

**Centro di Riferimento Regionale
per la Diagnosi e Cura dell'Angioedema Ereditario (HAE)
presso U.O.C. di Patologia Clinica- Presidio "V. Cervello"**

Responsabile:

Dott. Francesco Arcoleo
Patologo Clinico Immunoematologo

Dove siamo:

A.O. "Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello"
UOC di Patologia Clinica – Presidio Ospedaliero: V. Cervello
Via Trabucco n.180, CAP 90146 Palermo
Edificio A
Tel: 091 6802882
Sito Web: www.ospedaliriunitipalermo.it
Fax: 091 6885343
Email: francescoarcoleo@aliceposta.it

Modalità di accesso:

Le visite, in convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, possono essere prenotate secondo una delle 3 diverse modalità sottostanti con ricetta del SSN riportante la voce: "Visita Immunologica" ed il sospetto clinico di Angioedema per il quale è richiesta la consulenza:

- telefonicamente al numero **0916802882**
- tramite fax al numero **0916885343** (inviando i propri contatti ai quali essere richiamati per fissare l'appuntamento)
- direttamente presso la **U.O.C. di Patologia Clinica-Presidio "V. Cervello"** dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 13.00.

L'ambulatorio è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 10.00 alle ore 12.00 (accesso previa prenotazione).

Angioedema ereditario: che cosa è

L'Angioedema Ereditario (HAE) è una malattia genetica rara, trasmessa come carattere autosomico dominante con una incidenza di 1:50.000 (1). La mutazione che sta alla base di questa patologia riguarda il cromosoma 11 ed in particolare il locus genico codificante per la proteina "**Inibitore della c1-esterasi**", fisiologicamente coinvolta nella regolazione del sistema del complemento. Quando mutato, il gene porta ad un ridotto livello sierico di Inibitore della C1-esterasi per diminuita sintesi o ridotta attività, che esita (in ambedue i casi) in una attivazione incontrollata della C1-esterasi con produzione di mediatori vasoattivi ed in particolare del peptide **bradichinina**, che fa parte del sistema di contatto ed agisce favorendo il passaggio di liquidi dai vasi nei tessuti, provocando la formazione di edemi. In condizioni normali, la liberazione di

bradichinina viene limitata dall'azione di C1-INH, per cui nel caso di una carenza di C1-INH viene rilasciata una quantità di bradichinina sensibilmente maggiore di quella necessaria.

Sebbene nel 75% dei casi la mutazione venga ereditata, nel 25% dei casi si tratta di una mutazione "de novo", che il soggetto porta all'interno del proprio patrimonio genetico come "capostipite" e che trasmetterà verticalmente alla progenie. L'Angioedema Ereditario è una patologia cronica e spesso invalidante che richiede una diagnosi il più possibile precoce, onde evitare di esporre il paziente ad inutili rischi con trattamenti inadeguati ed inefficaci. In atto, il ritardo diagnostico può essere anche di 15 anni.

I **sintomi** hanno inizio solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza, l'età di esordio può anche essere nei primi anni di vita. Dall'inizio della malattia, la maggior parte dei pazienti ha episodi più o meno ricorrenti di edema. Ci sono intervalli liberi dalla sintomatologia, ma dovuti al normale decorso della malattia. La sintomatologia tipicamente comprende gli attacchi di edema al volto, alle estremità, al tronco, alle alte vie aeree e ai visceri addominali che insorgono spontaneamente (almeno apparentemente) o conseguenti ad un trauma fisico o psicologico. L'edema della cute è il sintomo più frequente (97%), riguarda soprattutto le estremità (mani, braccia e piedi) e nel 60% dei casi gli arti superiori. Il oltre il 70% 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), dispnea e senso di soffocamento. Altre localizzazioni sono il palato molle, l'ugola e la lingua: in quest'ultimo caso ricorre frequentemente l'ostruzione delle alte vie aeree che può mettere il paziente in pericolo di vita. 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 senza manifestazioni di edema, che nei casi più severi possono durare da qualche ora a qualche giorno accompagnati 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.

La diagnosi di Angioedema Ereditario si avvale di criteri clinici e di laboratorio (vedi fig.1)

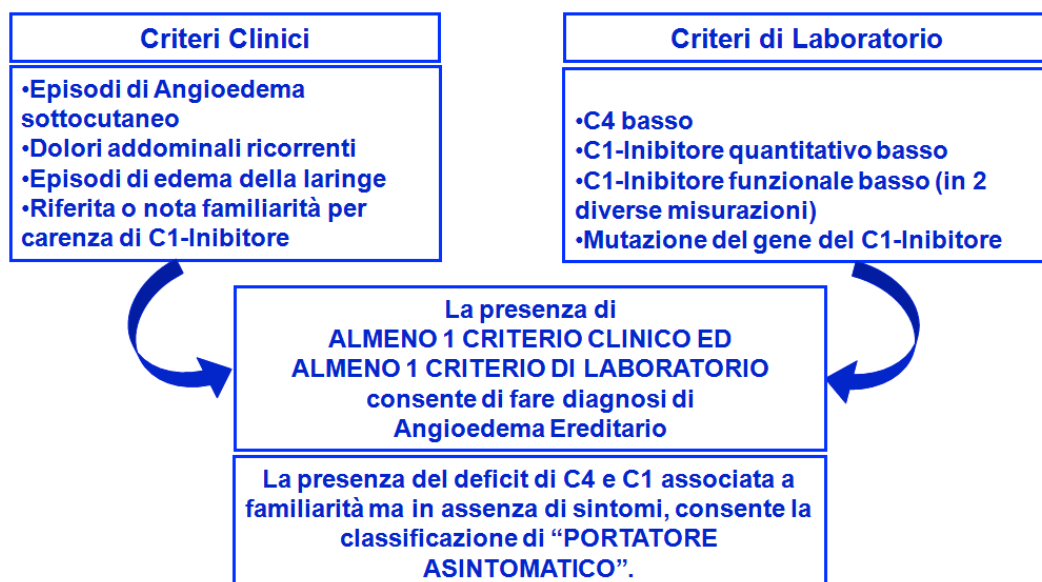


Figura 1. Criteri Clinici e di Laboratorio per la diagnosi di Angioedema Ereditario

e giacché l'angioedema è un sintomo presente in molteplici patologie, diventa essenziale valutare le caratteristiche cliniche e di laboratorio per una corretta diagnosi differenziale (vedi tab. 1).

Tipo di Angioedema	C1-INH quantitativo	C1-INH funzionale	C4	C1q	Anticorpi Anti-C1-INH
HAE-Tipo I	Basso	Basso	Basso	Normale	Assenti
HAE-Tipo II	>50%	Basso	Basso	Normale	Assenti
Angioedema Acquisito	Basso/normale	Basso	Basso	Basso (nel 70% dei pazienti)	Alto Titolo (nel 70% dei pazienti)

Tabella 1. Parametri Biochimici per la Diagnosi di Angioedema Ereditario e per la diagnosi differenziale di Angioedema Acquisito.
Livelli Bassi: valori inferiori al 50% del valore considerato "normale".
Cicardi M., Zanichelli A., Intern Emerg Med 2010

Sulla base del tipo di carenza di C1-Inibitore, si distinguono due tipi di HAE:

- tipo I, caratterizzato da un difetto quantitativo, è la forma più frequente manifestata dall'85% dei pazienti;
- tipo II, è caratterizzato da un difetto funzionale della proteina e riguarda il 15 % dei pazienti.

Le opzioni terapeutiche sono diverse in base alla tipologia di trattamento al quale il paziente deve essere sottoposto:

- terapia dell'attacco acuto
- terapia profilattica

La diagnosi corretta di Angioedema Ereditario è cruciale, considerando che l'uso delle tradizionali terapie con cortisonici, antistaminici ed adrenalina può risultare del tutto inefficace per la risoluzione di un attacco di Angioedema Ereditario, mettendo il paziente in pericolo di vita.

Attività del Centro:

Medico responsabile dell'Ambulatorio e Coordinatore:

Dott. Francesco Arcoleo

**Responsabile del Centro di Riferimento per la Diagnosi e Cura dell'Angioedema Ereditario
 Responsabile Medico dell'U.O. di Biochimica Clinica**

Al nostro ambulatorio afferiscono i pazienti già diagnosticati (circa 60) per le visite di controllo ed i pazienti non diagnosticati che per sospetto diagnostico vengono inviati da altre strutture ospedaliere o dai Medici di Medicina Generale, ma anche pazienti che per loro iniziativa personale chiamano il Centro. Generalmente al Centro si rivolgono pazienti affetti da angioedema di qualsiasi natura, per cui oltre all'Angioedema Ereditario vengono diagnosticate e curate altre distinte forme di angioedema (*Angioedema acquisito correlato alla deficienza di C1 inibitore, Angioedema acquisito idiopatico istaminergico con o senza orticaria, Angioedema acquisito idiopatico non-istaminergico, Angioedema da Ace-inibitori, Angioedema di 3^a tipo con C1 normale con o senza mutazione del fattore XII*).

Durante la prima visita ambulatoriale viene effettuato un colloquio con il paziente, un esame obiettivo ed una anamnesi approfondita; se necessario, vengono inoltre effettuati i prelievi di sangue periferico per la esecuzione delle analisi di laboratorio al fine di poter porre diagnosi nel più breve tempo possibile.

Se al paziente viene diagnosticato l'Angioedema Ereditario, viene fornito il certificato di esenzione, il tesserino attestante la malattia, il Diario annuale dove il paziente annota le crisi e le terapie adottate, il Piano Terapeutico per il ritiro dei farmaci, il manuale del Percorso Diagnostico

Terapeutico assistenziale (**PDTA**) per l'Angioedema Ereditario, l'erogazione del primo ciclo di terapia (qualora si tratti di farmaci H) ed una relazione dettagliata per il MMG e per eventuali accessi in pronto soccorso (in cui si descrive la situazione clinica del paziente e le eventuali terapie da utilizzare in caso di attacco acuto). Il paziente viene inoltre inserito nel Registro Regionale e Nazionale delle Malattie Rare.

Quando si presenta un paziente con '**Angioedema non diagnosticato**' in Pronto Soccorso (anche se un PS fuori dalla struttura ospedaliera), può essere richiesta la consulenza al responsabile del Centro di Riferimento, così da attivare il percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale più adatto alle circostanze.

Sebbene i trattamenti farmacologici vengano erogati ai pazienti in misura necessaria e sufficiente a trattare tutti gli attacchi acuti, la nostra farmacia ospedaliera ne fornisce una scorta anche al Pronto Soccorso al fine di poter trattare pazienti noti o sospetti in caso di emergenza ed al fine di garantire la disponibilità alle strutture periferiche eventualmente sprovviste di farmaco, in caso di emergenza.

Il Centro si fa inoltre carico di organizzare Convegni e Focus Groups sull'Angioedema Ereditario ed è sede di attività scientifica e di ricerca sulla patologia.

All'interno del centro ha sede la delegazione regionale della Associazione Pazienti Angioedema (AAEE) "Melchiorre Brai", una **ONLUS** per la lotta, lo studio e la terapia dell'angioedema ereditario. I pazienti ai quali viene fatta diagnosi di Angioedema Ereditario vengono dettagliatamente informati sulla Associazione e sui suoi ruoli; gli vengono inoltre forniti tutti i contatti necessari e la modulistica nel caso decidessero di iscriversi:

Percorsi Preferenziali per i pazienti:

Ai pazienti che contattano il Centro per una prima visita vengono date tutte le indicazioni riguardanti la tipologia di richieste da portare con sé ed eventuali comportamenti da osservare nei giorni precedenti l'appuntamento (particolari precauzioni alimentari, farmaci da evitare, osservazioni da riferire al medico etc.).

Per i pazienti che contattano il Centro per le visite di controllo, è stato creato un percorso preferenziale che consente la loro massima agevolazione.

Per i pazienti già diagnosticati ed in trattamento (in acuto od in terapia di profilassi), con frequenza semestrale (contestualmente alla visita di controllo ed al rinnovo del Piano Terapeutico) vengono effettuati, se necessario, gli esami di laboratorio atti a valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali conseguenti alla terapia.

Per i pazienti con diagnosi accertata di Angioedema Ereditario, esiste anche una via preferenziale di accesso al pronto soccorso. Al loro arrivo al triage i pazienti mostrano il certificato che hanno ricevuto 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.

Al momento dell'ingresso in pronto soccorso, sulla base della sintomatologia obiettivabile, verrà assegnato un codice di gravità:

- "**CODICE ROSSO**" in caso di sintomi che interessino le alte vie respiratorie o di edema della glottide;
- "**CODICE GIALLO**" in tutti gli altri casi.

Il Centro supporta inoltre i pazienti nella individuazione dei Centri di Riferimento per la diagnosi ed il trattamento nelle altre città (italiane ed estere) nel caso di familiari fuori sede, o spostamenti degli stessi pazienti per motivi personali, per vacanza o per lavoro.

In caso di interventi chirurgici e/o procedure potenzialmente traumatiche, il Responsabile del Centro di Riferimento si mette in contatto con il centro interessato al fine di fornire tutte le informazioni necessarie alla esecuzione di una corretta terapia profilattica pre-procedura ed eventuale terapia post-operatoria laddove necessaria e fornisce al paziente una certificazione attestante la necessità di tale terapia.

Il personale medico della U.O. di Ostetricia e Ginecologia e di Odontoiatria del P.O. "V. Cervello" ha maturato una consolidata esperienza nella esecuzione di procedure chirurgiche nei pazienti affetti da Angioedema Ereditario.

Equipe per la Diagnostica di Laboratorio per l'HAE:

- **U.O.C. di Patologia Clinica-Presidio "Cervello"**

Personale Medico:

Dott. Francesco Arcoleo
Responsabile del Centro di Riferimento
Responsabile della U.O. di Biochimica Clinica

Dirigenti Biologi:

Dott.ssa Angela Lo Giudice
Dott.ssa Angela Rao Camemi

Personale Tecnico:

Dott.ssa Sara Badalamenti
Dott.ssa Maria Garofalo
Sig. Matteo Nocera
Dott.ssa Maria Concetta Terruso

Personale Infermieristico:

Tutto il personale operante presso la sala prelievi della U.O. di Patologia Clinica

- **Genetica-Presidio "Cervello"**

Dirigenti Biologi

Dott.ssa Fiamma Bellanca
Dott. Carmelo Fabiano