



Fondazione Policlinico Tor Vergata

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Angioedema Ereditario

Medico responsabile: Prof. Roberto Perricone - tel. 06 20900587/ 20900967 - roberto.perricone@uniroma2.it
Viale Oxford, 81 (Torre 6, 2° piano) 00133 Roma

Decreto del Presidente della Repubblica n.20 del 7/1/2005 numero 77

ANGIOEDEMA EREDITARIO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Settembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Protocolli e Linee Guida esistenti	2
3. Diagnosi	3
4. Terapia	4
5. Implementazione del PDTA	6
5.1 Trattamenti medici e chirurgici, anche in emergenza-urgenza	7
5.2 La presa in carico del paziente	8
5.3 Collegamento con i servizi territoriali	9
6. Le Associazioni dei malati	9
Bibliografia	10

1. Inquadramento della malattia

L'Angioedema Ereditario (HAE) è una malattia genetica rara che colpisce un numero di persone compreso tra 1:10.000 e 1:50.000. (1)

Nella maggior parte dei casi i sintomi compaiono nei primi due decenni di vita, colpendo approssimativamente con la stessa frequenza sia gli uomini che le donne. Alcuni pazienti rimangono asintomatici per tutta la vita.

È una patologia ad andamento cronico, invalidante, e come tutte le malattie rare è difficile da diagnosticare se non prontamente valutata in un centro specializzato nella diagnosi e cura.

Si può, quindi, incorrere in ritardi inutili nella diagnosi, con visite mediche multiple e prescrizione di farmaci e trattamenti che spesso possono essere inappropriati e persino dannosi.

Nelle malattie rare si stima che mediamente ci vogliano dai 3 ai 5 anni per arrivare alla diagnosi, nel caso specifico dell'angioedema ereditario, la diagnosi può arrivare anche dopo 15 anni dall'esordio dei sintomi. (1,2)

L'angioedema ereditario viene trasmessa come carattere autosomico dominante ed è dovuta a una mutazione del gene che codifica per l'inibitore del C1 che si trova sul cromosoma 11. Il C1 inibitore è una proteina inibitrice del sistema complementare. Quest'ultimo è un sistema multienzimatico del plasma formato da circa 30 proteine; la maggior parte delle quali è sintetizzata dal fegato.

Quando alla fine del 1800 si cominciò a studiare il sistema complementare si pensava che fosse un sistema che aveva come funzione quella di aiutare gli anticorpi nella loro attività, da qui il nome Complemento.

Da allora sono aumentate le conoscenze sul ruolo peculiare del sistema complementare nell'immunità innata, poiché si è scoperto che non è un semplice effettore, ma al contrario, un sistema fondamentale che regola l'omeostasi vascolare, la difesa dai patogeni, l'eliminazione dei detriti cellulari e la chiarificazione dagli immunocomplessi.

Sono state identificate oltre 180 mutazioni a livello di questo gene (3) ma, in circa un quarto dei pazienti, non vi è in anamnesi una familiarità per la patologia, trattandosi di mutazioni *de novo* (4).

Le mutazioni provocano un difetto dell'inibitore del C1, che si traduce in un ridotto livello sierico per diminuita sintesi o in una ridotta attività dell'inibitore dell'esterasi C1, in entrambi i casi si verifica una incontrollata attivazione del sistema complementare che non può essere inibito.

Questa attivazione, incontrollata, genera mediatori vasoattivi che inducono edema.

Si riconoscono due tipi di Angioedema Ereditario: il tipo I è la forma più frequente (85% dei pazienti) ed è caratterizzata da un difetto quantitativo; il tipo II, è (15 % dei pazienti) è caratterizzato da una proteina che è prodotta ma non è funzionante.

2. Protocolli e Linee Guida esistenti

Tentativi di uniformare l'approccio diagnostico e terapeutico a questa patologia sono stati recentemente pubblicati in forma di documenti condivisi in Canada e Regno Unito (3-5) . Il 29 aprile 2006 si è svolta a Torino una Consensus Conference a cui hanno partecipato medici e ricercatori italiani con interesse specifico per l'angioedema da carenza di C1 inibitore. Finalità dell'incontro era l'identificazione di un approccio condiviso della diagnosi e terapia fra i vari centri italiani (6).

Inoltre, il 19 Ottobre 2012 a Roma, presso il Policlinico Tor Vergata, si è tenuta una riunione dell'associazione dei malati affetti da angioedema ereditario, durante la quale sono state discusse le nuove Linee Guida Nazionali, in fase di prossima pubblicazione, con il coinvolgimento di tutti gli esperti italiani dei diversi Centri di Riferimento Regionali.

3. Diagnosi

Scopo primario deve essere quello di effettuare la diagnosi il più precocemente possibile, così da diminuire le terapie non adeguate e gli interventi chirurgici non necessari a cui vanno incontro i pazienti non diagnosticati.

La sintomatologia tipicamente comprende gli attacchi di edema al volto, alle estremità, al tronco, alle alte vie aeree e ai visceri addominali che apparentemente insorgono spontaneamente o conseguenti ad un trauma.

I sintomi hanno inizio solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza, l'età di esordio si aggira in media intorno agli 11 anni. Dall'inizio della malattia, la maggior parte dei pazienti ha episodi ricorrenti di edema. Ci sono intervalli liberi dalla sintomatologia, ma dovuti al normale decorso della malattia.

L'edema della cute è il sintomo più frequente (97%), riguarda soprattutto le estremità mani, braccia, piedi e nel 60% dei casi gli arti superiori. Nel 78% dei pazienti con edema della cute si presenta anche edema del volto e in molti casi questo fenomeno può interessare la laringe, con cambiamento della voce (voce profonda, raucedine, afonia), e associata a dispnea e senso di soffocamento. Da molti pazienti viene anche riferita una "sensazione di corpo estraneo in gola" e disfagia.

Altre sedi dove l'edema si localizza sono il palato molle, l'ugola e la lingua: in quest'ultimo caso ricorre frequentemente l'ostruzione delle alte vie aeree. Molto spesso però l'edema laringeo si presenta senza simultaneo edema del palato molle e della lingua.

Anche gli episodi di dolore addominale si presentano con elevata frequenza (73%) tale da rientrare tra i sintomi cardine della malattia.

Possono verificarsi episodi di cefalea anche severa senza manifestazioni di edema. Nei casi più severi questa può durare da qualche ora a qualche giorno. Si accompagna a vari altri sintomi: senso di pressione alla testa o agli occhi, disturbi della vista, quali visione sfocata, diplopia, ristrettezza del campo visivo; vertigini, atassia, vomito e una certa riduzione nelle capacità mentali e fisiche.

I criteri diagnostici sono riportati in tabella, devono essere presenti almeno un criterio clinico e uno di laboratorio.

Criteri clinici	1. Angioedema sottocutaneo, non pruriginoso, non eritematoso, autolimitantesi, solitamente ricorrente e di lunga durata (più di 12 ore), senza orticaria, talvolta preceduto da un eritema serpiginoso
	2. Dolori addominali ricorrenti (spesso con vomito e/o senza diarrea) senza altra causa organica, a risoluzione spontanea in 12-72 ore
	3. Edemi laringei ricorrenti
	4. Storia familiare conclamata di angioedema da carenza del C1 inibitore
Criteri di laboratorio	1. Livelli antigenici di C1 inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate e dopo il primo anno di vita
	2. Livelli di attività funzionale di C1 inibitore <50% del normale in 2 determinazioni separate dopo il primo anno di vita
	3. Mutazione del gene di C1 inibitore che altera la sintesi e/o la funzionalità della proteina

Le conoscenze acquisite negli anni hanno permesso di poter porre una precisa diagnosi e di avere a nostra disposizione dei trattamenti molto efficaci.

In presenza del solo criterio clinico numero 4 e di un criterio di laboratorio, il paziente viene definito **"portatore asintomatico"**.

È INDICATO ESEGUIRE IL DOSAGGIO DI C1 INIBITORE (ANTIGENICO E, SE NORMALE, FUNZIONALE) NEI SEGUENTI CASI:

- angioedema ricorrente senza orticaria non responsivo ad antistaminici e cortisonici;
- dolori addominali ricorrenti senza causa apparente;
- storia familiare di angioedema;
- storia familiare di carenza di C1 inibitore;
- angioedema in presenza di bassi livelli di C4.

Di seguito una classificazione delle gravità dell'angioedema:

- lieve: non interferisce con le attività del paziente;
- moderato: alcune attività sono di difficile esecuzione, ma il paziente provvede autonomamente
- moderato-severo: alcune attività sono di difficile esecuzione ed il paziente necessita di un supporto terapeutico per modificare la sua condizione, oppure la localizzazione della manifestazione comporta il rischio di evolvere in edema laringeo (edema periorale o del collo);
- severo: impossibilità a dedicarsi a qualunque attività, il paziente necessita di supporto terapeutico, localizzazione oro-faringea.

4. Terapia

Le finalità del trattamento sono rivolte a:

- evitare comportamenti/terapie che favoriscono l'insorgenza degli attacchi;
- eliminare la mortalità e ridurre le conseguenze degli eventi acuti (terapia dell'attacco acuto);
- ridurre gli effetti invalidanti della malattia che derivano dalla frequente ricorrenza di eventi acuti (profilassi a lungo termine);
- prevenire lo scatenamento di attacchi in condizioni particolari (profilassi a breve termine).

Terapia a lungo termine è instaurata nei pazienti affetti da HAE (Hereditary Angioedema) in cui i sintomi si presentano con una frequenza maggiore di tre volte al mese, ovvero in quei pazienti nei quali la gravità dei sintomi porta il paziente ad avere delle limitazioni nella sua normale vita quotidiana.

La terapia a lungo termine si basa, fundamentalmente, sull'utilizzo di due classi di farmaci, gli androgeni attenuati e gli antifibrinolitici.

Gli androgeni attenuati (17- α -alchilati) sono diventati uno dei trattamenti di scelta per la terapia dell'HAE. Di questa classe farmacologica fanno parte lo Stanazolo ed il Danazolo. Il Danazolo è ormai preferito allo Stanazolo per i suoi minori poteri virilizzanti. Il dosaggio del Danazolo è di 50-400 mg/die, mentre per lo Stanazolo è di 1-4 mg/die. Solitamente s'inizia la terapia con una dose alta, di attacco, che poi è scalata fino ad arrivare alla dose minima efficace, che solitamente risulta essere di 200 mg/die. Il razionale dell'utilizzo di questa classe di farmaci è nel loro ruolo nello stimolare la produzione di C4 e di C1-INH da parte del fegato.

Gli effetti collaterali degli androgeni attenuati sono dose dipendente, e sono soprattutto la virilizzazione e la possibile epatotossicità, fino all'adenoma epatocellulare. Tra gli effetti collaterali minori vi è l'aumento ponderale, crampi e debolezza muscolare, cefalea, depressione, astenia, nausea, costipazione ed irregolarità mestruali.

I pazienti in trattamento con androgeni attenuati devono controllare la funzionalità epatica ogni 6 mesi, e devono effettuare un'ecografia del fegato e delle vie biliari ogni anno.

Gli androgeni possono interferire con la normale maturazione sessuale ed i loro effetti sul feto non sono conosciuti, ne è quindi controindicato l'utilizzo in corso di gravidanza e nei bambini piccoli.

La trasformazione del plasminogeno in plasmina e la conseguente attivazione del fattore XII della coagulazione va a stimolare la cascata complementare, con conseguente utilizzo di C1-INH; i farmaci antifibrinolitici inibiscono l'attivazione del plasminogeno, con il conseguente "risparmio" di C1-INH.

In passato era utilizzato l'acido ϵ -aminocaproico, con un dosaggio di 7-10 gr/die, ora è utilizzato l'acido tranexamico con un dosaggio di 1-2 gr/die.

Gli effetti collaterali includono nausea, vertigini, diarrea ipotensione posturale, astenia, crampi muscolari con aumento degli enzimi muscolari e problemi di trombosi.

Nei pazienti in trattamento devono essere eseguiti controlli della funzione epatica ogni 6 mesi e l'esame del fondo dell'occhio ogni anno.

È raccomandato studiare tutti i pazienti che devono essere sottoposti a terapia con acido tranexamico per i fattori trombofilici congeniti ed acquisiti.

In passato sono stati utilizzati gli antiserotonergici, e soprattutto la Cinnarizina ad un dosaggio di 50-150 mg/die, per il loro potere antiserotonergico, antiistaminergico ed anticomplementare.

Profilassi a breve termine si effettua con la finalità di evitare la comparsa di angioedema nei soggetti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare dei traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo come per esempio interventi odontoiatrici o manovre endoscopiche.

Come è noto, i traumatismi in quelle regioni possono scatenare degli attacchi di edema molto pericolosi per la vita del paziente.

Il trattamento più diffuso per questo tipo di situazione è la somministrazione dell'inibitore plasmatico della C1 esterasi che va attuato entro le 6 ore precedenti l'evento a rischio.

Terapia sostitutiva con l'inibitore della C1 esterasi è il trattamento di prima scelta raccomandato a livello nazionale e internazionale per gli attacchi acuti di AEE, secondo quanto stabilito da un documento di consenso italiano (8) e da un documento di consenso britannico (5).

L'inibitore umano della C1-esterasi è un farmaco che è entrato in uso per il trattamento dell'attacco acuto già a partire dal 1980. Da allora diversi preparati sono stati utilizzati e diversi sono stati studiati per essere disponibili; quello registrato attualmente in Europa e in Italia è il Berinert.

Il Berinert è un concentrato pastorizzato e liofilizzato della proteina plasmatica umana da assumere per somministrazione endovenosa, e trova la sua applicazione principale nella terapia degli attacchi acuti e nella terapia di profilassi degli attacchi acuti.

L'icatibant è un decapeptide sintetico (peso molecolare 1304.6), simile alla bradikina, ma con cinque aminoacidi non proteinogenici. È un potente, specifico e selettivo antagonista del recettore BKR2, privo di attività agonista residua, che non interagisce con nessun altro recettore e con una forte resistenza all'azione delle peptidasi. È disponibile per la somministrazione sottocutanea.

In questi anni un'azienda olandese, la Pharming, ha creato e studiato un C1 inibitore prodotto tramite ingegneria genetica da latte di conigli transgenici per il C1 inibitore umano. Sono stati effettuati diversi studi ai quali anche il nostro gruppo ha partecipato. (10, 11)

Contest alfa è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana (rhC1INH) che è stato registrato con il nome di Ruconest. Il 28/10/2010 la commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio valida per tutta l'Europa. Il farmaco viene distribuito dall'azienda Swedish Orphan Biovitrum (SOBI), con classe di rimborsabilità C. Ruconest è indicato nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema ereditario.

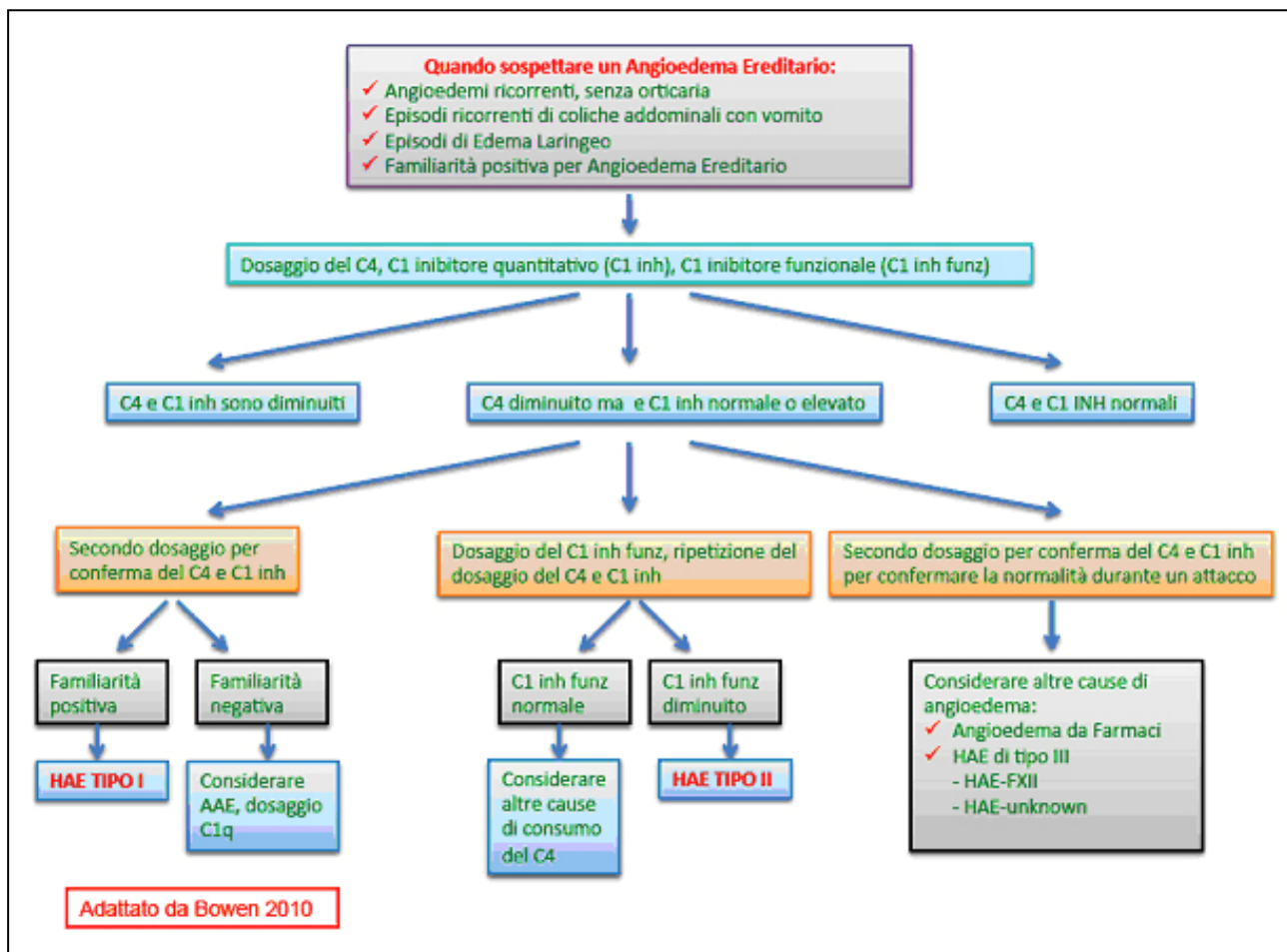
Farmaci in studio

L'Ecallantide (DX88, Dyax Corp. Genzyme, MA, USA) è una proteina ricombinante, individuata da Dyax, di peso molecolare 7054 kDa, formata da 60 aminoacidi. È basata sul primo dominio di Kunitz, il sito reattivo dell'aprotinina, un inibitore delle proteasi a largo spettro, estratto dal polmone di bovini, che fu usato con successo nel passato per trattare gli attacchi acuti nei pazienti con HAE. Il DX88, in vitro, lega e inibisce la kallikreina plasmatica umana con una specificità e un'affinità superiore al C1INH. In questo modo la produzione di bradikina dal suo precursore, il kininogeno ad alto peso molecolare, è down-regolata. L'effetto finale è paragonabile all'azione del C1INH, tuttavia l'attività inibitoria dell'Ecallantide nei confronti del C1r, del C1s, del fattore XII, del fattore XI è decisamente inferiore rispetto a quella del C1INH. È attualmente autorizzato negli USA per la terapia dell'attacco acuto, con una posologia di 30 mg/die disponibili sottoforma di iniezioni per uso sottocutaneo da 10 mg. Una dose addizionale di 30 mg può essere prevista nelle 24 ore successive, se la sintomatologia persiste.

Nei trials di fase II (9) in pazienti con HAE, il DX88 ha mostrato la sua efficacia nei confronti del placebo ed è risultato ben tollerato. Gli effetti indesiderati riportati sono stati vertigini, cefalea, nausea, fatica, vomito ed innalzamento degli indici di funzionalità epatica. Inoltre si è riscontrato un allungamento del tempo di aPTT, cosa che non ci stupisce, dal momento che la kallikreina e il fattore XIIa, sono posti all'inizio della cascata coagulativa. Questo aspetto va valutato attentamente, data la possibile interazione tra l'Ecallantide e farmaci usati routinariamente. La possibilità di usare il DX88 rischia di essere inficiata dalla formazione di anticorpi contro la molecola e da reazioni anafilattiche scatenate dalla proteina, eventi verificatisi entrambi nella sperimentazione in pazienti con HAE. Successivamente la formulazione da 30 mg sottocute è stata testata in in due trials di fase III, EDEMA 3 e EDEMA 4 (9), e si è dimostrata efficace e ben tollerata, essendo stati riportati solo pochi casi di reazioni acute (rinite, flushing e/o nausea) e un solo caso di reazione anafilattica. In entrambi in trials l'efficacia terapeutica variava in funzione del sito anatomico coinvolto, con la maggiore efficacia associata a attacchi in sede addominale o laringea, e si è mantenuta per 24 ore dopo la somministrazione.

5. Implementazione del PDTA

Una volta avanzato il sospetto diagnostico di angioedema ereditario si propone un percorso diagnostico di conferma.



In questo schema viene descritto il percorso diagnostico nel caso di sospetto di angioedema ereditario, se un paziente presenta episodi di angioedema ricorrenti, senza orticaria, e/o coliche addominali ricorrenti e/o edemi laringei, soprattutto se in presenza di familiarità per angioedema ereditario si deve effettuare il dosaggio del C4 e del C1 inibitore quantitativo, inizialmente.

Se il C4 ed il C1 inibitore sono diminuiti vi è la diagnosi di angioedema ereditario di tipo I, al contrario se nono nei range di normalità bisogna andare ad indagare altre cause di angioedema.

Se il C4 è diminuito, ma il C1 inibitore risulta nei range di normalità o addirittura aumentato, si deve andare a ridosare il C1 funzionale, e se si trova ridotto si può fare diagnosi di angioedema ereditario di tipo II.

Se il secondo dosaggio conferma la normalità dei parametri, si deve cercare di effettuare il dosaggio durante l'attacco di angioedema.

5.1 Trattamenti medici e chirurgici, anche in emergenza-urgenza

Il pronto soccorso è il luogo a cui più frequentemente si rivolgono i pazienti in corso di attacco acuto di angioedema. Spesso si tratta di un primo episodio, a volte invece l'angioedema rappresenta un sintomo ricorrente all'interno di un quadro clinico già definito o, più frequentemente, ancora da inquadrare. La vera emergenza medica è rappresentata dagli attacchi di angioedema a livello della glottide, o anche dagli attacchi addominali, che possono condurre a manovre chirurgiche non necessarie, se non tempestivamente diagnosticati.

Per i pazienti con diagnosi accertata di Angioedema Ereditario esiste una via preferenziale di accesso al pronto soccorso. Al loro arrivo al triage i pazienti mostrano il certificato che viene loro rilasciato al momento della diagnosi, nel quale è riportato il dosaggio del farmaco da somministrare in caso di attacco acuto, nonché i numeri di riferimento da utilizzare in caso di necessità.

All'ingresso del pronto soccorso, sulla base della sintomatologia obiettivabile, verrà assegnato un codice di gravità: "codice rosso" in caso di sintomi di interessamento delle alte vie respiratorie o di edema della glottide; "codice giallo" in presenza di edema del volto, del collo e nei casi di sintomatologia dolorosa gastro-intestinale; "codice verde" per tutte le manifestazioni di edema cutaneo dei distretti periferici.

Per quanto riguarda i pazienti con diagnosi accertata:

- in caso di coinvolgimento del volto e/o della glottide il soggetto va subito sottoposto a terapia salvavita utilizzando il farmaco che il paziente utilizza di solito; in caso di mancata remissione dei sintomi si utilizza l'altro farmaco previsto per la terapia dell'attacco acuto, il paziente va tenuto in osservazione per almeno un'ora dopo la risoluzione della sintomatologia e contattato il nostro centro di riferimento per il follow up del caso.
- in caso di attacco addominale il paziente deve effettuare alcuni esami di laboratorio (emocromo, PCR, crasi epatica e renale e coagulazione) al fine di eseguire una diagnosi differenziale, nonché una ecografia addominale completa. Se quest'ultima non risulta dirimente, va effettuata una Tc addome, con e senza contrasto, e se necessario anche una consulenza chirurgica.

Una volta esclusa una causa organica di addome acuto, il paziente va trattato con il farmaco che utilizza di solito; se non vi è remissione dei sintomi si utilizza l'altro farmaco a disposizione del pronto soccorso, si tiene il paziente in osservazione per almeno un'ora dopo la risoluzione della sintomatologia e si contatta il nostro centro di riferimento per il follow up del caso.

La terapia dell'attacco acuto prevede, come già descritto, l'utilizzo del C1 inattivatore Berinert P e l'Icatibant .

In caso di coliche addominali il trattamento con tali farmaci può essere un criterio ex juvantibus per distinguere un attacco acuto addominale da un'emergenza chirurgica: in caso di mancato miglioramento sintomatologico va considerato il trattamento chirurgico.

Diversa è la situazione se il paziente che si presenta al pronto soccorso non ha ancora una diagnosi certa di angioedema ereditario. In questo caso, dopo un'attenta anamnesi ed esame obiettivo, il paziente viene trattato con una terapia a base di corticosteroidi, antistaminici ed adrenalina e si invia al nostro centro di riferimento per lo studio del caso, contattando direttamente il medico responsabile.

5.2 La presa in carico del paziente

All'interno Policlinico Tor Vergata sono presenti competenze specialistiche cliniche e di laboratorio, atte a venire incontro alle diverse necessità dei pazienti.

<i>Medico responsabile dell'Ambulatorio e Coordinatore: Prof. Roberto Perricone</i>		
Medico referente	Specialità	Problema clinico
Maria Domenica Guarino	Ricercatore in Reumatologia	Ambulatorio HAE
Sergio Bernardini Ilio Giambini	Biochimica Clinica	Diagnostica di laboratorio
Francesco Brancati	Genetista Clinico	Diagnosi genetica e consulenze genetiche
Carmen Petruzzello	Gastroenterologa	Problemi gastrointestinali
Patrizio Bollero Michele Miranda Fabio Della Rocca	Odontoiatra	Patologia odontoiatrica
Beniamino Susi	Direttore Pronto Soccorso	Via preferenziale per eventi acuti
Giuseppe Visconti	Direttore Sanitario	Referente Scientifico PDTA
Sabrina Ferri	Referente Aziendale Malattie Rare	Coordinatore dei percorsi multidisciplinari
Maria Rosa Loria	Responsabile URP	Coinvolgimento Associazioni

Vista la complessità della patologia e dei quadri clinici, la gestione del paziente viene effettuata in regime ambulatoriale e di ricovero, avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti dell'Ospedale.

L'ambulatorio specialistico per la diagnosi e la terapia dell'Angioedema Ereditario, diretto dal Prof. Roberto Perricone, presso la UOC di Reumatologia, riceve su appuntamento diretto previo accordo telefonico con la dott.ssa Guarino (3204333759), a tale ambulatorio afferiscono i pazienti già diagnosticati per le visite di follow up e i pazienti non diagnosticati che per sospetto diagnostico vengono inviati da altre strutture ospedaliere, dai MMG, o pazienti che per loro iniziativa chiamano il centro, l'ambulatorio è aperto tutti i giorni per le emergenze e nei giorni di giovedì e venerdì ore 9.00 alle ore 15 vengono svolte le visite di follow up e le prime visite.

Già durante la prima visita per i pazienti in attesa di diagnosi, dopo anamnesi ed esame obiettivo viene effettuato un prelievo per la diagnosi laboratoristica, con accesso diretto, in quanto è stato predisposto uno sportello dedicato per tali pazienti e postazioni presso l'ambulatorio specialistico per poter facilitare la parte burocratica, con tempi assai ridotti per il paziente.

Per i pazienti già diagnosticati e in terapia di profilassi, a frequenza semestrale vengono effettuati esami di laboratorio atti a valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali della terapia.

Il Genetista Medico, ci affianca al momento della diagnosi in quei casi in cui la sintomatologia clinica evocante la patologia non è suffragata da dati di laboratorio franchi, ma border-line, soprattutto in assenza di chiara familiarità; ha inoltre dedicato dei giorni in cui può effettuare delle consulenze genetiche per un'eventuale diagnosi prenatale, fondamentale per decidere al momento del parto se effettuare la terapia con C1 inibitore. L'U.O.C di Gastroenterologia, ha istituito un percorso preferenziale per i pazienti affetti da Angioedema Ereditario che necessita di una consulenza specialistica per il controllo della terapia e per i problemi gastrointestinali che possono insorgere in questi pazienti, dando appuntamenti diretti previo contatto telefonico allo 06-20900351 il venerdì dalle ore 10-13.

La U.O.C di Odontoiatria, ha dedicato, la mattina del mercoledì previo appuntamento telefonico allo 06 20900197, per visita consulenza odontoiatrica, in caso di pazienti che devono effettuare interventi odontoiatrici maggiori o comunque a rischio di scatenare un attacco acuto a livello della mucosa orale. e di seguire i piccoli pazienti affetti da angioedema ereditario nelle estrazioni dentarie o nelle manovre che pongano il rischio di angioedema a livello del cavo orale.

5.3 Collegamento con i servizi territoriali

Durante la prima visita ambulatoriale vengono effettuate le analisi di laboratorio per poter porre diagnosi, viene, quindi, in una visita di controllo fornito il certificato di esenzione, il piano terapeutico per i farmaci e una relazione per il MMG e per eventuali accessi in pronto soccorso dove si descrive la situazione clinica del paziente e le eventuali terapie da mettere in atto in caso di attacco acuto.

Si prende, inoltre, contatto con tutti i medici di MMG dei pazienti affetti per cercare di avere una rete di assistenza extraospedaliera il più possibile completa per il paziente.

Se medici di altre strutture sanitarie (Ospedali o MMG) volessero avere delucidazioni in merito al trattamento o gestione di un paziente affetto da Malattia Rara possono, con richiesta scritta inviata alla Direzione Sanitaria di Presidio fax 06-20900193 o E-mail: Malattierare.dsp@ptvonline.it, incontrare l'equipe di riferimento. La richiesta deve essere motivata al fine di organizzare un incontro con il personale dedicato del Policlinico Tor Vergata, per verificare eventuali problematiche connesse al percorso Diagnostico Terapeutico.

6. Le Associazioni dei malati

Il centro ha contatti con l'associazione dei malati A.A.E.E. - Associazione volontaria per la lotta, lo studio e la terapia dell'angioedema ereditario Onlus

“L'associazione ha lo scopo di: diffondere la conoscenza della malattia al fine di consentire una corretta diagnosi; agire perché in Italia si realizzi la disponibilità piena, ed ai più alti livelli qualitativi, dei farmaci e dei presidi terapeutici necessari alla prevenzione ed alla lotta contro la malattia; sostenere e favorire l'accesso di tutti i pazienti alle adeguate terapie; collaborare all'organizzazione dell'attività di assistenza ai pazienti affetti da angioedema ereditario; creare un documento sanitario di identificazione, ufficialmente riconosciuto con la descrizione della malattia, delle indicazioni terapeutiche d'urgenza e dell'indirizzo dei medici cui rivolgersi per ulteriori informazioni; promuovere incontri, convegni e congressi medico-sociali a livello nazionale ed internazionale. Promuovere incontri e scambi di informazioni tra pazienti, tra pazienti e medici, tra medici e medici.”

L'indirizzo del sito web è www.angioedemaereditario.org

Bibliografia

1. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334:1666-7.
2. EurordisCare2. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe. <http://www.eurordis.org>.
3. Guarino M.D, Perricone C., Guarino S., Gambardella S., D'Apice M.R., Fontana L., Perricone R. Denaturing HPLC in laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007; vol. 18
4. Guarino S., Perricone C., Guarino M.D., et al. Gonadal Mosaicism in hereditary angioedema. *Clinical Genetics*, 2006, vol 70.
5. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. C-1-INH Deficiency Working Group 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; 9 :308-20.
6. 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; 28;6(1):24.
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; 114(3 Suppl):S51-131.
8. Arcoleo F, Bova M, Cancian M, et al. [Italian Consensus Document for the diagnosis and the therapy of hereditary angioedema] Angioedema ereditario da carenza di C1 inibitore. Consensus document italiano per la diagnosi e terapia. *It J Allergy Clin Immunol.* 2008, 18, issue 4.
9. Sheffer AL, Champion 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(1):153-159.
10. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):821-827.
11. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Oct;116(4):876-83.