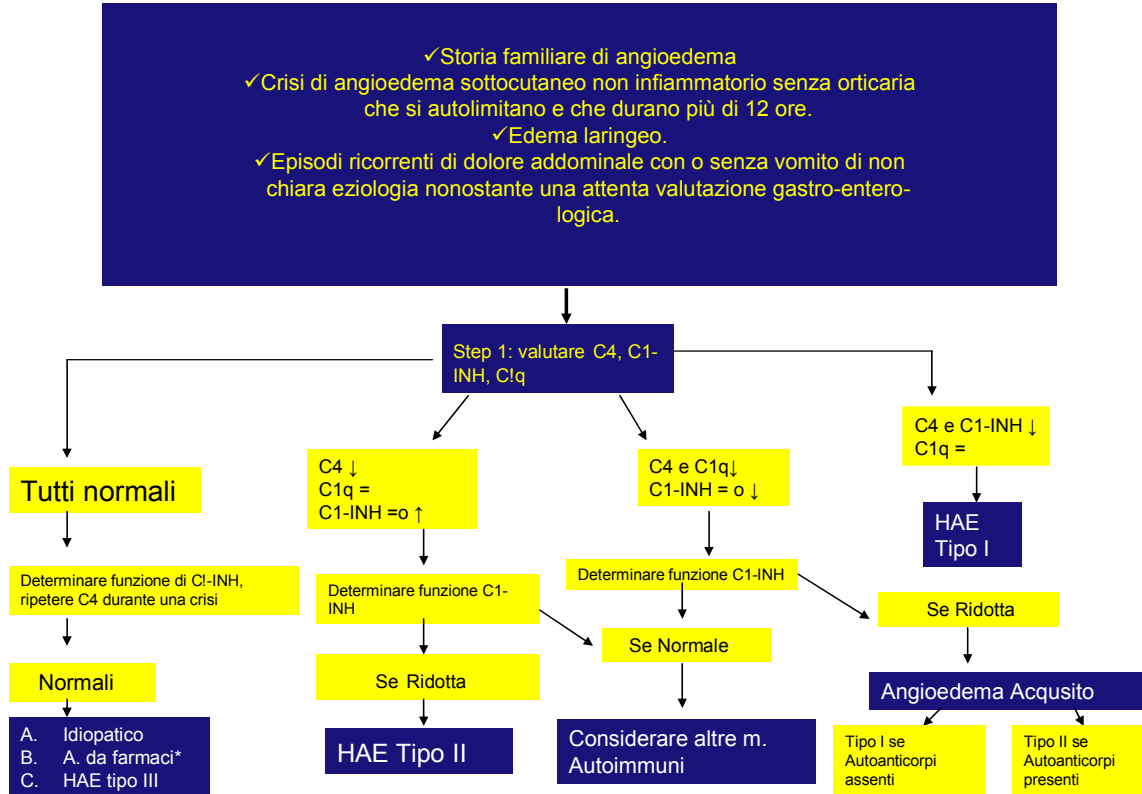
Il primo è caratterizzato da un deficit di C1-Inibitore e da una stretta associazione con malattie linfoproliferative (soprattutto dei linfociti B) o con altre patologie maligne come il Mieloma Multiplo, la Leucemia Linfatica Cronica, la Mielofibrosi, la Macroglobulinemia di Waldenström o il Linfoma non Hodgkin's.

Il Tipo II è legato alla presenza di autoanticorpi contro il C1-INH, che determinano una attivazione non controllata della cascata del Complemento; esso non è correlato alla presenza di malattie linfoproliferative. **Tab. 3**

| Tipo   | Caratteristiche  | Sintomi   | Laboratorio  |
|--------|--|---|--|
| Tipo 1 | Caratterizzato dalla presenza di deficit del C1 inibitore e da una stretta associazione con malattie proliferative, generalmente delle cellule B, o con altre patologie maligne. | Del tutto simili all'Angioedema Ereditario di Tipo I; iniziano generalmente dopo i 40 a. Assenza di storia familiare. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• C4 Ridotto</li> <li>• C1q Ridotto</li> <li>• C1-INH Ridotto o Normale</li> <li>• Anticorpi anti C1-INH Assenti.</li> </ul>  |
| Tipo 2 | Caratterizzato dalla presenza di Autoanticorpi contro il C1-INH, senza correlazione con malattie linfoproliferative.   | Sintomi uguali al Tipo I  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• C4 Ridotto</li> <li>• C1q Ridotto</li> <li>• C1-INH Ridotto o Normale</li> <li>• Anticorpi anti C1-INH Presenti.</li> </ul> |

Presentiamo, infine, una Flow-Chart che prende in considerazione i vari tipi di Angioedema e che, in base anche ai vari reperti di laboratorio, può indirizzare verso la diagnosi eziologica dell'entità patologica.

**Pazienti che si presentano con uno o più dei seguenti sintomi**



\*I principali farmaci implicati sono gli ACE- inibitori, i FANS e i Farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina II. Sebbene questi ultimi causano Angioedema meno frequentemente degli ACE-inibitori, tale possibilità non può essere esclusa a priori.

Legenda: C1-INH=Inibitore della C1 esterasi; C4= Fattore 4 del Complemento; HAE= Angioedema Ereditario.