

Rubrica iconografica

S., 11 anni, viene a visita specialistica allergologica per aver presentato in due successive occasioni importante angioedema al volto, occhi e labbra, non associato a orticaria. La prima volta, sei mesi prima, si è svegliato al mattino con imponente edema palpebrale (Figura 1). All'ospedale è stato trattato con cortisone e antistaminici per via orale, ma l'edema si è esteso a tutto il volto (Figura 2) ed è poi lentamente regredito in due-tre giorni. Non segnalate correlazioni significative con l'assunzione di qualche particolare alimento, ma ricordato un trauma (pallonnata) ricevuto al volto il giorno prima. Oltre a questi due episodi di edema al volto S. in precedenza ricorda di aver presentato edema importante perineale e scrotale, anche allora senza orticaria o prurito e a lenta risoluzione in qualche giorno.

Gli accertamenti eseguiti nell'ospedale dove è stato visitato le prime volte non hanno rilevato alcuna sensibilità aller-



Figura 1



Figura 2

UN ANGIOEDEMA RICORRENTE

GIOVANNA VENTURA¹, ROSANNA MENEGHETTI², MARIA PAOLA PILIA²,
GIORGIO LONGO¹

¹UO di Allergologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Dipartimento di Pediatria, Clinica Maciotta, Cagliari

gica ai test cutanei, né al RAST verso una batteria allargata di alimenti. S. è risultato positivo di grado medio/basso soltanto all'acaro della polvere, certamente non correlabile al problema.

Per la mancanza di un'orticaria consensuale, l'assenza di prurito, lo svilupparsi dell'edema in tempi lunghi (almeno 3-4 ore) e l'associazione con un precedente trauma, ipotizziamo si tratti di un angioedema ereditario (malgrado l'assenza di familiarità per questo problema) e chiediamo il dosaggio dell'inibitore della C1-esterasi e della frazione C4 del complemento, che ci permettono di confermare la diagnosi: C1q-esterasi-inibitore, 10 mg/dl (v.n. 15-35); C4, 5 mg/dl (v.n. 10-40).

Con il senno di poi vengono così valorizzati altri importanti elementi della storia di S. che di fatto era iniziata già 4 anni prima, all'età di sei anni, con successivi episodi importanti di mal di pancia, associati a vomito, e che almeno in tre occasioni lo hanno portato al ricovero. Di questi mai era stata chiarita l'origine, mentre di fatto le cri-

si addominali acute sono parte integrante della storia clinica del soggetto affetto da angioedema ereditario. In questi episodi il vomito si caratterizza per essere incoercibile (ogni 15-20 minuti al massimo) e si protrae per molte ore (anche 10 di seguito). Di norma inizia dopo mezz'ora, un'ora al massimo, dall'inizio del dolore addominale. In nessuna occasione le coliche si sono presentate contemporaneamente all'angioedema, e questo ha probabilmente impedito una diagnosi precoce. Per il vomito e il dolore addominale a nulla sono risultati utili i farmaci di volta in volta somministrati al Pronto Soccorso. La maggior parte delle volte S. presentava soltanto il vomito, ma altre volte vomito e diarrea (scariche ogni 30 minuti) e in qualche occasione anche soltanto le scariche.

Queste differenze cliniche non si traducono in differenti modalità di presentazione del dolore addominale (se- de o intensità), né diversità nella durata dello stesso. "Quando ha questi episodi, S. è fortemente abbattuto, prostrato, non riesce a sollevare nemmeno un braccio", ricorda la mamma, "appare bianco in volto e con le occhiaie nere".

Fatta la diagnosi, abbiamo indirizzato il bambino a un Centro di Riferimento per questa malattia. Le indagini successive hanno riscontrato nel padre un difetto parziale: inibitore della C1-esterasi e C4 ai limiti bassi della norma. Per entrambi è stata avviata una indagine genetica.

Inizialmente viene consigliato un trattamento con acido tranexamico (*Tranex*), prima soltanto in occasione della comparsa dei sintomi (2 cp da 500 mg ogni 4 ore), successivamente come trattamento di base (1 g 2 volte/die), ma senza nessun risultato, né sull'intensità, né sulla frequenza degli episodi acuti. Subito utile invece la sommini-



Figura 3

Rubrica iconografica

strazione in fase acuta di Berinert (concentrato plasmatico umano del C1 inibitore) che blocca immediatamente sia l'evoluzione ingravescente dell'edema, sia l'evoluzione delle crisi addominali. In 6 mesi circa S. ha dovuto ricorrere a questo farmaco 5 volte, l'ultima

in corso di influenza. Alcune volte i genitori hanno notato che le crisi di angioedema o addominali sono precedute, qualche ora prima, da un'eruzione cutanea eritemato-brunstra, non rilevata e non pruriginosa, a lesioni fisse, tipo livedo reticularis (Figura 3). Il più

delle volte S. le ha avute localizzate all'interno cosce, ma una volta al petto e addome. L'eruzione si mantiene poi evidente per qualche giorno. Ora sappiamo che anche questa curiosa manifestazione di "preavviso" fa parte della sintomatologia della malattia.

ANGIOEDEMA EREDITARIO

L'angioedema ereditario (HAE) è una condizione rara (prevalenza approssimativa 1:50.000), che si trasmette con carattere autosomico dominante (50% di probabilità di trasmetterla ai figli), ma nuove mutazioni sono presenti nel 25% dei casi. È causata dal difetto del gene che codifica per il C1-inibitore (C1-INH), localizzato sul cromosoma 11. Il C1 inibitore è l'enzima responsabile della dissociazione del C1 attivato. Il C1 è il primo fattore della via classica del complemento: attivato da immunocomplessi porta alla produzione di peptidi vasoattivi, chemiotattici e pro-anafilattici (C2b, C3a, C5a). Il C1-inibitore non inibisce solamente la via classica del complemento, ma anche altre vie metaboliche del sistema delle chinine-bradichinine, della plasmina e della coagulazione. L'effetto dei mediatori finali,

come la bradichinina, si esercita a livello delle venule postcapillari, dove essi determinano la contrazione delle cellule mioendoteliali causando un aumento della permeabilità vasale e quindi l'angioedema non pruriginoso (Figura 4)¹. Esistono due varianti fenotipiche della malattia, il tipo 1 con bassi livelli plasmatici di C1-INH, copre l'85% dei casi; il tipo 2 è dovuto alla difettosa attività dell'enzima, ma con livelli antigenici normali o aumentati. Infine, più raro, esiste il deficit di C1-INH acquisito ritrovabile perlopiù nell'adulto e secondario a malattie linfoproliferative o alla presenza di autoanticorpi anti-C1-inibitore². Lo stesso fenotipo, ma senza deficit di C1-inibitore, può essere associato all'utilizzo di farmaci che inibiscono il metabolismo delle bradichinine, come ad esempio gli ACE inibitori³.

La clinica. L'HAE si manifesta clinicamente con crisi/attacchi ricorrenti di angioedema che possono coinvolgere il tessuto sottocutaneo o sottomucoso di qualsiasi parte del corpo: le estremità, il tronco, il viso, ma anche il collo e le vie respiratorie o i visceri addominali. Gli episodi possono insorgere già nel primo e secondo anno di vita, ma sono usualmente lievi e spesso misconosciuti fino all'età pre-adolescenziale, quando raggiungono la completa espressività clinica. Quando interessa il tessuto sottocutaneo, l'angioedema si sviluppa lentamente ma provoca delle deformità (anche mostruose al volto) che durano in genere alcuni giorni e possono essere lievemente dolenti, ma non pruriginose e non si associano mai a orticaria. L'edema infine non si giova dei farmaci antiallergici tradizionali (antistaminici e cortisone). Se il processo edematoso interessa il tessuto sottomucoso del tratto gastrointestinale, questo produce crisi di dolore addominale molto intenso spesso accompagnato da vomito incoercibile della durata di 1-2 giorni; crisi che a volte vengono scambiate per addome acuto chirurgico (ci può essere modesto versamento peritoneale e leucocitosi), ma che non si accompagna mai a febbre, o resistenza addominale. L'interessamento laringeo, o delle mucose delle vie aeree superiori, può provocare difficoltà di respirazione ed è responsabile degli episodi a rischio di vita: 20% se non adeguatamente riconosciuto e trattato farmacologicamente e/o con intubazione/tracheotomia. A volte le crisi sono precedute qualche ora prima da un'eruzione cutanea a carta geografica come quella descritta da S., e da non confondere con un'orticaria (riportato in letteratura in circa il 25% dei soggetti)¹.

Gli episodi di angioedema possono variare di frequenza tra diversi pazienti e nello stesso paziente in diversi

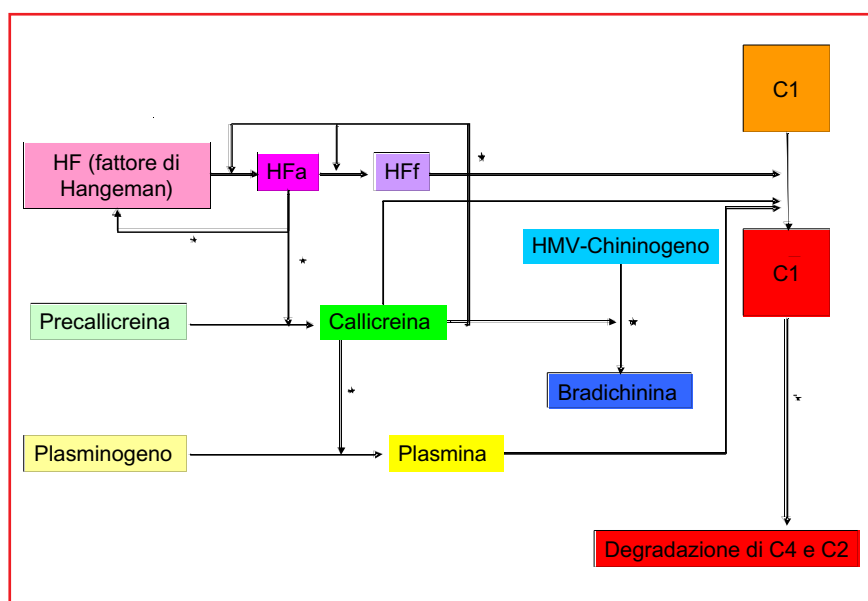


Figura 4. Schema semplificato delle vie metaboliche interessate dall'azione del C1-inibitore (con l'asterisco i siti d'azione dell'enzima).

periodi della vita. Possono insorgere spontaneamente oppure caratteristicamente innescati da traumi fisici, procedure diagnostiche (ad esempio gastroscopia) e terapeutiche invasive (cure odontoiatriche, interventi di chirurgia), o fattori biochimici quali la somministrazione di estrogeni, la fase mestruale o anche le infezioni¹.

Diagnosi. Il sospetto diagnostico viene posto in base alla clinica, soprattutto se c'è la presenza di casi simili nella stessa famiglia; la conferma sarà data dal laboratorio: sono sempre presenti bassi livelli di C4, che risulta inferiore al 50% dei valori normali perché clivato dal C1 non inibito; i livelli di C2, invece, risultano diminuiti solo a seguito di una crisi di angioedema, quando anche il C4 diminuisce ulteriormente fino a livelli sostanzialmente non dosabili. La clinica molto caratteristica e i bassi livelli del C4 sono già sufficienti per la diagnosi. Il dosaggio del C1-inibitore è diagnostico per l'HEA tipo 1, mentre nel tipo 2 (15-20% dei casi) va testata l'inefficienza funzionale dell'enzima (esame effettuabile nei pochi Centri di Riferimento per questa malattia). Nei pazienti senza storia familiare di angioedema (circa il 50% dei pazienti) è indicata l'analisi genetica⁴.

Terapia. Il trattamento delle crisi acute viene correntemente effettuato con C1 inibitore umano concentrato (*Beriner*) 500-1000 U, per via endovenosa, in 10-15 minuti (nei bambini 500 U se <50 kg)⁵. L'infusione di questa proteina ha un effetto rapido nell'interrompere la progressione dei sintomi. La dose è ripetibile se non vi è regressione o almeno arresto dei sintomi entro 30-60 minuti. La tempistica è la chiave del successo per questa terapia e la necessità di ripetere la dose solitamente è legata al troppo tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio del trattamento⁶. Laddove non sia disponibile il C1-inibitore umano, si usa plasma fresco congelato⁵. In situazioni di crisi edematose lievi e in sedi a basso rischio (estremità) può essere sufficiente l'acido tranexamico (1 g per via orale ogni 4 ore fino a risoluzione, ma non oltre le 24 ore; 10-20 mg/kg, massimo 1 g nei bambini)⁵.

Quando la frequenza degli episodi incide pesantemente sulla qualità di vita del paziente (ad esempio più di un episodio al mese) va valutata l'opportunità di un trattamento preventivo di base a lungo termine con gli androgeni derivati che incrementano la produzione epatica di C1-inibitore (danazolo); il loro utilizzo va peraltro sempre attentamente ponderato, considerando gli effetti secondari non trascurabili di questi farmaci che oltre tutto sono controindicati nei bambini (*Danatrol*, 400-600 mg/die per un mese e poi a scendere alla dose minima efficace). Molto meno efficace, ma più tollerato, l'acido tranexamico con azione anti-fibrinolitica (*Tranex*, dose adulti 1 g due o tre volte al giorno).

Infine va segnalata la profilassi a breve termine con il C1-inibitore umano: singola infusione ev ai dosaggi terapeutici da effettuare sempre prima di interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive all'orofaringe, testa e collo⁵.

In tutti i casi va comunque raccomandato di evitare i fattori precipitanti. A questo proposito va ricordato che, malgrado il trauma fisico rappresenti un oggettivo fattore di rischio, non viene di norma proscritta l'attività sportiva ma sono sconsigliati gli sport che prevedono frequenti contusioni dirette come per esempio il karatè⁵.

Attualmente sono in fase di sperimentazione più o meno avanzata altre alternative terapeutiche: DX-88, una piccola proteina ricombinante, è un inibitore enzimatico dell'attività proteolitica della callicreina; icatibant è un peptide sintetico che antagonizza a livello recettoriale la bradichinina B2, già dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento di altre patologie legate alle bradichinine. Inoltre, è stato sviluppato il C1-inibitore umano ricombinante, fatto produrre da topi transgenici che lo secernono nel latte: sicuro ed efficace in studi di fase 1 e studi open label, è ora in corso un trial clinico versus placebo, randomizzato in doppio cieco^{7,8}.

Se i risultati definitivi ricalcheranno quelli intermedi attualmente disponibili, sono prevedibili cambiamenti importanti nel trattamento dell'angioedema ereditario. L'utilizzo di farmaci

somministrabili per via sottocutanea, infatti, può rendere più maneggevole la terapia, riducendo i disagi (accessi all'Ospedale) e, aspetto non indifferente, i tempi di intervento.

Aspetti amministrativi e per chi vuol saperne di più. L'HAE è una malattia rara con diritto di esenzione per le indagini diagnostiche e le terapie attinenti. Il C1-inibitore (*Beriner*), che ogni paziente dovrebbe avere a disposizione, viene erogato gratuitamente su prescrizione di un Centro di Riferimento per questa malattia.

Sul sito dell'Associazione onlus (www.angioedemaereditario.org) sono disponibili l'elenco dei Centri di Riferimento sul territorio nazionale, numeri telefonici e molte altre informazioni utili.

Ringraziamo i genitori per aver consentito alla pubblicazione delle immagini.

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgio Longo
e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;141:189-90.
2. Longhurst H J, Carr S, and Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;147:11-7.
3. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with Enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
4. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2006;81:958-72.
5. Farkas H, Varga L, Széplaki G, et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120:e713-e722.
6. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, et al. Hereditary Angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941-7.
7. Bas M, Adams V, Suvorava T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-56.
8. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Deliliers DL. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Molecular Immunology* 2007;44:3858-61.