

# Angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore: terapia sostitutiva con concentrato plasmatico

Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: C1-INH replacement therapy

Mauro Cancian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova

## Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare condition affecting about 1 in 50.000 individuals and caused by a mutation in the gene encoding the C1-esterase inhibitor (C1-INH), which is involved in the control of complement, clotting, fibrinolytic and kinin pathways. HAE is characterized by plasma outflow from blood vessels, leading to fluid collecting (edema) in the deep tissue layers of the face, larynx, abdomen, and extremities. Three different types of HAE have been identified: in type I the mutation leads to the lack of production of C1-INH, in type II the mutation leads to the production of dysfunctional C1-INH, while type III is extremely rare and still not fully understood. Therapeutic approaches for HAE include on-demand treatments to stop angioedema attacks and prophylactic treatment to prevent attacks both by pre-procedural (short-term) and routine (long-term) prophylaxis. Aim of the present review is to present an overview of C1-INH replacement therapy with the plasma-derived concentrate of C1-INH Berinert® (CSL Behring GmbH) in the treatment of type I and II HAE.

## Keywords

*Hereditary angioedema; C1 inhibitor deficiency; Replacement therapy*

### Disclosure

La presente review è stata realizzata con il contributo di CSL Behring.

### Corresponding author

Mauro Cancian, MD, PhD  
Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Medicina Clinica Medica 1  
Via Giustiniani, 2 35128 Padova  
Email: mcancian@unipd.it

### Conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato (ultimi due anni)

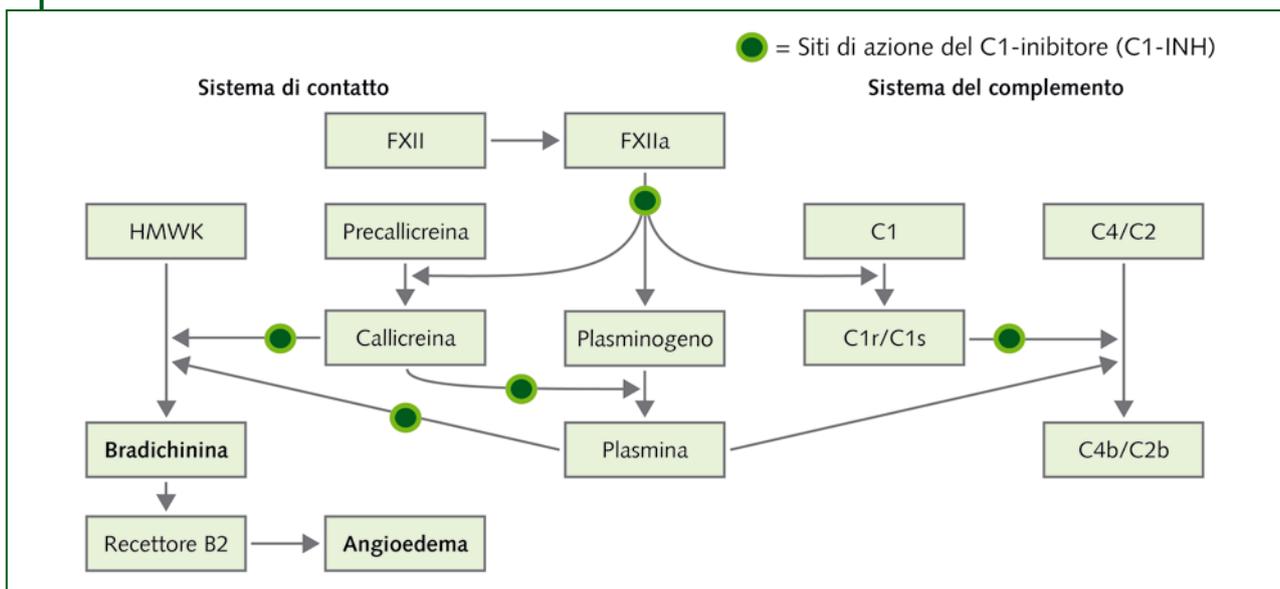
Compensi per conferenze e/o partecipazione ad advisory board: Viropharma, SOBI, CSL Behring. Contributi per attività congressuali: Shire, CSL Behring. Finanziamenti per attività di ricerca: Viropharma.

## Introduzione

La vasodilatazione e la fuoriuscita di plasma dal microcircolo sottocutaneo e mucosale determinano un quadro clinico caratterizzato da gonfiore e limitazione funzionale, denominato angioedema.

Nella maggior parte dei casi l'angioedema, specie se associato ad orticaria, è causato dalla degranulazione mastocitaria che comporta il rilascio di istamina e di altri mediatori. Si tratta per lo più di manifestazioni acute, indotte da stimoli specifici quali alimenti, farmaci o punture di imenottero spesso identificabili e che regrediscono – a prescindere dal meccanismo immunologico o meno – con la tradizionale terapia “anti-allergica”: antistaminici, steroidi, adrenalina nei casi più gravi [1,2]. Anche quando recidiva in maniera apparentemente idiopatica l'angioedema è in genere di natura istaminergica, come conferma l'efficacia di una profilassi antistaminica continuativa. In casi molto più sporadici, tuttavia, si manifesta ricorrentemente in vari membri di una singola famiglia con trasmissibilità mendeliana di tipo autosomico dominante: refrattario ai trattamenti convenzionali, l'angioedema ereditario (AE) è prevalentemente dovuto ad una carenza dell'inibitore della C1-esterasi (C1-INH) che favorisce l'attivazione della cascata del complemento e delle vie metaboliche della coagulazione, della fibrinolisi e della callicreina-chinina (sistema di contatto) (Figura 1). Ne consegue la produzione di mediatori vasoattivi, di cui la bradichinina (BK) sembra essere il più rilevante nella patogenesi dell'AE [3-6].

L'angioedema ereditario da carenza di C1-INH è una malattia rara, con prevalenza di circa 1:50.000, causata da mutazioni a carico del gene localizzato sul cromosoma 11 di cui sono state documentate molteplici varianti [7]. Il deficit di C1-INH può essere sia quantitativo (AE di tipo I) sia, nel 15% circa dei pazienti, qualitativo con livelli antigenici circolanti normali o incrementati (AE di tipo II): in entrambe le circostanze la carenza del C1-INH si traduce in un incremento della produzione di bradichinina, responsabile a sua volta della vasodilatazione e dell'incremento della permeabilità endoteliale che determinano l'edema [3-6,8]. Un quadro simile si verifica negli angioedemi indotti dagli ACE-inibitori, in cui tuttavia l'aumento dei livelli di BK è causato dalla mancata degradazione del peptide, di cui l'*angiotensin-converting-enzyme* (ACE) costituisce la principale proteasi, piuttosto che da una maggiore sintesi: in questi pazienti la sospensione del trattamento, sostituibile con altre classi terapeutiche inclusi



**Figura 1.** Fisiopatologia dell'angioedema ereditario da deficit di C1-inibitore

HMWK: chininogeno ad alto peso molecolare

i sartani, determina generalmente la completa regressione della sintomatologia. In una percentuale limitata di casi le manifestazioni cliniche tendono tuttavia a recidivare anche in seguito: si tratta di soggetti predisposti spontaneamente all'angioedema idiopatico, in cui l'assunzione di ACE-inibitore aveva verosimilmente agito da fattore scatenante [9,10].

Molto più sporadicamente la carenza di C1-INH può essere acquisita, per lo più in associazione a patologie di tipo linfoproliferativo [11], mentre una ulteriore forma di angioedema ereditario, inizialmente denominata di tipo III e in seguito ridefinita AE con livelli normali di C1-INH, è stata di recente descritta: non correlata ad alterazioni a carico del C1-INH, tende ad essere estrogeno-dipendente, manifestandosi quasi esclusivamente in soggetti di sesso femminile, e ad associarsi a mutazioni interessanti il fattore XII [12,13].

Obiettivo della review è presentare una panoramica sugli angioedemi ereditari da carenza di C1-INH di tipo I e II e sul loro trattamento con il concentrato plasmatico di C1-INH.

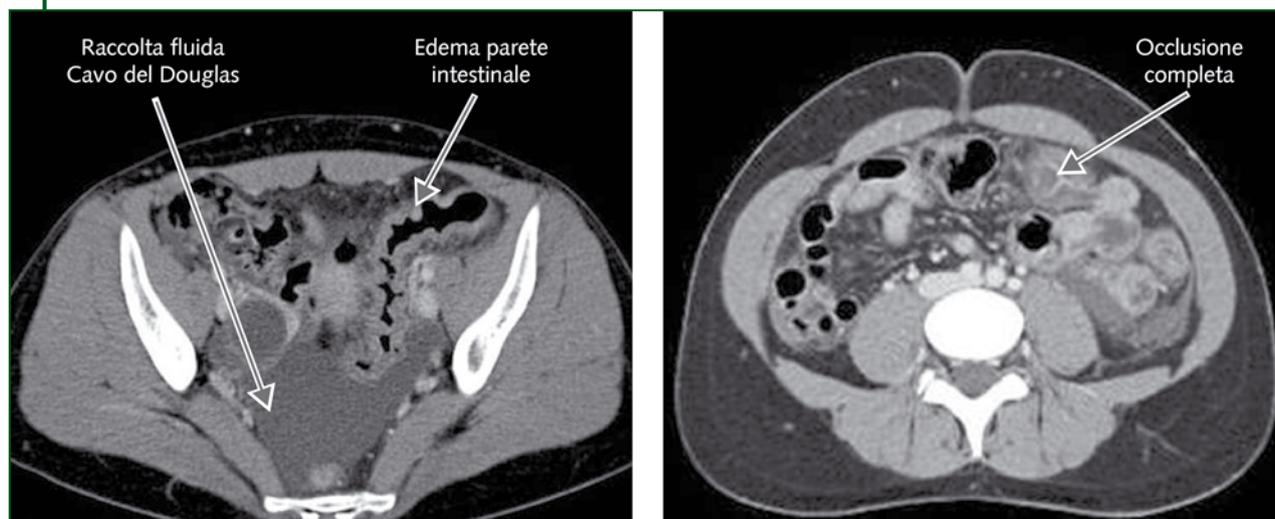
## Caratteristiche cliniche

Gli angioedemi ereditari da carenza di C1-INH di tipo I e II, oggetto del presente manoscritto in cui l'acronimo AE si riferirà solo a queste forme non considerando ulteriormente gli angioedemi ereditari con C1-INH normale, si manifestano in maniera analoga a prescindere dal fatto che il deficit sia quantitativo o solo funzionale [8]:

- *esordio in età giovanile*: solitamente entro la seconda decade di vita, senza differenze di razza o sesso;
- *ereditarietà*: di tipo autosomico dominante. Ad ogni concepimento la prole ha il 50% di probabilità di ricevere dal genitore affetto dalla malattia il gene mutato;
- *angioedemi sottocutanei*: se a carico degli arti (periferici) comportano una notevole limitazione funzionale, poiché tendono a persistere anche più giorni. Quando interessano il volto od il collo (Figura 2) possono essere molto pericolosi per il rischio di una compressione delle vie aeree con conseguente asfissia;
- *angioedemi mucosali*: gli edemi di cavo orale, faringe/ipofaringe e soprattutto della laringe rappresentano intuitivamente l'evenienza più drammatica per l'impatto sulla pervietà delle vie aeree superiori. Per quanto tali sedi tendano ad essere coinvolte con frequenza minore rispetto ad altre, all'incirca metà dei pazienti soffre almeno di un attacco di questo tipo nel corso della vita. Quando l'angioedema si localizza nei tratti gastro-intestinale od uro-genitale, caratteristica tipica della carenza di C1-INH e che la contraddistingue da altri tipi di angioedema, il quadro può simulare un addome acuto con nausea, vomito, diarrea e peritonismo refrattari alla terapia sintomatica. Dal punto di vista radiologico sono evidenziabili edemi viscerali, periviscerali e a carico del Cavo del Douglas, fino ad arrivare all'occlusione intestinale o al coinvolgimento di organi quali il pancreas che spesso inducono a laparoscopie/laparotomie inappropriate (Figura 3) [14,15].



**Figura 2.** Angioedema ereditario sottocutaneo a carico del volto



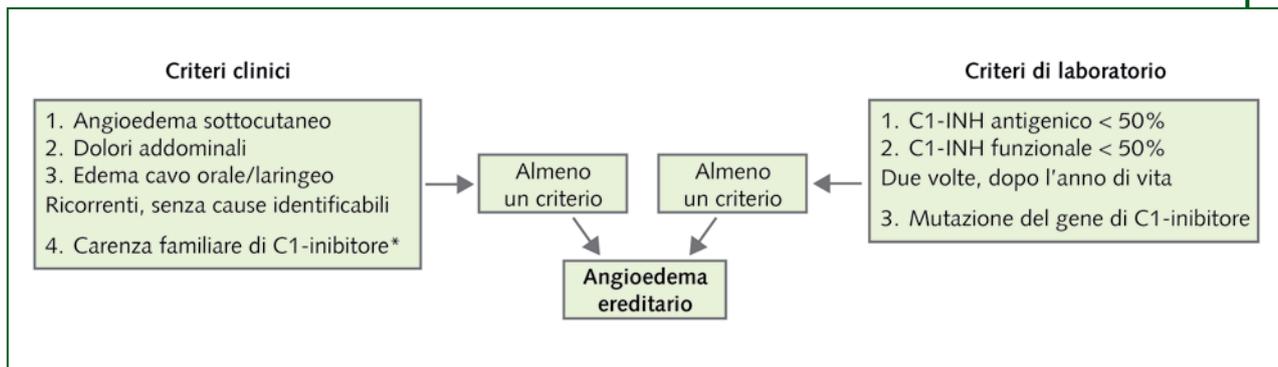
**Figura 3.** Quadro radiologico (CT) di angioedema addominale in una paziente con deficit ereditario di C1-INH

Le varie manifestazioni possono presentarsi in maniera isolata o associate fra loro, con una prevalenza di sede variabile fra i diversi pazienti e, nei singoli individui, in epoche diverse della loro vita. L'angioedema acquisito da carenza di C1-INH tende a comportarsi clinicamente nella stessa maniera, salvo che per un esordio in età più avanzata, l'assenza assoluta di familiarità e una minore tendenza all'interramento addominale [11].

## Diagnosi

Per quanto si tratti di una malattia rara la diagnosi non è di per sé difficoltosa, basandosi sull'associazione fra criteri clinici e di laboratorio che va ricercata ogni qual volta un angioedema non possa essere inquadrato come istaminergico o non sia chiaramente riconducibile ad una causa identificabile (Figura 4). Un deficit qualitativo e quantitativo di C1-INH (< 50% rispetto agli intervalli di riferimento) caratterizza gli angioedemi ereditari di tipo I, mentre il solo deficit funzionale con concentrazioni plasmatiche nella norma identifica il tipo II [16,17].

Il ritardo diagnostico fra comparsa dei sintomi ed accertamento della malattia è tuttavia spesso consistente sia perché l'AE continua ad essere confuso con forme allergiche idiopatiche, sia perché la valutazione della attività funzionale del C1-INH necessaria ad individuare le forme di tipo II è disponibile solo presso un numero limitato di laboratori, sia infine perché il termine ereditario può paradossalmente rivelarsi un fattore confondente: se da un lato infatti la trasmissibilità mendeliana ne agevola l'individuazione, in un quarto dei pazienti circa i genitori non sono affetti, trattandosi di "neo-mutazioni" in cui una incompleta conoscenza della malattia porta ad escluderla aprioristicamente [8,16,17]. Il dosaggio del C4, poco costoso e di facile esecuzione, si rivela comunque un valido alleato come test di screening nei casi sospetti, risultando il C4 pressoché costantemente ridotto in tutte le forme di angioedema associato a carenza di C1-INH. Benché un valore normale di C4 non escluda in maniera assoluta un deficit di C1-INH [18], nella pratica clinica bassi livelli di C4 in un paziente con angioedema implicano l'esigenza di un approfondimento mediante analisi dei livelli di C1-INH e, nella diagnosi differenziale fra forme carenziali ereditarie ed acquisite, del C1q che in queste ultime risulta spesso diminuito mentre possono essere presenti anticorpi anti C1-INH (Tabella I).



**Figura 4.** Diagnosi dell'angioedema ereditario da carezza di C1-inibitore (C1-INH)

\* La presenza della sola familiarità associata a deficit di C1-INH configura la condizione di angioedema ereditario non espresso fenotipicamente: per esempio, figli di pazienti affetti che non abbiano ancora manifestato episodi di angioedema

Tipo di angioedema	C1-INH quantitativo	C1-INH qualitativo	C4	C1q	Anticorpi anti C1-INH
Ereditario tipo I	↓	↓	↓	Normale	Assenti
Ereditario tipo II	Normale	↓	↓	Normale	Assenti
Acquisito	↓°	↓	↓	↓*	Presenti*

**Tabella I.** Parametri biomorali specifici nell'angioedema ereditario ed acquisito da carezza di C1-inibitore (C1-INH)

↓ < 50% rispetto ad una popolazione sana di riferimento

° può fluttuare nel tempo ed essere a volte > 50%

\* nel 70% circa dei casi

L'analisi genica, infine, può completare l'iter diagnostico in pazienti con fenotipo clinico altamente suggestivo ma assetto del complemento non dirimente, per esempio con livelli di C1-INH solo lievemente ridotti rispetto alla popolazione generale.

Le alterazioni a carico di alcuni parametri biomorali (emoconcentrazione, lieve leucocitosi, incremento degli FDP, ecc.) in concomitanza con gli episodi acuti non sono patognomoniche e, per quanto comuni, possono anzi orientare verso ipotesi alternative fuorvianti.

## Terapia

L'approccio terapeutico, ampiamente consolidato negli scorsi anni con la pubblicazione di linee guida e documenti di consenso condivisi da gruppi di esperti internazionali [19-23], si basa su tre strategie modulabili in base alle caratteristiche del singolo paziente e alla disponibilità di farmaci nei vari Paesi: il trattamento dell'episodio acuto "on demand", la profilassi pre-procedurale "a breve termine" e quella continuativa "di routine" (Figura 5).

Nei paragrafi seguenti saranno in particolare analizzati i dati concernenti il concentrato plasmatico di C1-INH Berinert® (CSL Behring GmbH), farmaco con la maggiore esperienza di impiego nell'angioedema ereditario.

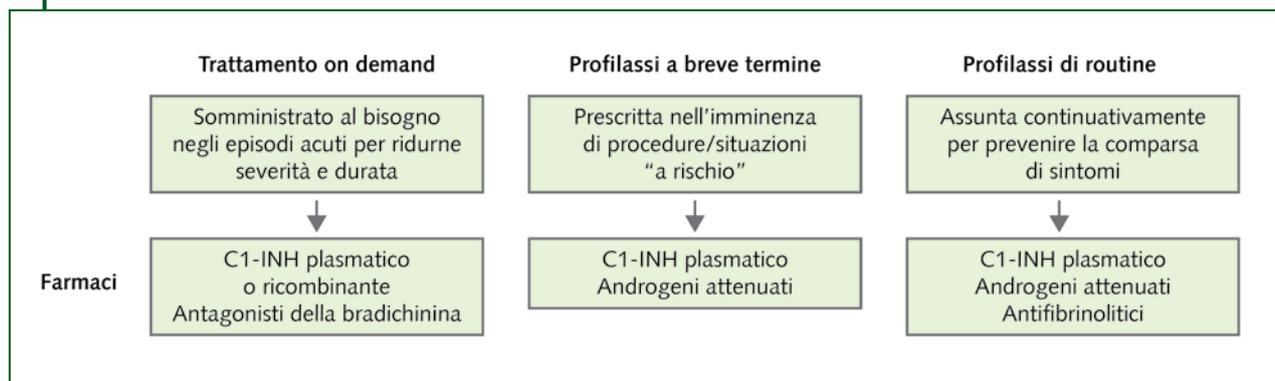


Figura 5. Terapia dell'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore (C1-INH)

### Treatment on demand

Sono possibili due opzioni specifiche, volte rispettivamente a reintegrare la proteina carente con concentrati di C1-INH o ad antagonizzare la bradichinina sia a livello recettoriale (icatibant) sia inibendo la callicreina (ecallantide, non approvato dall'EMA in Europa). Il ricorso a plasma fresco congelato, che ha rappresentato storicamente il primo tentativo terapeutico mirato [24], va oggi considerato solo in casi particolarmente gravi e in cui non siano disponibili concentrati di C1-INH né antagonisti della BK.

#### Concentrato plasmatico di C1-INH (Berinert®)

Ottenuto da donatori sani selezionati, viene purificato, standardizzato in Unità biologiche che corrispondono all'attività inibitrice della C1-esterasi contenuta in 1 ml di plasma fresco e sottoposto ad inattivazione virale mediante una serie di procedure fra cui pastorizzazione e nanofiltrazione.

Berinert® [25] – disponibile dal 1985 e la cui sicurezza anche in termini di trasmissibilità virale è stata documentata da decine di migliaia di somministrazioni senza eventi avversi – viene impiegato in infusione endovenosa (ev) alla posologia di 20 U/kg, dosaggio che lo studio IMPACT 1, randomizzato in doppio cieco contro placebo, ha dimostrato essere efficace nella risoluzione degli episodi acuti di angioedema ereditario [26-28].

Una successiva estensione open-label (IMPACT 2) [29] ha confermato la validità di 20 U/kg di Berinert® anche negli episodi laringei, come per altro già documentato in precedenza [30], e nella popolazione pediatrica ed adolescenziale [31: ] si tratta quindi dell'unico farmaco per l'AE in cui sia indicato un dosaggio ottimale in base al peso corporeo del paziente, mentre per i trattamenti alternativi tale correlazione è assente o parziale, con possibilità di una o più ulteriori somministrazioni in caso di inefficacia. Ciò è particolarmente significativo considerando che il picco plasmatico di C1-INH ottenuto dopo l'infusione sembra essere il principale fattore condizionante l'effetto terapeutico [32].

Il concentrato plasmatico di C1-INH, che mira a reintegrare livelli sufficienti a regolare le vie metaboliche controllate dall'enzima nei soggetti carenti (Figura 1), non presenta in sostanza controindicazioni particolari, è utilizzabile anche in età pediatrica e in gravidanza, può essere autosomministrato dai pazienti previo adeguato training [19,22,33,34]. La possibilità di auto-infusione è fondamentale, in quanto il trattamento precoce blocca tempestivamente la progressione dell'edema e comporta una più rapida risoluzione dei sintomi con evidenti benefici anche in termini di autonomia e tranquillità psicologica del paziente, di riduzione dei costi sociali della malattia (perdita di giornate lavorative o scolastiche), di miglioramento complessivo della qualità di vita [35-37]. *L'home therapy*, di cui per Berinert® vi è una lunga consuetudine specie nell'Europa settentrionale, rappresenta attualmente una strategia prioritaria anche in Italia e si va sempre più affermando con il contributo educativo dell'associazione dei pazienti ([www.angioedemaereditario.org](http://www.angioedemaereditario.org)).

### Ulteriori opzioni terapeutiche

Sono registrati in Italia:

1. un concentrato plasmatico alternativo di C1-INH (Cinryze® di Viropharma) [38], per cui sono indicate 1.000 U ev a prescindere dal peso corporeo, ripetibili a distanza di un'ora se la risposta è inadeguata;
2. il C1-INH ricombinante transgenico conestat alfa (Rhucin® di Sobi) [39], impiegabile in soggetti non allergici al coniglio – dal cui latte il farmaco è ricavato – con posologia di 50 U/kg ev somministrabili da personale sanitario fino ad 84 kg, 4.200 U nei soggetti di peso maggiore e possibilità di una ulteriore infusione se l'efficacia è insufficiente;
3. icatibant (Firazyr® di Shire) [40], antagonista sintetico del recettore B2 della bradichinina ricostituito in siringa pre confezionata e che si somministra per via sottocutanea fino ad un massimo di tre fiale/24 h.

La carenza di dati clinici in gravidanza e in ambito pediatrico non suggerisce attualmente il ricorso a Rhucin® e Firazyr® in queste condizioni.

### Considerazioni generali

Ogni paziente dovrebbe avere a disposizione farmaci sufficienti a trattare due episodi acuti – o un singolo attacco con più somministrazioni in caso di inefficacia del primo trattamento – ed essere addestrato ad auto-somministrare il più precocemente possibile la terapia. Negli episodi a carico delle vie aeree, in cui è fondamentale mantenerne la pervietà anche mediante intubazione se necessario, è comunque opportuno il ricorso al più vicino dipartimento di emergenza. Nei quadri di addome acuto di dubbia origine in soggetti con AE la risposta alla terapia specifica aiuta a discriminare fra un reale episodio di angioedema da carenza di C1-INH e possibili cause alternative.

Premesso che il costo di un singolo trattamento efficace è sostanzialmente sovrapponibile, la scelta del farmaco più appropriato da prescrivere ai pazienti tiene conto di molteplici fattori: risposta ad una determinata formulazione nelle diverse localizzazioni degli attacchi, capacità di auto-somministrazione dei singoli prodotti, età e condizioni cliniche generali e particolari, eventuali controindicazioni, oneri aggiuntivi dovuti alla necessità di somministrazione da parte di personale sanitario o di ulteriori trattamenti per insuccesso terapeutico. In alcuni casi può essere giustificata la prescrizione concomitante di un concentrato di C1-INH e dell'antagonista recettoriale della BK, da utilizzare alternativamente a seconda delle condizioni.

Per quanto nessuna delle terapie approvate per l'AE sia registrata per il deficit acquisito di C1-INH, non essendo stati condotti studi controllati al riguardo, il trattamento di queste forme è di fatto analogo a quelle ereditarie. Qualora si ricorra al concentrato plasmatico, l'eventuale presenza di anticorpi anti C1-INH può tuttavia richiedere posologie più elevate [11].

### Profilassi pre-procedurale o a breve termine

Benché gli episodi acuti di AE insorgano spesso in maniera spontanea ed imprevedibile, esistono delle condizioni notoriamente predisponenti. Fra queste, a prescindere dall'assunzione di ACE-inibitori ed estrogeni che va evitata: infezioni, fluttuazioni ormonali, traumi e microtraumi spontanei o secondari (interventi chirurgici, procedure odontoiatriche, rivascolarizzazioni, manovre invasive a carico delle vie aeree o delle mucose gastrointestinali, parto, ecc.), stress psicosomatici. Se risulta alquanto problematico limitare lo stress correlato alle condizioni esistenziali o prevenire globalmente gli episodi flogistici, è al contrario possibile intervenire con una adeguata profilassi nella maggior parte delle altre condizioni, come in particolare procedure mediche invasive, parto, interventi chirurgici ed odontoiatrici. Gli antifibrinolitici, impiegati in passato, non vengono di fatto più utilizzati per una efficacia molto modesta rispetto alle strategie maggiormente consolidate: androgeni attenuati e concentrati plasmatici di C1-INH.

### Androgeni attenuati

Per esempio danazolo nei 5 gg precedenti la procedura e nei 3 gg successivi (600 mg/die negli adulti, 2,5-10 mg/die per un massimo di 300 mg/die in età pediatrica), incrementando eventualmente la dose giornaliera nei pazienti che già lo assumano come profilassi continuativa in quantità minore.

### Concentrati plasmatici di C1-INH

La posologia prevede 1000 U ev 1 h prima della procedura (indicativamente 500 U se < 10 anni), somministrabili a discrezione anche in chi segua profilassi di routine con antifibrinolitici o androgeni. Grazie alle tempistiche di somministrazione, a differenza degli androgeni attenuati possono essere impiegati anche in condizioni di urgenza od emergenza non programmabili in anticipo.

Su una vasta casistica odontoiatrica analizzata in maniera osservazionale retrospettiva (171 pazienti con AE per un totale di 801 estrazioni dentarie), Bork et al. hanno in particolare documentato come la profilassi con C1-INH prima delle estrazioni avesse consentito una riduzione di oltre il 40% degli episodi di edema a carico di volto/cavo orale/laringe rispetto ai casi non trattati, rilevando un effetto protettivo maggiore con l'infusione di 1.000 U di Berinert® rispetto a 500 U [41]. Sempre in una valutazione retrospettiva, e che includeva altri tipi di cure oltre alle estrazioni dentarie (57 casi, di cui 18 in età pediatrica), Farkas et al. hanno a loro volta evidenziato l'efficacia profilattica di 500 U di Berinert® nei riguardi dell'angioedema, marcatamente superiore a quella registrata con danazolo [42].

Passando dalla più comune delle procedure a rischio a una condizione di certo meno frequente ma fisiologica e fonte di grande preoccupazione per le donne affette da AE, per quanto concerne il parto naturale non è indicata una profilassi di routine con concentrato plasmatico di C1-INH salvo che nell'ultimo trimestre di gravidanza si siano verificati numerosi attacchi, la paziente abbia sofferto di episodi particolarmente gravi o vi siano riscontri anamnestici di edema genitale indotto da traumi accidentali o a fini diagnostici. È invece opportuna l'infusione profilattica di C1-INH plasmatico in caso di parto cesareo e quando si ricorra al forcipe o all'ausilio di una ventosa [34].

Oltre alle circostanze citate, esistono numerosi report sull'efficacia dei derivati plasmatici di C1-INH in vista di manovre invasive, con una prevalenza di dati riguardanti Berinert® rispetto a Cinryze® che riflette le differenti epoche di commercializzazione e quindi il numero di somministrazioni eseguite. Nella personale pratica clinica dieci pazienti con deficit ereditario di C1-INH e pregressi episodi significativi di angioedema sono stati sottoposti – previa premedicazione con 1.000 U di Berinert® – a interventi odontoiatrici particolarmente traumatizzanti senza incorrere in alcuna manifestazione avversa di tipo immediato o ritardato. Particolare cura era stata rivolta in tutte le circostanze anche ad una adeguata sedazione pre-procedurale, suggerita dal fatto che nelle cure odontoiatriche oltre al danno endoteliale la componente ansiosa rappresenta un cofattore di rischio non trascurabile. Anche due parti (uno cesareo, uno spontaneo) in pazienti sottoposte a profilassi di routine nelle fasi finali di gravidanza, nonché interventi invasivi di vario tipo (stenting coronarico, cicli di plasmaferesi, istero-annessiectomia, endoscopie digestive, tonsillectomia, exeresi di cisti alle corde vocali) sono stati condotti a termine senza eventi avversi dopo profilassi con 1.000 U di C1-INH plasmatico.

### Considerazioni generali

È importante sottolineare come le anestesi spinale o loco-regionale siano quando possibile preferibili, evitando il traumatismo indotto dall'intubazione, a quella generale, così come ogni qualvolta si ricorra ad una profilassi pre-procedurale sia indispensabile avere comunque a disposizione una adeguata quantità di farmaci specifici da utilizzare se necessario on demand. Pur non esistendo dati consistenti in letteratura al riguardo, una profilassi a breve termine può essere considerata anche in periodi particolarmente impegnativi della vita (eventi familiari, situazioni scolastiche o lavorative, viaggi in aree geografiche con carente assistenza sanitaria), specie nei pazienti in cui lo stress si sia già rivelato in precedenza una condizione predisponente all'angioedema.

## Profilassi di routine

Una profilassi continuativa è indicata quando la frequenza degli attacchi – più che la severità dei singoli episodi – precluda una adeguata qualità di vita interferendo in maniera rilevante con attività lavorativa, frequenza scolastica e relazioni sociali dei pazienti, specie se non in grado di somministrarsi autonomamente una adeguata terapia on demand e se non sia garantito un rapido accesso a strutture sanitarie adeguate. Ciò perché le opzioni più consolidate – androgeni attenuati e concentrati plasmatici di C1-INH – sono gravate da controindicazioni potenziali e/o difficoltà di impiego che ne suggeriscono l'utilizzo solo quando i benefici attesi siano superiori ai possibili effetti avversi. Gli antifibrinolitici, ulteriore classe terapeutica impiegata specie in passato nella profilassi di routine, sono generalmente ben tollerati ma presentano una efficacia limitata e molto eterogenea.

### Antifibrinolitici

L'azione profilattica, non documentata da studi clinici randomizzati su ampia scala, sembra derivare dalla loro azione inibitoria sulla plasmina. Economici, di facile impiego e reperibilità, non controindicati in età pediatrica né in gravidanza [34,43], sono comunque caratterizzati da notevole variabilità interpersonale nella risposta e potenzialmente trombogenici, per cui possono essere indicati uno screening trombofilico preliminare e periodiche visite oculistiche di controllo per la segnalazione di problematiche retiniche. Iniziando con una posologia adeguata (per esempio 1 g x 3/die per os di acido tranexamico nell'adulto, 20-50 mg/kg nel bambino), si raggiunge gradualmente la dose minima efficace. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da dispepsia, meteorismo, diarrea, mialgie anche con incremento di CPK.

### Androgeni attenuati

Tendono ad incrementare i livelli circolanti di C1-INH [44] e sono considerati molto più efficaci degli antifibrinolitici. Utilizzabili solo negli adulti e controindicati in gravidanza ed in corso di allattamento, possono indurre rilevanti effetti collaterali specie nel sesso femminile: alterazioni del ciclo mestruale, della libido e del tono dell'umore, irsutismo, incremento ponderale, iperlipidemia, epatotossicità [45]. Ciò ne limita l'utilizzo per quanto poco costosi e facilmente somministrabili.

È opportuno raggiungere la più bassa dose profilattica possibile (per esempio danazolo da 400-600 mg fino a 50 mg/die per os) riducendo empiricamente la posologia ad intervalli di 30-60 gg, non superando comunque i 200 mg/die come dose di mantenimento e monitorando periodicamente i possibili effetti collaterali mediante ecografia dell'addome superiore e controllo di funzionalità epatica, assetto lipidico e valori pressori.

### Concentrati plasmatici di C1-INH

La profilassi continuativa si attua infondendo 1.000 U di concentrato plasmatico di C1-INH ad intervalli di 3-4 giorni, opzione terapeutica per cui Cinryze® è stato inizialmente approvato negli USA. Per quanto il Berinert® non abbia oggi una indicazione specifica in tal senso da parte dell'EMA, non essendo stati condotti studi registrativi incentrati su questa modalità di impiego, è stato tradizionalmente utilizzato per lungo tempo nella profilassi di routine [33].

### Considerazioni generali

Gli elevati costi, l'opportunità di tutelare il patrimonio venoso e i potenziali effetti avversi – fra cui una discreta incidenza di trombosi registrata in Nord America e verosimilmente correlata all'utilizzo improprio di cateteri a permanenza – richiedono una attenta selezione dei pazienti candidati a questo approccio. Il target appropriato – come del resto recepito dall'AIFA – dovrebbe essere rappresentato da soggetti con una elevata incidenza di attacchi in cui la terapia ottimale on demand degli episodi acuti o altre strategie profilattiche siano inadeguate nel minimizzare i disagi causati dalla malattia, rivalutando ad intervalli ravvicinati la effettiva necessità di proseguire con tale strategia.

È attualmente in corso un protocollo clinico sperimentale di fase III per verificare sicurezza ed efficacia di Berinert® somministrato per via sottocutanea.

## Conclusioni

L'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore è una patologia autosomica dominante rara ma in prevedibile aumento, vista l'ampia disponibilità di farmaci specifici in grado di abbattere la mortalità per ostruzione delle vie aeree che si verificava in passato e di garantire una qualità di vita tale da non ostacolare la volontà procreativa dei pazienti affetti. In questa malattia il trattamento degli episodi acuti sottocutanei, addominali o a carico delle vie aeree superiori rappresenta l'obiettivo terapeutico principale nell'intento di ridurre severità e durata. A tal fine è opportuno che tutti i pazienti abbiano a disposizione almeno uno dei farmaci da impiegare al bisogno e che siano, se la compliance lo consente, addestrati all'auto-somministrazione. Anche i Dipartimenti di Emergenza dovrebbero avere in dotazione tali farmaci.

La possibilità di identificare alcune situazioni predisponenti l'insorgenza di angioedema consente di attuare una profilassi pre-procedurale con androgeni attenuati e concentrati plasmatici di C1-INH. Qualora infine la tipologia e la frequenza degli attacchi compromettano la qualità di vita è corretto considerare una profilassi continuativa con antifibrinolitici, androgeni attenuati e, in casi particolarmente selezionati, con il concentrato plasmatico di C1-inibitore.

### Implicazioni per ulteriori ricerche

È attualmente in corso un protocollo clinico sperimentale di fase III per verificare sicurezza ed efficacia di Berinert® somministrato per via sottocutanea.

Il trattamento degli angioedemi acquisiti da deficit di C1-INH è sostanzialmente sovrapponibile, in assenza di farmaci specificamente registrati, a quello delle forme ereditarie specie per quanto concerne la terapia degli episodi acuti e la profilassi a breve termine.

### La review in breve

Quesito clinico	Obiettivo della presente review è presentare una panoramica sugli angioedemi ereditari da carenza di C1-INH di tipo I e II e sul loro trattamento con il concentrato plasmatico di C1-INH
Tipologia di revisione	Narrativa
Conclusioni	Nell'angioedema ereditario da carenza di C1-inibitore il trattamento degli episodi acuti sottocutanei, addominali o a carico delle vie aeree superiori rappresenta l'obiettivo terapeutico principale nell'intento di ridurre severità e durata. La possibilità di identificare alcune situazioni predisponenti l'insorgenza di angioedema consente di attuare una profilassi pre-procedurale con androgeni attenuati e concentrati plasmatici di C1-INH. Qualora la tipologia e la frequenza degli attacchi compromettano la qualità di vita è corretto considerare una profilassi continuativa con antifibrinolitici, androgeni attenuati e, in casi particolarmente selezionati, con il concentrato plasmatico di C1-inibitore
Aree grigie	Assenza di farmaci specificamente registrati per il trattamento degli angioedemi acquisiti da deficit di C1-INH

## Bibliografia

1. Carr TF, Saltoun CA. Urticaria and Angioedema. *Allergy asthma Proc* 2012; 33(S1): S70-2; <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.3554>
2. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 85-92; <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-013-0993-z>
3. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09137-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09137-X)

4. Davis AE 3rd. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 7-12; [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60580-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60580-7)
5. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009; 15: 69-78; <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2008.12.001>
6. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol* 2014; 121: 41-89; <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7>
7. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 8(S3): S51-S131; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
8. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>
9. Vasekar M, Craig TJ. ACE inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 72-8; <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-011-0238-z>
10. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011; 29: 2273-7; <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b>
11. Cicardi M, Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. *Curr Mol Med* 2010; 10: 354-60; <http://dx.doi.org/10.2174/156652410791317066>
12. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 709-24; <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2006.09.003>
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(S1): S145-56; <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.3627>
14. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 353-61
15. Cancian M, Vettore G, Realdi G. An uncommon case of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 33, 370
16. Arcoletto F, Bova M, Cancian M, et al. Angioedema ereditario da carenza di C1 inibitore. Consensus Document italiano per la diagnosi e la terapia. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2008; 18: 114-22
17. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24; <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>
18. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 513-6; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x>
19. Ebo DG, Kathleen J, De Knop KJ, et al. Hereditary Angioedema in Childhood. An Approach to Management. *Pediatr Drugs* 2010; 12: 257-68; <http://dx.doi.org/10.2165/11532590-000000000-00000>
20. Craig T, Pursun EA, Bork K, et al. WAO guidelines for the management of Hereditary angioedema. *WAO Journal* 2012; 5: 182-99
21. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>
22. Wahn V, Aberer W, Ebert W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1339-48; <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1726-4>
23. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161: S3-9; <http://dx.doi.org/10.1159/000351232>
24. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, et al. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet* 1969; 1: 326-30; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91295-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91295-1)

25. Keating GM. Human C1-Esterase Inhibitor Concentrate (Berinert). *Biodrugs* 2009; 23: 399-406; <http://dx.doi.org/10.2165/11201100-000000000-00000>
26. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 247-54; <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.006>
27. Groner A, Nowak T, Schafer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion* 2012; 52: 2104-12; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03590.x>
28. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared to placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.017>
29. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011; 66: 1604-11; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x>
30. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 714-8; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.5.714>
31. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. Studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 54-60; <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12024>
32. Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, et al. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy* 2012; 67: 123-30; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02716.x>
33. Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 312-27; <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2013.34.3677>
34. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308-20; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.025>
35. Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema:
36. a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2006; 147: 11-7
37. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 147-51
38. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52: 100-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03240.x>
39. Zuraw BL, Busse PJ, Jacobs J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 513-22; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805538>
40. 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: 821-7; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.021>
41. 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; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906393>
42. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 58-64; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.034>
43. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586-93
44. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120: 713-22; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-3303>
45. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197612232952602>
46. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risk of danazol in hereditary angioedema: a long term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61; [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60424-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60424-3)