

 MALATTIERARELIGURIA	<p style="text-align: center;"><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Minalè P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.  U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 Versione del 10.04.2020
--	---	--

## ANGIOEDEMA EREDITARIO

Edema sottocutaneo o sottomucoso causato da un aumento transitorio di permeabilità dei vasi sanguigni in assenza di processo flogistico, potenzialmente fatale in caso di interessamento della glottide



**In Emergenza Urgenza  
contattare**



**A disposizione PS Liguri**

### Legenda:

Nel **box verde** indicazioni sulla valutazione del quadro clinico

Nel **box azzurro** indicazioni sul trattamento della patologia o delle sue manifestazioni

Nel **box arancione** indicazioni sul trattamento in emergenza-urgenza

### Inquadramento della malattia

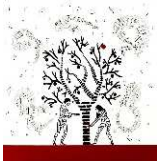
L'**Angioedema Ereditario** (HAE) è una malattia genetica rara che colpisce un numero di persone compreso tra 1:10.000 e 1:50.000.

Nella maggior parte dei casi i sintomi compaiono nei primi due decenni di vita, interessando approssimativamente con la stessa frequenza sia i maschi che le femmine.

L'ereditarietà ha carattere **autosomico dominante**, ed è dovuta a una mutazione del gene che codifica per l'inibitore del C1 (C1-INH) che si trova sul cromosoma 11. In circa un quarto dei pazienti si tratta di mutazioni *de novo*.

Le mutazioni provocano un **difetto dell'inibitore del C1**, che si traduce in un ridotto livello sierico per **diminuita sintesi** o in una **ridotta attività** con conseguente accumulo di **bradichinina**.

Esistono forme di **angioedema con valori normali di C1-INH**, di cui molte di origine sconosciuta e alcune recentemente individuate: in particolare una legata ad una variante genetica del fattore XII



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEDA Emergenza-Urgenza

Minale P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.  
U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova



Versione del 10.04.2020

(HAE-FXII), che si esprime in particolare nel sesso femminile ed è aumentata dagli estrogeni (sia fisiologici che farmacologici); una forma legata a particolari genotipi che coinvolgono l'angiopoietina1 (ANGGPT1-HAE) e il plasminogeno (HAE-PGL).

**NB L'angioedema bradichinino dipendente può essere anche ACQUISITO con deficit di C1 inibitore legato a malattie linfoproliferative (in particolare linfomi B) o autoimmunitarie, o dovuto alla somministrazione di farmaci come:**

- ACE inibitori (può avvenire sia precocemente che dopo anni di assunzione del farmaco)
- Alogliptina (inibitori dipeptidilpeptidasi 4) in associazione con ACEi
- inibitori neprilisina +ACEi
- RTPA trombolisi ictus ischemico

**La sintomatologia** comprende attacchi di edema al volto, alle estremità, al tronco, alle alte vie aeree e ai visceri addominali che insorgono spontaneamente o in conseguenza ad un trauma.

L'edema della cute è il sintomo più frequente, riguarda soprattutto mani, braccia, piedi. In oltre il 70% dei pazienti con edema della cute si presenta edema del volto e in molti casi questo fenomeno può interessare la laringe, con cambiamento della voce (voce profonda, raucedine, afonia), con associata dispnea e rischio di asfissia.

Altre sedi dove l'edema si localizza sono il palato molle, l'ugola e la lingua: in quest'ultimo caso si può verificare frequentemente ostruzione delle alte vie aeree. Molto spesso però l'edema della laringe si presenta isolato. Anche gli episodi di dolore addominale si presentano con frequenza elevata, fino a oltre il 70%. Possono verificarsi episodi di cefalea, anche severa, senza manifestazioni di edema.

**Per la diagnosi di angioedema con deficit di C1-INH devono essere presenti almeno un criterio clinico e uno di laboratorio**

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p style="text-align: center;"><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Minale P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.  U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 <p>Versione del 10.04.2020</p>
--	---	--

### Criteri clinici

1. Angioedema sottocutaneo, non pruriginoso, non eritematoso, autolimitantesi, solitamente ricorrente e di lunga durata (più di 12 ore), senza orticaria, talvolta preceduto da un eritema serpiginoso
2. Dolori addominali ricorrenti (spesso con vomito e/o senza diarrea) senza altra causa organica, a risoluzione spontanea in 12-72 ore
3. Edemi laringei ricorrenti
4. Storia familiare conclamata di angioedema da carenza del C1 inibitore

### Criteri di laboratorio

1. Livelli antigenici di C1 inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate e dopo il primo anno di vita
2. Livelli di attività funzionale di C1 inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate dopo il primo anno di vita
3. Mutazione del gene di C1 inibitore che altera la sintesi e/o la funzionalità della proteina

### **Classificazione delle gravità dell'angioedema:**

- **Lieve:** non interferisce con le attività del paziente;
- **Moderato:** alcune attività sono di difficile esecuzione, ma il paziente provvede autonomamente;
- **Moderato-severo:** alcune attività sono di difficile esecuzione ed il paziente necessita di un supporto terapeutico per modificare la sua condizione, oppure **la localizzazione della manifestazione comporta il rischio di evolvere in edema laringeo (edema periorale o del collo);**
- **Severo:** impossibilità a dedicarsi a qualunque attività, il paziente necessita di supporto terapeutico, **localizzazione oro-faringo-laringea**

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Minala P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.  U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 <p>Versione del 10.04.2020</p>
--	---	--

### Diagnosi differenziale

Va effettuata in particolare con:

**Angioedema Istaminergico** caratterizzato da

- **rapida insorgenza**
- **prurito**
- **orticaria**
- **ipotensione**
- **rischio anafilassi**

mentre i sintomi in comune possono essere

- dolore addominale
- nausea
- vomito
- edema volto, labbra, lingua, palpebre
- edema della glottide

### Terapia

Le finalità del trattamento sono rivolte a:

- evitare comportamenti/terapie che favoriscono l'insorgenza degli attacchi;
- eliminare la mortalità e ridurre le conseguenze degli eventi acuti (terapia dell'attacco acuto);
- ridurre gli effetti invalidanti della malattia che derivano dalla frequente ricorrenza di eventi acuti (profilassi a lungo termine);
- prevenire lo scatenamento di attacchi in condizioni particolari (profilassi a breve termine).

**Terapia sostitutiva** con l'inibitore della C1 esterasi è il trattamento di prima scelta raccomandato a livello nazionale e internazionale per gli attacchi acuti.

I farmaci sostitutivi dell'inibitore umano della C1-esterasi registrati attualmente in Europa e in Italia sono i derivati plasmatici di C1INH **Beriner** e **Cinryze**.

Sono concentrati pastorizzati e liofilizzati della proteina plasmatica umana da somministrare per via endovenosa e trovano la applicazione principale nella terapia e nella profilassi degli attacchi acuti .

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>          Minale P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.          U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 <p>Versione del 10.04.2020</p>
--	---	--

**L'icatibant (Firazyr)** è un decapeptide sintetico antagonista del recettore BKR2, disponibile per la somministrazione sottocutanea. E' indicato per gli attacchi acuti, e può essere indicato nei casi in cui si sospetti una genesi bradichinergica dell'angioedema.

**Profilassi a breve termine** si effettua per prevenire la comparsa di angioedema nei soggetti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre che possono comportare dei traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo come per esempio interventi odontoiatrici o manovre endoscopiche e si basa sull'uso di derivato plasmatico del C1-INH o di androgeni attenuati.

**Terapia a lungo termine** Si basa sull'utilizzo di androgeni attenuati (Danazolo), antifibrinolitici (acido tranexamico) o derivato plasmatici di C1-INH (Cinryze).

### Trattamenti in emergenza-urgenza

I pazienti con attacco acuto di angioedema si rivolgono frequentemente al pronto soccorso, e se i loro sintomi vengono attribuiti a reazioni allergiche o problematiche gastrointestinali può verificarsi un ritardo diagnostico e terapeutico. Può trattarsi di un primo episodio da inquadrare o, invece, di un sintomo ricorrente all'interno di un quadro clinico già definito.

La **familiarità positiva, attacchi ricorrenti di angioedema** in precedenza, **addominalgie ricorrenti**, e la **negatività della risposta a terapia antistaminica e cortisonica** sono i fattori che devono indurre a sospettare un angioedema ereditario bradichinergico.

La **vera emergenza medica è rappresentata dagli attacchi di angioedema a livello della glottide**. Una delle caratteristiche che determinano la gravità di tale situazione è la difficoltà ad intubare il Paziente una volta che si è instaurato l'edema. E' quindi vitale il pronto riconoscimento per evitare la progressione dell'edema con i farmaci mirati o per effettuare le eventuali procedure di intubazione tempestivamente.

Anche gli **attacchi addominali** rappresentano una situazione grave e possono condurre a manovre chirurgiche non necessarie se non tempestivamente diagnosticati.

Per i pazienti con **diagnosi accertata di Angioedema Ereditario** è auspicabile una via preferenziale di accesso al pronto soccorso: al loro arrivo al **triage** i pazienti mostrano il certificato che viene loro

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Minale P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.  U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 <p>Versione del 10.04.2020</p>
--	---	--

rilasciato al momento della diagnosi, nel quale è riportato il farmaco da somministrare in caso di attacco acuto.

All'ingresso del pronto soccorso, sulla base della sintomatologia obiettivabile, è consigliabile assegnare un codice di gravità:

- **“codice rosso”** in caso di sintomi di interessamento delle **alte vie respiratorie o di edema della glottide;**
- **“codice giallo”** in presenza di **edema del volto, del collo** e nei casi di sintomatologia dolorosa **gastro-intestinale;**
- **“codice verde”** per tutte le manifestazioni di edema cutaneo dei distretti periferici.

**La terapia dell'attacco acuto prevede l'utilizzo del sostituto del C1 inibitore Berinert e/o l'inibitore del recettore della bradichinina Firazyr (Icatibant).**

Per quanto riguarda i **pazienti con diagnosi accertata e con cartellino di riconoscimento:**

- **in caso di coinvolgimento del volto e/o della glottide il soggetto va subito sottoposto a terapia salvavita** utilizzando il farmaco che il paziente utilizza di solito (Berinert o Firazyr) e ricoverato in Unità di Terapia Intensiva in caso di interessamento delle vie respiratorie. Se non vi è remissione dei sintomi si può utilizzare l'altro farmaco previsto per la terapia dell'attacco acuto. Il paziente va tenuto in osservazione per almeno un'ora dopo la completa risoluzione della sintomatologia e contattato il centro di riferimento per il follow up.
- in **caso di attacco addominale** deve essere effettuata una diagnosi differenziale per escludere cause organiche di addome acuto mediante esami di laboratorio (emocromo, PCR, funzionalità epatica e renale e coagulazione) ed ecografia addominale, eventuale Tc addome, con e senza contrasto e visita chirurgica. Il paziente va prontamente trattato con il farmaco che utilizza di solito. Se non vi è remissione dei sintomi si utilizza l'altro farmaco a disposizione. Si tiene il paziente in osservazione per almeno un'ora dopo la risoluzione della sintomatologia. In caso di coliche addominali il trattamento con sostituto del C1-INH Berinert e/o l'inibitore del recettore della bradichinina Firazyr (Icatibant) può essere un criterio ex juvantibus per distinguere un attacco acuto addominale da un'emergenza chirurgica.



MALATTIERARELIGURIA

**MALATTIE RARE E RARISSIME****SCHEMA Emergenza-Urgenza**Minale P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup><sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup>Direttore f.f.

U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova



Versione del 10.04.2020

Se il **paziente che si presenta al pronto soccorso non ha ancora una diagnosi certa di angioedema ereditario**, dopo esame obiettivo e un'attenta anamnesi che comprenda l'indagine sui farmaci assunti e altri possibili fattori scatenanti tra cui alimenti e punture di insetti, viene inizialmente trattato con una terapia a base di corticosteroidi, antistaminici ed adrenalina e in caso di mancata efficacia viene trattato con Firazir( Icatibant) o sostituto del C1-INH. Alla dimissione viene inviato al centro di riferimento per lo studio del caso.

FARMACO	NOME COMMERCIALE	MECCANISMO D'AZIONE	INDICAZIONI	DOSE D'UTILIZZO ATTACCO ACUTO	EFFETTI COLLATERALI
C1-inibitore derivato plasmatico	<b>Berinert (CSL Behring)</b>	Sostituisce C1 inibitore	<b>Trattamento acuto; Profilassi</b>	-Adulti -donne in gravidanza e allattamento -popolazione pediatrica: 20 UI/kg EV infusione lenta	Anafilassi (rare); Trombosi (rare) Teorico rischio infettivo
	<b>Cinryze (Takeda)</b>			<b>Adulti e adolescenti:</b> 1000 UI EV ripetibili dopo 60 minuti <b>Bambini 2-11 anni, &gt;25 kg:</b> 1000 UI EV ripetibili dopo 60 minuti <b>Bambini 2-11 anni, 10-25 kg:</b> 500 UI EV ripetibili dopo 60 minuti	

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Minala P.<sup>1</sup>, Bignardi D.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>ex Direttore <sup>2</sup> Direttore f.f.  U.O. Allergologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova</p>	 <p>Versione del 10.04.2020</p>
--	--	--

<p><b>Antagonista recettore della bradichinina Icatibant</b></p>	<p><b>Firazyr (Takeda)</b></p>	<p>Antagonista degli effetti della bradichinina</p>	<p>Trattamento acuto (off label per angioedema da ACE inibitore)</p>	<p><b>Adulti</b> 30 mg SC, ripetibile dopo 6 ore (max 3 dosi/24 ore)  <b>≥2-17 anni:</b> dose in base al peso</p>	<p>Edema, dolore, prurito in sede di iniezione (comune); rischio di peggioramento di cardiopatia ischemica</p>
<p><b><u>In caso di carenza dei farmaci può essere utilizzato in situazione di emergenza plasma fresco</u></b></p>					

## Bibliografia

- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. Int J Emerg Med. 2017 Dec
- Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How not to be misled by disorders mimicking angioedema: a review of pseudoangioedema. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169(3):163– 170.
- Busse PL, Christiansens SC Hereditary angioedema N Engl J Med 382;12 2020
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema The 2017 revision and update. Allergy. 2018 Aug;73(8):1575– 1596.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014 May;69(5):602–616.
- Arcoletto F, Bova M, Cancian M, et al. [Italian Consensus Document for the diagnosis and the therapy of hereditary angioedema] Angioedema ereditario da carenza di C1 inibitore. Consensus document italiano per la diagnosi e terapia. It J Allergy Clin Immunol. 2008, 18, issue 4
- Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Dec;6
- Zuraw B, Cicardi M et al Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(4):821-827
- Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation d acquired angioedema. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170
- Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. J Emerg Med. 2016 Apr;50(4):567-80.e1.
- Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. J Invest Allergol clin Immunol 2016; 26(4):212-221