- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

Angioedema e ruolo delle bradichinine: nuovi trattamenti e coinvolgimento nei pazienti con scompenso cardiaco

Marta Mansi, Maddalena Alessandra Wu, Andrea Zanichelli, Marco Cicardi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Ospedale Luigi Sacco, Milano

The definition of angioedema is an edema of subcutaneous and submucosal tissues due to increased vascular permeability and fluid extravasation. It can affect different areas, including extremities, genitals, upper airways and intestinal mucosa. The symptoms are disabling and this condition can be fatal if it involves the larynx. We can distinguish different forms of angioedema (hereditary and acquired) with different pathogenetic mechanisms, therefore responding to different treatments. Bradykinin-mediated angioedema (such as hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency) does not respond to the standard therapy used for histamine-mediated angioedema. These forms should be immediately recognized and specific treatment should be used. In addition, when a patient manifests hypotension not responding to fluid replacement and associated with diffuse edema, hypoalbuminemia and hemoconcentration, we should consider the diagnosis of idiopathic systemic capillary leak syndrome, a very rare but fatal condition.

Key words. Angioedema; Bradykinin; C1-inhibitor; Idiopathic systemic capillary leak syndrome.

G Ital Cardiol 2016;17(12):966-972

INTRODUZIONE

Con il termine angioedema si identifica un edema del sottocute e delle mucose che deriva da uno stravaso di liquidi nell'interstizio per incremento della permeabilità vascolare. Gli angioedemi possono essere dovuti a una causa allergica oppure non riconoscere una causa specifica e presentarsi insieme all'orticaria in quella che viene definita sindrome orticaria-angioedema: in questi casi il mediatore dei sintomi è l'istamina rilasciata dai mastociti[1]. Gli angioedemi senza orticaria rappresentano un'entità nosologica indipendente; la prima classificazione di queste forme di angioedema è stata pubblicata recentemente[2]. Possiamo distinguere forme di angioedema ereditario o acquisito. Appartengono al primo gruppo l'angioedema da carenza ereditaria di C1-inibitore (C1-INH-HAE), dovuto a una mutazione nel gene deputato alla sintesi di C1-inibitore (C1-INH), e le forme ereditarie con C1-INH normale. All'interno di quest'ultimo gruppo una parte di pazienti presenta una mutazione nel gene codificante per il fattore XII (FXII-HAE); negli altri invece non è stata ancora individuata una causa o un marcatore (U-HAE). Tra le forme di angioedema acquisito abbiamo l'angioedema da deficit acquisito di C1-inibitore (C1-INH-AAE), le forme correlate all'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ACEI-AAE) e forme a causa sconosciuta (idiopatici). All'interno di quest'ultimo gruppo dobbiamo differenziare forme che rispondono alla terapia antistaminica data in profilassi (angioedema idiopatico istaminergico, IH-AAE) e quelle non responsive (InH-AAE) (Figura 1)[2]. Per queste ultime forme, e per quelle ereditarie con C1-INH normale, si ipotizza come mediatore la bradichinina, il cui ruolo è invece ampiamente provato nel deficit di C1-INH e nelle forme da ACE-inibitore.

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 27.10.2015; nuova stesura 15.01.2016; accettato 03.02.2016.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr.ssa Marta Mansi Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Ospedale Luigi Sacco, Via G.B. Grassi 74, 20157 Milano
e-mail: mansimarta@gmail.com

ANGIOEDEMA, SISTEMA DI CONTATTO E BRADICHININA

La bradichinina è un nonapeptide vasoattivo, che deriva dal clivaggio del chininogeno ad alto peso molecolare per azione della callicreina plasmatica in seguito all'attivazione del sistema di contatto che include fattore XII, precallicreina e chininogeno ad alto peso molecolare[3-5]. L'interazione tra questi diversi fattori avviene sulla superficie delle cellule endoteliali dei capillari, dove si genera la bradichinina, che ha un'emivita <30 s e che viene degradata per intervento di diverse chininasi (ACE, aminopeptidasi P, carbossipeptidasi N) (Figura 2).

La bradichinina esercita la sua azione attraverso il legame con il recettore B2, espresso in modo costitutivo sulle cellule endoteliali e della muscolatura liscia vascolare. Il sistema di contatto è controllato da molecole che regolano la cascata enzimatica. Principale regolatore di questo sistema è l'inibitore della C1-esterasi, enzima di 105 kDa appartenente alla superfamiglia degli inibitori delle serina-proteasi (serpine) che, oltre ad essere l'inibitore della cascata del complemento (C1r, C1s, MASP1 e MASP2), è il principale inibitore del fattore XII e della precallicreina plasmatica del sistema di contatto ed ha un'azione inibitoria anche su fattore XI, trombina, plasmina e attivatore tissutale del plasminogeno del sistema coagulazione-fibrinolisi[6-8].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

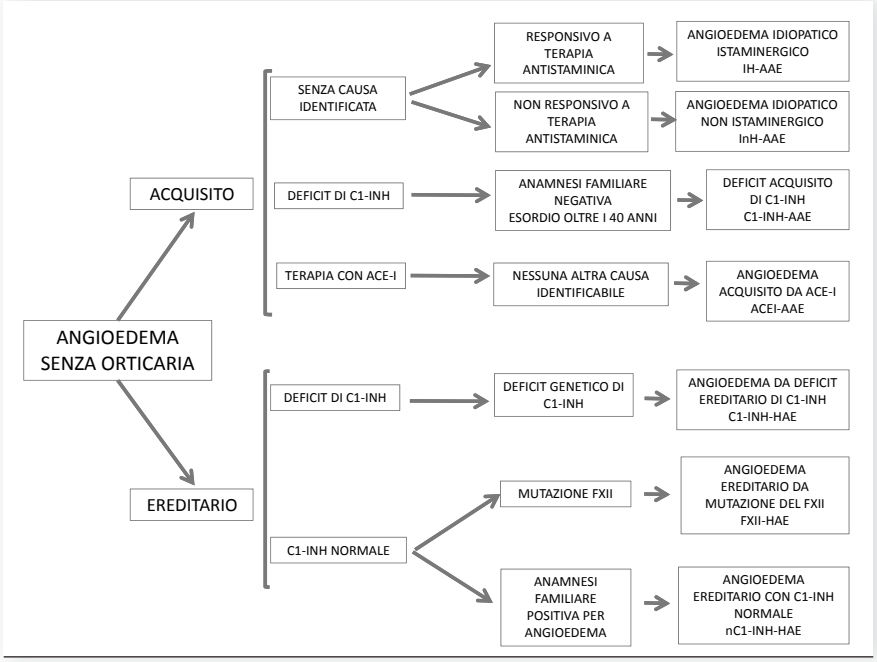

Figura 1. Classificazione delle forme di angioedema senza orticaria.
ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; C1-INH, C1-inibitore; FXII, fattore XII.
Adattata da Cicardi et al.[2].

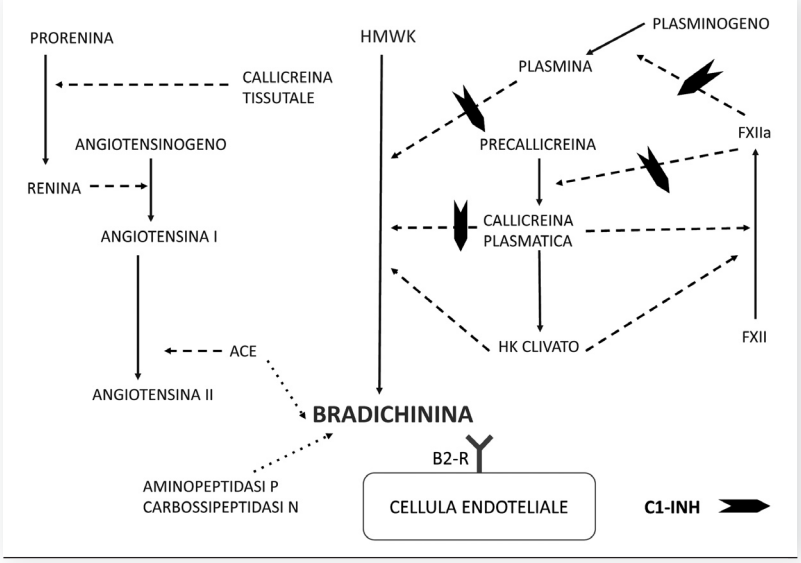

Figura 2. Rappresentazione schematica dei principali passaggi che portano alla formazione di bradichinina e delle correlazioni tra sistema di contatto, cascata della coagulazione-fibrinolisi e sistema renina-angiotensina. La bradichinina viene prodotta dal clivaggio del chininogeno ad alto peso molecolare per azione della callicreina in seguito ad attivazione del sistema di contatto (fattore XII, precallicreina, callicreina). Questo processo viene amplificato dalla plasmina. Il C1-inibitore è l'inibitore principale di questi sistemi.
C1-INH, C1-inibitore; FXII, fattore XII; FXIIa, fattore XII attivato; HK, HMWK, chininogeno ad alto peso molecolare.
Freccia tratteggiata, attivatori; freccia punteggiata, inibitori.

Angioedemi ereditari

Angioedema da carenza ereditaria di C1-inibitore

Tra gli angioedemi ereditari la forma più nota è il C1-INH-HAE, una malattia rara con una prevalenza minima documentata in Italia di 1:65.000[9]. È una patologia genetica a carattere autosomico dominante dovuta a una mutazione su uno dei due alleli del gene *serping1* sul cromosoma 11, codificante la proteina plasmatica C1-INH. Circa il 25% dei casi non presenta fa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

miliarità ed è portatore di una mutazione *de novo*. La mutazione provoca di solito un deficit quantitativo di proteina circolante (HAE tipo I, 85% dei casi) oppure porta a una ridotta attività funzionale della proteina, con livelli di C1-INH normali o aumentati (HAE tipo II; 25% dei casi)[10]. La conseguenza della carenza o della disfunzione del C1-INH è un'alterata regolazione del sistema di contatto con rilascio di bradichinina.

Le manifestazioni cliniche di C1-INH-HAE sono caratterizzate da angioedemi ricorrenti, che possono essere localizzati a distretti cutanei (volto, arti, mani, piedi e genitali) o mucosi, come la cavità orale, le alte vie respiratorie, con un alto rischio di asfissia, e la mucosa intestinale dove provocano uno stato subocclusivo con intenso dolore, nausea, vomito e diarrea. Gli episodi durano 2-5 giorni e hanno caratteristiche di frequenza e localizzazione variabili tra i pazienti. Possono agire da fattore scatenante lo stress, le infezioni, i traumi anche lievi, le procedure mediche traumatizzanti e tra i farmaci gli ACE-inibitori e gli estrogeni[11,12].

Frequenza e localizzazione degli attacchi variano da paziente a paziente e possono anche variare, nel tempo, per lo stesso paziente. L'impatto della patologia sulla vita quotidiana può essere altamente invalidante quando gli attacchi sono frequenti. Inoltre, la diagnosi di questa malattia subisce spesso un ritardo di diversi anni, fattore che ha un impatto rilevante sulla morbilità e mortalità della patologia.

Per porre diagnosi di C1-INH-HAE sono necessari un criterio clinico e uno di laboratorio. I criteri clinici includono: episodi ricorrenti di angioedema non pruriginoso, non eritematoso che durino più di 12h e senza orticaria; episodi di dolore addominale (spesso associati a vomito e diarrea) senza una causa specifica che si risolvono spontaneamente in 24-72h; episodi ricorrenti di edema della mucosa orale, faringea, laringea; storia familiare documentata di C1-INH-HAE. I criteri di laboratorio includono: livelli di C1-INH antigenico <50% dei valori normali, ottenuti in due diverse occasioni dopo il primo anno di età; livelli di C1-INH funzionale <50% (metodo cromogenico), determinati in due diverse occasioni dopo il primo anno di età; mutazione documentata del gene del C1-INH che alteri la sintesi o la funzionalità della proteina. Nei pazienti con C1-INH-HAE i valori di C4 sono tipicamente ridotti e quindi il riscontro di valori di C4 normali esclude la diagnosi con una probabilità di errore <5%[9].

Gli attacchi di C1-INH-HAE devono essere trattati con terapie specifiche che si basano sulla somministrazione della proteina mancante o che hanno come target la bradichinina e altri fattori del sistema di contatto. Attualmente, sono in commercio diverse terapie specifiche efficaci per gli attacchi acuti: il C1-INH derivato plasmatico (Berinert, CLS Behring e Cinryze, Shire) o ricombinante (Ruconest, Sobi), trattamento volto a rimpiazzare la proteina carente, e l'antagonista del recettore della bradichinina icatibant (Firazyr, Shire)[13].

La dose dimostrata efficace di Berinert è di 20 U/kg di peso corporeo. La dose raccomandata di Cinryze è di 1000 U ripetibile, se necessario, a distanza di 1h. Il Ruconest, prodotto ricombinante ottenuto in conigli transgenici, è efficace alla dose di 50 U/kg per soggetti con peso corporeo <84 kg e 4200 U per soggetti con peso corporeo >84 kg. Prima dell'utilizzo di questo prodotto i pazienti vanno testati per allergeni derivati dal coniglio. Questi prodotti si presentano liofilizzati e vanno ricostituiti prima della somministrazione[14-16].

L'icatibant, antagonista competitivo dei recettori B2 per la bradichinina, è disponibile in siringhe pre-riempite da 30 mg da somministrare sottocute (in sede addominale). Se necessario, una seconda dose può essere somministrata a distanza di 6h dalla precedente[17]. In sede d'iniezione si possono manifestare reazioni locali transitorie come dolore, bruciore, eritema, prurito. Si segnala inoltre che studi su modelli animali hanno mostrato una riduzione nel flusso coronarico dopo somministrazione di icatibant, in quanto antagonista della bradichinina, per cui si raccomanda cautela nell'impiego del farmaco in pazienti con sindrome coronarica acuta o angina instabile. Il farmaco non è approvato per la somministrazione in gravidanza.

Un altro farmaco, disponibile solamente negli Stati Uniti, è ecallantide, inibitore della callicreina plasmatica. Si somministra per via sottocutanea in tre dosi da 10 mg ciascuna. Sono state riportate reazioni da ipersensibilità (con possibile reazione anafilattica) entro 1h dalla somministrazione del farmaco, che va quindi somministrato da personale medico in ambiente protetto[18].

Nel caso in cui farmaci specifici non siano disponibili, si può utilizzare plasma fresco congelato (inizialmente due unità da ripetere ogni 2-4h fino all'inizio della regressione dei sintomi). Tuttavia, somministrando unità di plasma si fornisce al paziente non solo la proteina carente, ma anche fattori plasmatici, che potrebbero favorire l'attivazione del sistema di contatto e quindi peggiorare l'attacco di angioedema. Inoltre, si deve considerare il carico di liquidi rilevante somministrato.

I pazienti in cui il trattamento *on demand* degli attacchi non sia sufficiente per un ottimale controllo dei sintomi, con conseguente impatto sulla qualità della vita, possono essere messi in terapia continuativa con lo scopo di prevenire le ricorrenze della malattia (profilassi a lungo termine). Analogamente, in caso di procedure programmate che abbiano un'alta probabilità di provocare un attacco di angioedema (ad esempio interventi odontoiatrici o chirurgici) si possono somministrare terapie a scopo preventivo (profilassi a breve termine).

Per la profilassi a lungo termine degli attacchi è stato approvato il derivato plasmatico di C1-INH Cinryze (1000 U ogni 3-4 giorni). La frequenza e le dosi delle somministrazioni andranno poi adattate per il singolo paziente e la necessità di terapia di profilassi rivalutata nel tempo[19].

Anche gli androgeni attenuati, come danazolo e stanozololo, si sono rivelati efficaci nel prevenire gli attacchi di angioedema. Il meccanismo d'azione è probabilmente legato alla capacità di questi farmaci di incrementare i livelli plasmatici di C1-INH. La dose efficace di danazolo è di 50-200 mg/die e di stanazololo 1-2 mg/die. In corso di terapie prolungate i pazienti vanno regolarmente monitorati con esami ematici ed ecografia dell'addome per i possibili effetti collaterali (alterazioni epatiche, alterazioni del profilo lipidico con aumentato rischio cardiovascolare, irregolarità del ciclo mestruale, aumento ponderale)[20,21].

Un'altra classe di farmaci utilizzati per la prevenzione degli attacchi sono i farmaci antifibrinolitici e in particolare l'acido tranexamico alla dose di 1-3 g/die. Queste molecole agiscono inibendo la formazione di plasmina e questo potrebbe influire sulla cascata della bradichinina. Risultano nettamente meno efficaci dei trattamenti precedentemente elencati e non possono essere utilizzati in pazienti con aumentato rischio trombotico[22,23].

La profilassi a breve termine può essere praticata somministrando derivati plasmatici di C1-INH. La massima efficacia si ottiene con la somministrazione prima delle procedure (Cinryze 1000 U, entro le 24h precedenti la procedura e Berinert 1000 U entro 6h). Qualora questi farmaci non fossero disponi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

bili, è possibile utilizzare gli androgeni attenuati per la terapia di profilassi (danazolo 2.5-10 mg/kg/die nei 5 giorni precedenti e nei 2-3 giorni successivi alla procedura)[24,25].

Angioedemi ereditari con C1-inibitore normale

Fino ad oggi sono state descritte quattro mutazioni (due mutazioni puntiformi missenso, una delezione e una duplicazione) a livello dell'esone 9 del gene per il fattore XII sul cromosoma 5, associate allo sviluppo di angioedema ereditario FXII-HAE[26-28]. Questa forma viene trasmessa come tratto autosomico dominante con bassa penetranza. La maggior parte dei soggetti portatori della mutazione di sesso maschile è infatti asintomatica, mentre nei pazienti di sesso femminile circa il 60% dei portatori manifesta sintomi di angioedema. Questa differenza tra i generi nello sviluppo del fenotipo può essere in parte spiegata da un contributo di fattori ormonali alla malattia. Infatti, le pazienti affette manifestano un peggioramento dei sintomi in concomitanza con l'uso di contraccettivi orali, di terapia ormonale sostitutiva o in gravidanza. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle di C1-INH-HAE. La diagnosi viene confermata dalla ricerca delle mutazioni sul gene del fattore XII[29-32].

Il fattore XII fa parte del sistema di contatto, la cascata enzimatica che porta al rilascio di bradichinina. Recentemente è stato dimostrato come le due mutazioni più frequenti del fattore XII portino ad alterazione della glicosilazione della proteina con aumentata suscettibilità all'attivazione di questo sistema[33]. Questo suggerisce che la bradichinina possa essere il mediatore principale dei sintomi di FXII-HAE.

La diagnosi di U-HAE è una diagnosi di esclusione che va posta in pazienti sintomatici, con storia familiare positiva per angioedema, normali livelli funzionali di C1-INH e senza alterazioni genetiche del fattore XII.

Al momento non ci sono trattamenti approvati per queste forme di angioedema (sono stati utilizzati per il trattamento farmaci approvati per C1-INH-HAE). Sono stati riportati in letteratura solo casi clinici con risultati discordanti. Nella nostra casistica l'acido tranexamico è risultato efficace per la prevenzione degli attacchi nella maggior parte dei pazienti[34].

Angioedemi acquisiti

Angioedema da deficit acquisito di C1-inibitore

C1-INH-AAE si presenta clinicamente come la forma ereditaria, da cui si distingue per l'assenza di anamnesi familiare positiva per angioedema, età di insorgenza oltre la quarta decade di vita e mancanza di mutazione nel gene per C1-INH. È una patologia ancora più rara del deficit ereditario (circa 1:10)[35]. In questa forma, il deficit di C1-INH è dovuto ad aumentato catabolismo e conseguente attivazione della via classica del complemento, del sistema di contatto e rilascio finale di bradichinina[36]. Nella maggioranza dei pazienti il consumo di C1-INH è correlabile alla presenza di autoanticorpi neutralizzanti diretti contro C1-INH. È frequente (oltre 30%) l'associazione con una patologia linfoproliferativa prevalentemente a basso grado di malignità e/o la presenza di gammopatia monoclonale di incerto significato. Sporadiche le associazioni con patologie autoimmuni e altre neoplasie o infezioni. Non infrequente è invece l'assenza di patologie associate[37].

La diagnosi è basata sul riscontro di bassi livelli di C1-INH antigenico e/o funzionale (<50% dei valori normali), di bassi livelli di C4 (<50% dei valori normali) e, nel 70% dei pazienti, di bassi livelli di C1q. Inoltre si possono misurare gli autoanticorpi anti-C1-INH che, se presenti, sono di supporto alla diagnosi. L'analisi del gene codificante il C1-INH non rivela in questo caso alcuna mutazione.

Quando indicato, il trattamento del disturbo sottostante può far regredire i sintomi di angioedema. Quando gli attacchi di angioedema si localizzano alle alte vie respiratorie il paziente è ad alto rischio di asfissia e il trattamento specifico va intrapreso il prima possibile. Per la terapia degli attacchi acuti vengono utilizzati i farmaci approvati per C1-INH-HAE[38-42]. Nei pazienti affetti da C1-INH-AAE si può sviluppare nel tempo una resistenza alla somministrazione di C1-INH per elevato catabolismo della proteina[43]. In questi casi si è dimostrato efficace il trattamento degli attacchi con icatibant[41]. Alcuni studi infine riportano l'efficacia del rituximab, anticorpo monoclonale rivolto contro gli antigeni CD20 sui linfociti B[44-48].

Angioedema correlato all'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Episodi di angioedema senza orticaria possono essere correlati alla terapia con ACE-inibitori, farmaci che agiscono inibendo l'ACE e riducendo il catabolismo della bradichinina. Pur rappresentando un evento avverso raro (meno dello 0.5% dei pazienti trattati), l'enorme diffusione di questi farmaci ha reso l'ACEI-AAE un problema con significato discreto soprattutto per i pronto soccorso[49].

L'ACE è il principale responsabile della degradazione della bradichinina, che risulta pertanto aumentata in soggetti in terapia con ACE-inibitori. Inoltre alcune varianti genetiche delle proteine coinvolte nel catabolismo della bradichinina aumentano il rischio di sviluppare angioedema. L'ACEI-AAE si può manifestare in qualsiasi momento dall'inizio della terapia, da poche ore dall'assunzione a diversi anni. Dopo la sospensione della terapia, si ha risoluzione completa dei sintomi o comunque netta riduzione della frequenza delle ricorrenze in circa l'80% dei pazienti, ma nei rimanenti la sintomatologia persiste quasi invariata. È probabile che in questi pazienti l'ACE-inibitore abbia avuto funzione di slatentizzare condizioni, ancora non chiarite, che predispongono allo sviluppo di angioedema[50].

La clinica è molto simile a quella delle forme precedentemente descritte, ma prevalgono come frequenza le localizzazioni alla lingua e alla regione periorale, mentre sono occasionali le descrizioni di un coinvolgimento addominale. Morti per localizzazione laringea sono invece state descritte e tale rischio deve essere attentamente considerato.

Per ovvi motivi, è inevitabile sospendere la terapia nel momento in cui un paziente in trattamento con ACE-inibitore sviluppa angioedema. Probabilmente molto diverso è invece il problema dell'orticaria che, se correlabile alla terapia, va considerata nell'ambito delle usuali reazioni a farmaci.

Non essendo responsivo agli usuali trattamenti (cortisone, adrenalina ed antistaminici) il problema dell'emergenza è particolarmente importante in questa forma di angioedema. Un recente studio controllato ha dimostrato che l'icatibant, già citato nei trattamenti per l'angioedema da deficit di C1-INH, è efficace nel trattamento dell'edema laringeo correlato ad ACE-inibitori[51]. L'impiego in questo contesto rimane peraltro off-label.

Episodi di angioedema sono stati riportati anche in relazione all'uso di sartani, in particolare in pazienti che avevano già manifestato un episodio di ACEI-AAE. Tale terapia andrebbe valutata con cautela in questo gruppo di pazienti[52].

Un nuovo farmaco, LCZ696, associazione di valsartan e sacubitril, è stato recentemente approvato per il trattamento dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

pazienti con scompenso cardiaco. Lo studio randomizzato controllato in doppio cieco PARADIGM-HF ha dimostrato, nei pazienti affetti da scompenso cardiocircolatorio trattati con LCZ696, una riduzione delle morti per causa cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso. La molecola è un'associazione tra il già noto valsartan e il sacubitril, inibitore della neprilisina[53]. Quest'ultima è un'endopeptidasi che degrada vari peptidi vasoattivi, quali peptidi natriuretici, bradichinina e adrenomedullina. Attraverso l'inibizione della neprilisina quindi le concentrazioni di queste molecole risultano aumentate. In studi precedenti, l'inibizione di ACE e neprilisina è stata associata allo sviluppo di angioedema severo[54,55]. Il meccanismo patogenetico alla base degli episodi di angioedema in concomitanza con l'assunzione del nuovo farmaco potrebbe essere nuovamente un aumento della bradichinina circolante per un suo ridotto catabolismo.

In merito agli effetti avversi riscontrati nel PARADIGM-HF, un'ipotensione sintomatica si è verificata con maggiore frequenza in pazienti nel gruppo trattato con LCZ696, ma la tosse, le alterazioni della creatininemia e l'iperkaliemia sono state riportate meno frequentemente in questo gruppo rispetto al gruppo di controllo al quale veniva somministrato solamente enalapril.

Angioedema idiopatico non istaminergico

La diagnosi di InH-AAE è una diagnosi di esclusione. Una volta escluse forme secondarie, allergiche e pseudoallergiche, ed escluse le diverse forme ereditarie e acquisite, si può formulare diagnosi di angioedema idiopatico. All'interno bisogna poi distinguere quelle mediate e non mediate dall'istamina e questo viene fatto sulla base della risposta alla terapia. Se il trattamento cronico con antistaminici (fino a 2 volte il dosaggio indicato) previene le ricorrenze di angioedema, la forma viene definita IH-AAE. In caso contrario la forma viene identificata come InH-AAE e anche per questi casi si ipotizza che il mediatore sia la bradichinina.

I dati tratti da studi che riportano casistiche di pazienti affetti da InH-AAE dimostrano che l'età mediana di esordio dei sintomi è di circa 38 anni con uguale prevalenza tra i generi. La frequenza degli attacchi di angioedema è variabile e le manifestazioni durano circa 48h. L'angioedema ha nella maggior parte dei casi una localizzazione sottocutanea agli arti e al volto, e alle vie aeree/cavità orale, mentre colpisce in misura minore la mucosa gastrointestinale[34,56].

Anche per questa forma non esiste terapia specifica, ma c'è una certa evidenza per l'efficacia dell'acido tranexamico nella prevenzione dei sintomi.

SINDROME SISTEMICA DA AUMENTATA PERMEABILITÀ CAPILLARE - SINDROME DI CLARKSON

La sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare (ISCLS) è una patologia rara, caratterizzata da episodi di shock ipovolemico con emoconcentrazione, ipoproteinemia/ipoalbuminemia ed edemi ingravescenti[57]. La sindrome è stata descritta per la prima volta da Clarkson nel 1960 e da allora in letteratura sono stati riportati circa 250 casi[58]. È verosimile che questa forma non sia così rara e molti casi giungano a morte senza diagnosi. L'età media di comparsa dei sintomi è 47 anni (range 3-68) con un rapporto maschi/femmine di 1:4. Sono stati descritti anche casi pediatrici. La durata degli episodi varia da qualche ora a un paio di giorni e anche la frequenza delle ricorrenze è imprevedibile. Nei casi diagnosticati la mortalità a 5 anni è di circa il 75%. Durante i periodi intercritici i pazienti godono di apparente buona salute e la sola alterazione rilevabile agli esami ematici è una piccola banda monoclonale IgG, presente nella larga maggioranza.

Sintomi prodromici aspecifici quali malessere, affaticabilità, mialgie, febbre e dolore addominale possono precedere di qualche ora/giorno la fase di shock. I pazienti che hanno sperimentato più attacchi tendono poi a riconoscerne l'inizio distinguendolo da altre condizioni. Gli attacchi sono secondari ad un incremento della permeabilità capillare con fuoriuscita di plasma e proteine dal circolo all'interstizio. Ne consegue edema diffuso, emoconcentrazione (ematocrito fino a 80-85%), ipotensione e anuria con insufficienza renale acuta fino ad un quadro di shock ipovolemico. Lo stravaso di liquidi è spesso complicato da sindrome compartimentale con rabdomiolisi e necessità, talvolta, di fasciotomia. In alcuni casi l'ecocardiogramma ha mostrato la presenza di edema interstiziale a livello miocardico. A seguito di eventi acuti può residuare insufficienza renale e permanere deficit sensitivo-motori come risultato della sindrome compartimentale e dell'ischemia prolungata. Il quadro di shock ipovolemico non è responsivo a infusione di liquidi, che al contrario possono creare un problema grave di sovraccarico nella fase di risoluzione dell'attacco e riassorbimento dei fluidi. Questa fase "post-leak" è caratterizzata da rapido e massivo ritorno dei liquidi nel compartimento intravascolare, con recupero dei valori pressori, riduzione degli edemi periferici e discesa dell'ematocrito. Non sempre però la diuresi riprende altrettanto rapidamente e in maniera adeguata, con grave rischio di edema polmonare ad elevata mortalità.

L'eziologia di questa sindrome è tuttora ignota. L'incremento di permeabilità dell'endotelio è molto cospicua dal momento che vengono perse nell'interstizio anche proteine di grossa taglia. La rapidità con cui il quadro patologico si risolve fa pensare che alla base vi sia la liberazione di mediatori vasoattivi in assenza di danno strutturale.

Abbiamo già detto che questa condizione spesso si associa alla presenza di una componente monoclonale IgG che non evolve a mieloma e il cui significato è tuttora completamente indefinito.

Attualmente non esistono protocolli validati né per il trattamento degli episodi acuti né per la prevenzione delle recidive. In fase acuta si raccomanda di limitare l'infusione dei liquidi al mantenimento della perfusione cerebrale senza cercare di riequilibrare i parametri emodinamici. Sembrano preferibili preparati basati su molecole di grossa taglia che quindi abbiano più probabilità di rimanere all'interno del letto vascolare. Tra quelle presenti sul mercato la più adatta sembra essere una soluzione a base di Poli-O-2 idrossietil-amido, con peso molecolare medio di 130 kDa. La posologia dei *plasma expander* deve essere aggiustata di volta in volta sulla base del quadro clinico. Tendenzialmente si consigliano boli di 250 ml da ripetere in funzione della risposta clinica. Ogni supporto di liquidi deve essere interrotto non appena l'ematocrito inizia a ridursi.

Per la prevenzione delle recidive è stato proposto l'utilizzo di farmaci attivi sulla contrattilità delle cellule endoteliali. Con questo scopo sono stati impiegati beta-2-stimolanti, in particolare la terbutalina (talora in associazione a prednisone) e teofillinici, che sembrano efficaci nel ridurre la frequenza e la gravità delle recidive[59-61]. In questa indicazione e con analoghi ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

sultati è stato impiegato anche il verapamil fino a 240 mg/die se tollerato. Più di recente sono apparsi report che suggeriscono una buona efficacia delle immunoglobuline endovena ad alte dosi sempre in funzione di prevenzione.

RIASSUNTO

Il termine angioedema identifica un edema del sottocute e delle mucose che deriva dalla fuoriuscita di liquidi nell'interstizio per un'aumentata permeabilità capillare. Le localizzazioni possono essere diverse (estremità, genitali, alte vie respiratorie, mucosa del tratto gastroenterico), con sintomi invalidanti e, in caso di coinvolgimento delle vie aeree, fatali. Si riconoscono diverse forme di angioedema (ereditarie e acquisite) che hanno alla base differenti meccanismi patogenetici e che quindi rispondono a diverse terapie. In particolare, gli angioedemi mediati dalla bradichinina (come ad esempio l'angioedema ereditario da deficit di C1-inibitore) non regrediscono con la terapia standard, a cui invece rispondono le forme mediate da istamina, e vanno pertanto riconosciuti prontamente e trattati con i farmaci specifici. In caso di ipotensione non responsiva ai liquidi e associata ad edemi diffusi, ipoalbuminemia ed emoconcentrazione, bisogna considerare invece la diagnosi di sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare, condizione molto rara ma nella maggior parte dei casi fatale.

Parole chiave. Angioedema; Bradichinina; C1-inibitore; Sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64:1417-26.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014; 69:602-16.
3. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. Pharmacol Rev 1992; 44:1-80.
4. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. J Allergy Clin Immunol 2002;109:195-209.
5. Schmaier AH, McCrae KR, The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation. J Thromb Haemost 2007; 5:2323-9.
6. Davis AE 3rd. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Ann Rev Immunol 1988;6:595-628.
7. Davis AE 3rd, Cai S, Liu D. The biological role of the C1 inhibitor in regulation of vascular permeability and modulation of inflammation. Adv Immunol 2004;82:331-63.
8. Schapira M, de Agostini A, Schifferli J, Colman RW. Biochemistry and pathophysiology of human C1 inhibitor: current issues. Complement 1985;2:111-26.
9. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis 2015;10:11.
10. Pappalardo E, Zingale LC, Terlizzi A, Zanichelli A, Folcioni A, Cicardi M. Mechanisms of C1-inhibitor deficiency. Immunobiology 2002;205:542-51.
11. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. Am J Med 2003;114:294-8.
12. Agostoni A, Cicardi M. Contraindications to the use of ACE inhibitors in patients with C1 esterase inhibitor deficiency. Am J Med 1991;90:278.
13. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc 2012;33(Suppl 1):S145-56.
14. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 2009;124:801-8.
15. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:513-22.
16. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010;126:821-827.e14.
17. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:532-41.
18. Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, et al. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. J Allergy Clin Immunol 2011;128:153-159.e4.
19. Riedl MA, Levy RJ, Suez D, et al. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:295-9.
20. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 1980;65:75-9.
21. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100(1 Suppl 2):S19-20.
22. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. N Engl J Med 1972; 286:808-12.
23. Kleniewski J, Blankenship DT, Cardin AD, Donaldson V. Mechanism of enhanced kinin release from high molecular weight kininogen by plasma kallikrein after its exposure to plasmin. J Lab Clin Med 1992; 120:129-39.
24. Grant JA, White MV, Lee HH, et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. Allergy Asthma Proc 2012;33:348-53.
25. Gower RG, Lumry WR, Davis-Lorton MA, Johnston DT, Busse PJ. Current options for prophylactic treatment of hereditary angioedema in the United States: patient-based considerations. Allergy Asthma Proc 2012;33:235-40.
26. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2006;343:1286-9.
27. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. Clin Immunol 2011;141:31-5.
28. Kiss N, Barabas E, Varnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. Clin Immunol 2013;149:142-5.
29. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med 2007;120:987-92.
30. 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.
31. Marcos C, Lopez Lera A, Varela S, Liñares T, Alvarez-Eire MG, López-Trascasa M. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:195-200.e2.
32. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angioedema: clinical and biological features in a French cohort. Allergy 2010;65:1331-6.
33. Björkqvist J, de Maat S, Lewandrows-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Mon, 29 Apr 2024, 09:33:14

ki U et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. J Clin Invest 2015;125: 3132-46.
34. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. J Intern Med 2015;277:585-93.
35. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6:14.
36. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:669-90.
37. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. Autoimm Rev 2008;8:156-9.
38. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71:206-15.
39. Bright P, Dempster J, Longhurst H. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. Clin Exp Dermatol 2010;35:553-4.
40. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:119-20.
41. Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, Petraroli A, Triggiani M, Cicardi M. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. Allergy 2012;67:1074-7.
42. Patel NS, Fung SM, Zanichelli A, Cicardi M, Cohn JR. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Allergy Asthma Proc 2013;34:72-7.
43. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. J Clin Invest 1989; 83:1794-9.
44. Branellec A, Bouillet L, Javaud N, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency: 7 patients treated with rituximab. J Clin Immunol 2012;32:936-41.
45. Levi M, Hack CE, van Oers MH. Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Am J Med 2006;119:e3-5.
46. Hassan A, Amarger S, Tridon A, Ponard D, Souteyrand P, D'Incan M. Acquired angioedema responding to rituximab. Acta Derm Venereol 2011;91:733-4.
47. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Lara-Jiménez MA, López-Trascasa M, Circadi M, Ortego-Centeno N. Successful use of rituximab in acquired C1 inhibitor deficiency secondary to Sjogren's syndrome. Lupus 2008;17:228-9.
48. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Evangelia K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Acquired angioedema: a new target for rituximab? Haematologica 2004;89:ELT13.
49. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100:327-32.
50. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. J Hypertens 2011;29: 2273-7.
51. Ba M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med 2015; 372:418-25.
52. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Saf 2002;25:73-6.
53. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
54. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004;17:103-11.
55. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002;106:920-6.
56. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic non-histaminergic angioedema. Am J Med 1999;106:650-4.
57. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. Am J Med 1960;29:193-216.
58. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 2010;85:905-12.
59. Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. Intern Med 2007;46:899-904.
60. pina D. Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. Drugs 2003;63:2575-94.
61. Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasano MB, Chatila T, Ballas ZK. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1111-3.