

## 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 bradikina, 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  $\alpha$ -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 $\alpha$ -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.