

## La complessità dell'angioedema ereditario

Laura Villa

Malattia molto complessa e poco nota, l'angioedema ereditario si manifesta principalmente a livello cutaneo, intestinale e laringeo. Se non trattato tempestivamente è potenzialmente fatale

La sua rarità, la scarsa diffusione delle conoscenze mediche e scientifiche, la relativa difficoltà diagnostica rendono l'angioedema ereditario una malattia molto complessa. È infatti esperienza comune un'interpretazione errata, che induce all'esecuzione di indagini invasive e inutili e talvolta perfino a interventi chirurgici inappropriati.

La prevalenza di questa rara patologia è 1:10/50.000 e colpisce indifferentemente i due sessi. Vista la bassa prevalenza attuale, si tratta verosimilmente di una malattia "recente", ma destinata a diffondersi in futuro, considerato che il 50% dei figli dei pazienti ne viene affetto a sua volta. Se a questo si aggiunge che spesso l'angioedema è causato anche da nuove "mutazioni" in figli di genitori sani, rendendo così ancora più problematica la diagnosi, lo scenario in prospettiva è complesso.

La malattia viene trasmessa con carattere autosomico dominante e causata da mutazioni del gene per l'inibitore della C1-esterasi (C1-INH), in grado di indurre un deficit di C1-INH. Tale deficit comporta un incremento di bradichinina, che rappresenta il mediatore finale dell'angioedema ereditario.

### Caratteristiche cliniche

Le manifestazioni della malattia consistono in angioedemi ricorrenti, talvolta preceduti da fugaci rush eritematosi, per lo più con aspetto "a carta geografica". L'orticaria è generalmente assente e gli edemi possono interessare singolarmente o in concomitanza il sottocutaneo, la mucosa gastrointestinale (dolori addominali, vomito, diarrea, che durano 12-48 ore e mimano spesso quadri di addome acuto chirurgico con versamento peritoneale, leucocitosi, incremento di PCR e D-dimero, sporadico coinvolgimento del pancreas) e mucosa la-

ringea. L'ultima eventualità rappresenta l'evenienza più grave, comportando una mortalità del 20% circa se non adeguatamente trattata.

La frequenza degli attacchi è variabile non solo fra soggetti diversi, ma anche nello stesso paziente. Le cause che possono precipitare gli episodi non sono sempre identificabili, anche se stress, microtraumi, infezioni, fase mestruale, procedure diagnostiche e terapeutiche invasive, inclusi gli interventi odontoiatrici, rappresentano fattori predisponenti. L'angioedema tende a svilupparsi in maniera rapidamente progressiva, ma più gradualmente rispetto alle forme anafilattiche.

### Diagnosi

Ci si avvale di criteri clinici e di laboratorio (tabella 1), anche se va segnalata la carenza di test diagnostici standardizzati, che è tra i motivi della mancata o ritardata diagnosi. In caso di sintomatologia addominale, la diagnosi differenziale riguarda tutte le altre possibili cause di coliche addominali, pseudo-addome acuto, addome acuto.

### Terapia

In profilassi si utilizzano derivati del testosterone, agenti antifibrinolitici e acido tranexamico e nei quadri addominali modesti è utile l'impiego di sintomatici. In caso di attacchi severi la terapia si basa sul concentrato della proteina mancante o mal funzionante, C1-INH, estratto e purificato da plasma di donatori sani. La somministrazione deve essere per via endovenosa e può diventare poco tempestiva.

Nel 2009 l'Aifa ha approvato una nuova opzione terapeutica per gli adulti: icatibant, un polipeptide sintetico che agisce rapidamente come antagonista selettivo e competitivo della bradichinina; viene sommini-

strato sottocute, nell'addome. È in corso una sperimentazione per verificare efficacia e sicurezza del farmaco impiegato mediante autosomministrazione da parte dei pazienti. Benché non esista un consenso sulla sua reale efficacia, il plasma fresco congelato rappresenta un'opzione qualora siano coinvolte le vie aeree e non siano disponibili le altre opzioni.

► Il punto di riferimento italiano per questa malattia rara è l'"Associazione volontaria per la lotta, lo studio e la terapia dell'angioedema ereditario" ([www.angioedemaereditario.org](http://www.angioedemaereditario.org)).

#### Tabella 1

#### Criteri diagnostici dell'angioedema ereditario

La diagnosi può essere stabilita in presenza di almeno un criterio clinico e di uno di laboratorio

#### Criteri clinici

1. Angioedema sottocutaneo di lunga durata (>12 ore)
2. Dolori addominali ricorrenti (spesso con vomito e/o diarrea) senza altra causa
3. Edemi ricorrenti laringei, senza cause apparenti
4. Storia familiare conclamata di angioedema da carenza di C1 inibitore

#### Criteri di laboratorio

1. C1-INH antigenico <50%
2. C1-INH funzionale <50% (due volte, dopo l'anno di vita)
3. Mutazione del gene di C1-INH

• Il paziente viene definito "portatore asintomatico" se coesistono il solo criterio clinico 4 (familiarità) e un criterio di laboratorio.

• La localizzazione prevalente dei sintomi può variare fra diversi pazienti e nella stessa persona in diversi periodi della vita.

#### Bibliografia disponibile a pagina seguente

### BIBLIOGRAFIA

- Arcoleo F, Bova M, Cancian M, Cicardi M et al. Angiodema ereditario da carenza di C1 inibitore. Consensus document italiano per la diagnosi e la terapia. *Gior It All Immunol Clin* 2008; 4: 114-22
- Bork K, Staubach P, Eckardt AJ et al. Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 619-27
- Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129-34.
- Cancian M, Vettore G, Realdi G. Hereditary angioedema-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010, in press.
- Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009; 15: 69-78.
- Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs* 2008; 68: 2561-73.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36.