

Angioedema ereditario

Sintesi della condotta assistenziale in emergenza malattie rare

Malattia genetica rara dovuta a mutazioni del gene che codifica per l'inibitore del C1 (C1-INH), proteina che regola negativamente il sistema del complemento. La malattia è caratterizzata da attacchi acuti di edema, in assenza di orticaria, che interessano la cute e le mucose del tratto respiratorio e intestinale. L'edema del distretto colpito aumenta progressivamente fino a raggiungere l'estensione massima in 12-36 ore e regredisce completamente in un tempo che varia tra 2 e 4 giorni. Più spesso viene interessato un singolo distretto ma non è infrequente una localizzazione multipla o un andamento migrante.

Le manifestazioni cliniche sono:

- **Angioedema del tessuto sottocutaneo** (mani, braccia, piedi, volto). Gli attacchi cutanei non sono associati a un significativo rischio di complicanze o morte sebbene possano essere invalidanti
- **Angioedema del tessuto sottomucoso della laringe**. È l'attacco acuto meno frequente ma quello potenzialmente fatale, potendo causare l'ostruzione delle vie aeree. I pazienti presentano cambiamento della voce, dispnea e senso di soffocamento

- **Angioedema del tessuto sottomucoso di palato molle, ugola e lingua** fino all'ostruzione delle vie aeree superiori
- **Angioedema del tessuto sottomucoso del tratto gastro-enterico**. Si manifesta con dolori addominali ricorrenti, spesso con vomito con o senza diarrea. Gli attacchi possono essere moderati o severi ma solitamente tendono a risolversi spontaneamente senza complicanze, per cui è molto importante riconoscerli per evitare inutili interventi chirurgici
- **Cefalea, disturbi della vista** (visione sfocata, diplopia, ristrettezza del campo visivo).

Trigger dell'attacco acuto:

- Scarsa *compliance* del paziente nell'assunzione della terapia profilattica
- Uso di farmaci interferenti (estrogeni, ACE inibitori)
- Infezioni
- Traumi, inclusi interventi chirurgici (es. procedure odontoiatriche)
- Sforzi fisici
- Stress psicologico (anche emozioni positive)
- Mestruazioni
- Gravidanza

Terapie dell'attacco acuto

C1-inibitore purificato

- Berinert (flaconcini da 500 U e 1500 U): concentrato pastorizzato e liofilizzato della proteina plasmatica umana da somministrare per via endovenosa. Dose da somministrare: 20 UI/kg di peso corporeo

- Cinryze (flaconcini da 500 U): concentrato di derivazione plasmatica di C1-inibitore. Somministrate 1000 U di Cinryze al primo segno di insorgenza di un attacco di angioedema. Una seconda dose di 1000 U può essere somministrata se il paziente non risponde adeguatamente dopo 60 minuti. Per i pazienti che manifestano attacchi laringei, o se l'inizio del trattamento è ritardato, la seconda dose può essere somministrata prima che siano trascorsi 60 minuti.

Icatibant

- Firazyr (flaconcini da 30 mg): decapeptide sintetico simile alla bradikinina, inibitore del recettore beta 2 della bradichinina. Può essere somministrato per via sottocutanea.

La dose raccomandata per gli adulti è una singola iniezione sottocutanea di 30 mg. Nella maggior parte dei casi una singola iniezione è sufficiente a trattare un attacco. In caso di sollievo non sufficiente o di una recidiva della sintomatologia, dopo 6 ore è possibile somministrare una seconda dose di Firazyr.

Se non attenua i sintomi in modo sufficiente o se si osserva ancora una recidiva, dopo altre 6 ore è possibile somministrare una terza dose di farmaco. In un periodo di 24 ore non devono essere somministrate più di 3 dosi di Firazyr.

Analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana

- Ruconest (flaconcini da 2100 U): somministrate al dosaggio di 50 U/kg di peso corporeo fino a 84 Kg. Se il peso corporeo è superiore a 84 Kg la dose da somministrare è 4200 U.

La dose massima consentita nelle 24 ore è di 4200 U (2 flaconcini).

Profilassi a breve termine

Evitate episodi di angioedema nei soggetti da sottoporre a interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo.

- Trattamento con C1-inibitore (1000-1500 U somministrate 1 ora prima dell'evento trigger)

- Plasma fresco: somministrate 2 U da 1 a 12 ore prima dell'intervento

- Androgeni 17 α -alchilati (Danazolo 200 mg, 3 volte al giorno per os per 5-10 giorni prima dell'evento)

Profilassi a lungo termine

Per i pazienti con attacchi frequenti e/o gravi, è consigliata una profilassi a lungo termine che si può effettuare con uno dei seguenti farmaci:

- Danazolo (nei pazienti che non presentino controindicazioni al loro uso) iniziate con 200 mg 1 cp x 3 al giorno e quindi effettuate una riduzione progressiva, dopo la stabilizzazione clinica e generalmente dopo 4 settimane, fino a un dosaggio minimo efficace di mantenimento di 50-200 mg al giorno a seconda della risposta clinica
- C1 inibitore umano derivato dal plasma (Cinryze): somministrate 1000 UI ev ogni 3-4 giorni a seconda della risposta clinica
- Lanadelumab (Takhzyro): anticorpo monoclonale umanizzato anti-callicreina attivata. Somministrate 300 mg sc una volta ogni 14 giorni. Ottenuta la stabilizzazione clinica si può passare a una somministrazione ogni 28 giorni.

Manovre da non effettuare

In caso di addome acuto e/o sintomatologia gastrointestinale evitate l'approccio chirurgico. Evitate di somministrare farmaci non efficaci quali glucocorticoidi e antistaminici (se il paziente ha una diagnosi certa di angioedema ereditario).

Interazioni con i farmaci

Evitate farmaci che possono scatenare l'attacco acuto: estrogeni; ACE inibitori.

Comorbilità possibili

Non sono indicate altre comorbilità.

Condotta assistenziale

Malattia genetica rara dovuta a mutazioni del gene che codifica per l'inibitore del C1 (C1-INH), proteina che regola negativamente il sistema del complemento. Attacchi acuti di edema in assenza di orticaria che interessano la cute e le mucose del tratto respiratorio e intestinale. L'edema raggiungere l'estensione massima in 12-36 ore e regredisce in un tempo tra 2 e 4 giorni. Possibile localizzazione multipla o migrante.

Le manifestazioni cliniche sono:

- Angioedema del tessuto sottocutaneo
- Angioedema del tessuto sottomucoso della laringe. È il meno frequente ma potenzialmente fatale potendo causare l'ostruzione delle vie aeree.
- I pazienti presentano cambiamento della voce, dispnea e senso di soffocamento.
- Angioedema del tessuto sottomucoso di palato molle, ugola e lingua fino all'ostruzione delle vie aeree superiori.
- Angioedema del tessuto sottomucoso del tratto gastro-enterico. Si manifesta con dolori addominali ricorrenti, spesso con vomito con o senza diarrea, cefalea, disturbi della vista.

Trigger dell'attacco acuto:

Scarsa compliance del paziente nell'assunzione della terapia profilattica, uso di farmaci interferenti (estrogeni, ACE inibitori), infezioni, traumi inclusi interventi chirurgici, sforzi fisici, stress psicologico (anche emozioni positive), mestruazioni, gravidanza.

Terapie dell'attacco acuto

C1-inibitore purificato

- Berinert: Dose da somministrare 20 UI/kg di peso corporeo
- Cinryze: Somministrare 1000 U di Cinryze al primo segno di insorgenza

Icatibant

- Firazyr: singola iniezione sottocutanea di 30 mg
- Ruconest somministrate al dosaggio di 50 U/Kg di peso corporeo fino ad 84 Kg. Dose massima consentita nelle 24 ore 4200 U

Profilassi a breve termine

Evitate episodi di angioedema prima di interventi chirurgici o manovre mediche e odontoiatriche

- Trattamento con C1-inibitore (1000-1500 U somministrate 1 ora prima dell'evento *trigger*)
- Plasma fresco: somministrare 2 U da 1 a 12 ore prima dell'intervento
- Androgeni 17 α -alchilati (Danazolo 200 mg, 3 volte al giorno per os per 5-10 giorni prima dell'evento)

Profilassi a lungo termine

Per i pazienti con attacchi frequenti e/o gravi, è consigliata una profilassi a lungo termine che si può effettuare con uno dei seguenti farmaci:

- Danazolo (nei pazienti che non presentino controindicazioni al loro uso) iniziate con 200 mg 1 cp x 3 al giorno e quindi effettuate una riduzione progressiva, dopo la stabilizzazione clinica e generalmente dopo 4 settimane, fino a un dosaggio minimo efficace di mantenimento di 50-200 mg al giorno a seconda della risposta clinica
 - C1 inibitore umano derivato dal plasma (Cinryze): somministrate 1.000 UI ev ogni 3-4 giorni a seconda della risposta clinica
 - Lanadelumab (Takhzyro): anticorpo monoclonale umanizzato anti-callicreina attivata. Somministrate 300 mg sc una volta ogni 14 giorni.
- Ottenuta la stabilizzazione clinica si può passare a una somministrazione ogni 28 giorni.

Manovre da non effettuare

In caso di addome acuto e/o sintomatologia gastrointestinale evitare l'approccio chirurgico. Evitate di somministrare farmaci non efficaci quali glucocorticoidi ed antistaminici (se il paziente ha una diagnosi certa di angioedema ereditario).

Interazioni con farmaci

Evitate farmaci che possono scatenare l'attacco acuto: estrogeni; ACE inibitori.

Comorbilità possibili

Non sono indicate altre comorbilità.