



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



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

*I° FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica*

Centro di Riferimento per l'Angioedema Ereditario

Responsabile Prof.ssa Isabella Quinti

Viale dell'Università 37, 00185 Roma. *Tel e Fax: +39 06 49972007*

E-mail: isabella.quinti@uniroma1.it

Allergologia ed Immunologia Clinica Pediatrica

Responsabile Prof.ssa Marzia Duse

Dipartimento di Pediatria, Palazzina A, II piano. *Tel +39 06 49979308*

E-mail: marzia.duse@uniroma1.it

ANGIOEDEMA EREDITARIO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Settembre 2012,
aggiornato nel mese di Marzo 2016 Fondazione
Policlinico Tor Vergata, Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico Umberto I)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi.....	3
3. Terapia	5
4. Controlli di salute.....	7
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti.....	9
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	10
7. Rapporti con le Associazioni	11

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. La patologia ad ha un andamento cronico e invalidante, ma in alcuni individui può presentarsi in forma asintomatica.

Come succede per numerose malattie rare, al di fuori dei Centri Specializzati l'angioedema ereditario può essere difficile da diagnosticare. Per tale motivo, prima di giungere alla diagnosi, i pazienti possono effettuare numerose visite mediche e ricevere molteplici prescrizioni di farmaci e trattamenti, che possono risultare inappropriati e persino dannosi. Si stima che generalmente nelle malattie rare siano necessari dai 3 ai 5 anni prima di arrivare alla diagnosi; nel caso dell'angioedema ereditario, il ritardo di diagnosi può arrivare fino a 15 anni dall'esordio dei sintomi (1,2).

L'angioedema ereditario è una patologia trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalla presenza di una mutazione del gene che codifica per l'inibitore della frazione C1 del sistema complementare (C1 inibitore). Il sistema complementare è un sistema multi-enzimatico formato da circa 30 proteine del plasma, la maggior parte delle quali sintetizzata a livello epatico. Il nome deriva dai primi studi condotti alla fine del 1800, quando si riteneva che la funzione del sistema complementare fosse quella di "aiutare" gli anticorpi nella loro attività. Dalla sua scoperta, le conoscenze sul ruolo peculiare del sistema complementare nell'immunità innata sono in continuo aumento. È stato infatti scoperto che questo non ha semplici funzioni effettrici ma, al contrario, regola l'omeostasi vascolare ed ha un ruolo fondamentale nella la difesa dai patogeni, nell'eliminazione dei detriti cellulari e nella chiarificazione dagli immunocomplessi.

Il gene che codifica per l'inibitore del C1 si trova sul cromosoma 11. Finora sono state identificate oltre 180 mutazioni a carico di questo gene (3). **Le mutazioni provocano un riduzione dei livelli di C1 inibitore a causa di una sua ridotta sintesi o causa di un aumento del suo catabolismo (ridotta attività dell'inibitore dell'esterasi C1) o alla sintesi di una proteina quantitativamente normale ma non funzionante.** In entrambi i casi si verifica una incontrollata attivazione del sistema complementare che non può essere inibito. Questa attivazione incontrollata genera la liberazione di mediatori vasoattivi come la bradichinina che inducono edema.

Il primo difetto, di tipo quantitativo, corrisponde alla forma di Angioedema Ereditario di tipo I, mentre il secondo, di tipo qualitativo, definisce l'Angioedema Ereditario di tipo II. L'Angioedema di tipo I è la forma più frequente ed è riscontrato nell'85% dei pazienti, mentre l'Angioedema di tipo II è più raro (15 % dei pazienti).

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

2. Strumenti per la diagnosi

I tentativi di uniformare l'approccio diagnostico e terapeutico per la gestione dell'Angioedema Ereditario 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. Queste iniziative hanno in comune la finalità di effettuare la diagnosi quanto più precocemente possibile, in modo da ridurre il ritardo di diagnosi e la prescrizione di terapie non adeguate e di interventi chirurgici non necessari a cui vanno frequentemente incontro i pazienti con Angioedema Ereditario prima di ricevere la diagnosi.

La sintomatologia dell'Angioedema Ereditario è di tipo ricorrente, impattando significativamente sulla qualità della vita dei pazienti e limitandone le attività scolastiche, lavorative e sociali.

Gli episodi di edema sono tipicamente localizzati in corrispondenza di volto, estremità, tronco, alte vie aeree e dei visceri addominali. Gli attacchi possono insorgere spontaneamente o essere conseguenti ad un trauma. I sintomi compaiono solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza (età media all'esordio: 11 anni). Dall'esordio della malattia, la maggior parte dei pazienti ha episodi ricorrenti di edema, intervallati da periodi liberi da attacchi.

L'edema della cute è il sintomo più frequente (97%) e riguarda soprattutto le estremità degli arti superiori (mani, braccia) ma può coinvolgere anche i piedi.

Nei pazienti con edema della cute del volto può essere associato l'edema della laringe, con conseguente disfonia (voce profonda, raucedine, afonia), sensazione di corpo estraneo in gola, disfagia, dispnea e senso di soffocamento. Altre sedi di localizzazione dell'edema sono il palato molle, l'ugola e la lingua, con conseguente ostruzione delle alte vie aeree.

Tra i sintomi cardine della malattia sono inoltre annoverati gli episodi di dolore addominale (73% dei casi). I dolori addominali sono di tipo crampiforme e possono essere accompagnati da vomito e diarrea, mimando un quadro di addome acuto. Non è infrequente nella storia dei pazienti con Angioedema Ereditario il ricorso ad interventi addominali in urgenza non necessari in occasione di episodi di attacchi addominali.

Tra i sintomi associati all'Angioedema Ereditario rientrano inoltre gli episodi di cefalea, anche severa (senza manifestazioni di edema), della durata da alcune ore a qualche giorno. La cefalea può essere accompagnata da senso di pressione alla testa o agli occhi, disturbi del visus (visione sfocata, diplopia, ristrettezza del campo visivo), vertigini, atassia, vomito e una certa riduzione nelle capacità mentali e fisiche.

La presenza di uno o più dei sintomi riportati può porre il sospetto di Angioedema Ereditario. Una storia familiare positiva per carenza di C1 inibitore o per sintomi analoghi può essere di aiuto per sospettare tale patologia, anche se in circa un quarto dei pazienti non vi è alcuna familiarità (mutazioni de novo) (4).

In conclusione, nei seguenti casi è indicato eseguire il dosaggio, prima antigenico (quantitativo), poi funzionale (in caso di dosaggio antigenico normale) del C1 inibitore per sospetto Angioedema Ereditario:

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

Attualmente, la diagnosi di Angioedema Ereditario viene posta in presenza di almeno un criterio clinico associato ad un criterio di laboratorio (Tabella 1).

Tabella 1. Criteri diagnostici per l'Angioedema Ereditario

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

Di seguito, si riporta 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. Guarino S, Perricone C, Guarino MD, et al. Gonadal Mosaicism in hereditary angioedema. *Clinical Genetics*, 2006, vol 70.
5. 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
6. Guarino S., Perricone C., Guarino M.D., et al. Gonadal Mosaicism in hereditary angioedema. *Clinical Genetics*, 2006, vol 70.
7. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, e 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.
8. 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.

3. Terapia

Nell'Angioedema Ereditario 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 dell'attacco acuto.

- *Inibitore della C1 esterasi.* La 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 Angioedema Ereditario (5,8). Attualmente in Europa e in Italia gli inibitori umani della C1-esterasi registrati sono il Berinert ed il Cinryze. Il Berinert è un concentrato pastorizzato e liofilizzato della proteina plasmatica umana. Trova la sua applicazione principale nella terapia degli attacchi acuti e nella terapia di profilassi degli attacchi acuti. Viene assunto per via endovenosa. Il Cinryze è un derivato plasmatico di C1-INH umano per uso e.v.; registrato e rimborsato in Italia per tre indicazioni nei soggetti con diagnosi di angioedema ereditario: 1) trattamento degli attacchi acuti, 2) trattamento pre-procedura, 3) prevenzione di routine.
- *Antagonista del recettore della bradichinina.* L'icatibant (*Firazir*) è un decapeptide sintetico, simile alla bradichinina, ma con cinque aminoacidi non proteino-genici. 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.
- *C1 inibitore di sintesi.* In questi anni è stato è stato rilasciato un C1 inibitore prodotto tramite ingegneria genetica **a partire** da latte di conigli transgenici per il C1 inibitore umano. L'utilizzo di questo prodotto è stato valutato in alcuni studi clinici, a cui ha partecipato il Centro di Riferimento del Policlinico di Torvergata (9-10)
- *Analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana.* Contest alfa (Ruconest) è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana (rhC1INH). L'indicazione del Contest alfa è quella del trattamento nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema ereditario. Attualmente il farmaco viene distribuito con classe di rimborsabilità C.

Terapia a lungo termine. Viene instaurata nei pazienti affetti da Angioedema Ereditario in cui i sintomi si presentano con una frequenza superiore a tre volte al mese, ovvero in quei pazienti sintomi gravi, con limitazioni importanti nelle attività della vita quotidiana. La terapia prevede l'utilizzo di tre classi di farmaci: gli androgeni attenuati, gli antifibrinolitici e l'inibitore della C1 esterasi (Cinryze)

- *Androgeni attenuati.* Gli androgeni attenuati (17- α chilati) includono lo Stanazolo (1-4 mg/die) ed il Danazolo (50-400 mg/die), quest'ultimo maggiormente utilizzato per i suoi minori poteri virilizzanti. Il rationale 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. Il trattamento iniziale prevede una dose elevata, di attacco, che viene successivamente ridotta fino ad arrivare alla dose minima efficace, che solitamente risulta essere di 200 mg/die per il Danazolo. Gli effetti collaterali maggiori degli androgeni attenuati sono dose dipendente e sono costituiti dalla virilizzazione e dalla possibile epatotossicità, con eventuale sviluppo di adenoma epatocellulare. I pazienti in trattamento con androgeni attenuati devono quindi monitorare la funzionalità epatica ogni 6 mesi ed effettuare un'ecografia del fegato e delle vie biliari ogni anno. Tra gli effetti collaterali minori vi è l'aumento ponderale, crampi e debolezza muscolare, cefalea, depressione, astenia, nausea, costipazione ed irregolarità mestruali. Gli androgeni possono interferire con la normale maturazione sessuale ed i loro effetti sul feto non sono conosciuti: è quindi controindicato il loro utilizzo in gravidanza e nei bambini piccoli.
- *Antifibrinolitici.* I farmaci antifibrinolitici trovano un utilizzo nella terapia dell'angioedema ereditario in quanto bloccano la trasformazione del plasminogeno in plasmina con il conseguente "risparmio" di C1-INH. Infatti, la plasmina induce l'attivazione del fattore XII della coagulazione, stimolando la cascata complementare con conseguente utilizzo di C1-INH. Tra i farmaci antifibrinolitici, sono inclusi l'acido ϵ -aminocaproico (7-10 gr/die), a cui è attualmente preferito l'acido tranexamico con (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 con gli antifibrinolitici è consigliabile il monitoraggio della funzione epatica ogni 6 mesi e l'esame del fondo dell'occhio ogni anno. Nei pazienti candidati a tale terapia, è inoltre raccomandato lo studio dei fattori trombofilici congeniti ed acquisiti.
- *Inibitore della C1 esterasi.* L'inibitore della C1 esterasi (Cinryze) per la prevenzione di routine degli attacchi di angioedema deve essere utilizzato alla dose iniziale di 1000 unità e.v. ogni 3 o 4 giorni; l'intervallo di somministrazione potrebbe essere variato secondo la risposta del paziente.

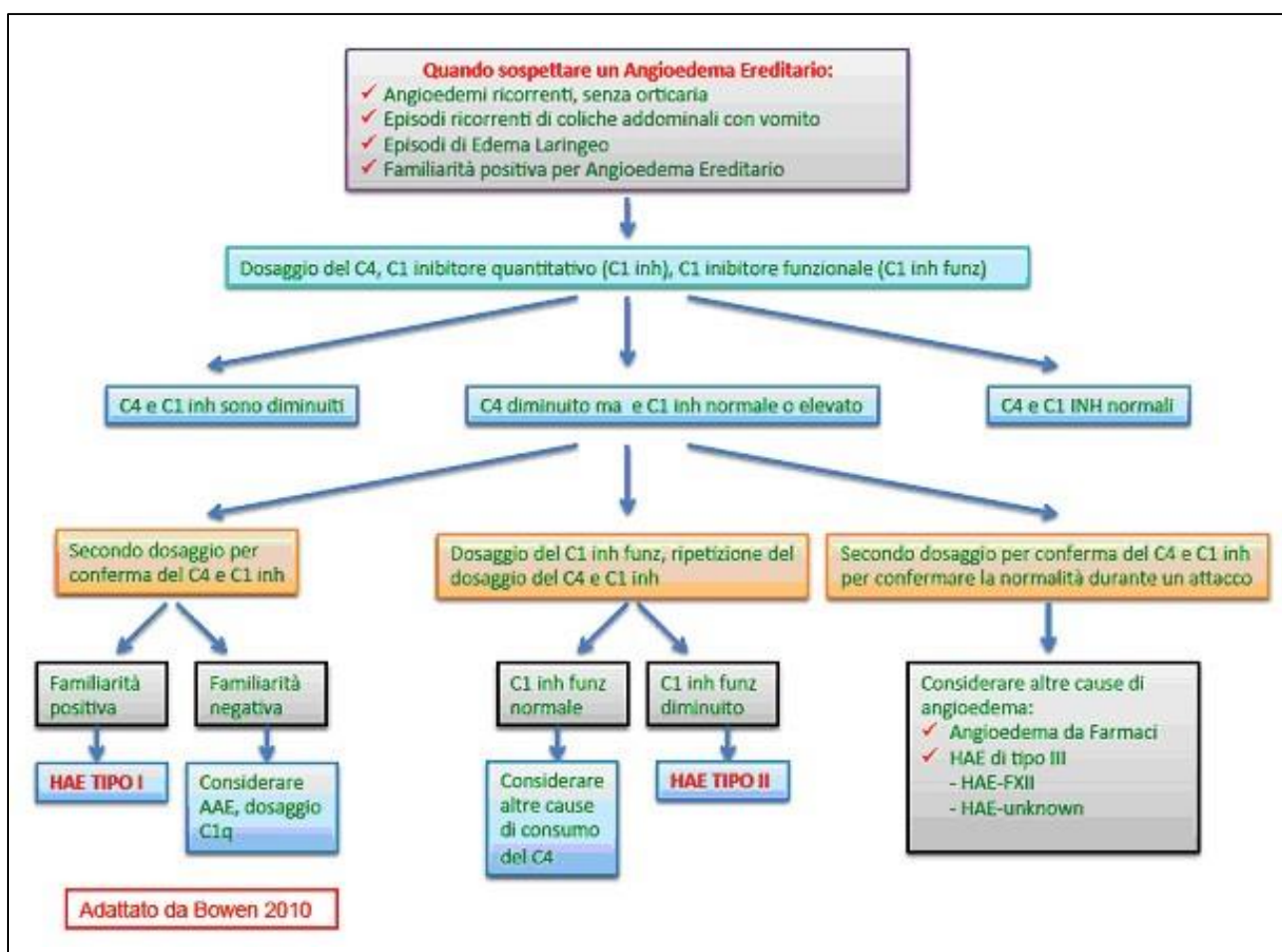
Profilassi a breve termine. Viene effettuata con la finalità di evitare la comparsa di angioedema nei soggetti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici o a manovre mediche che possono comportare dei traumatismi del cavo orale, faringeo e laringeo (per esempio interventi odontoiatrici, manovre endoscopiche). Infatti, è noto che i traumatismi di tali regioni possono scatenare degli attacchi di edema potenzialmente pericolosi per la vita del paziente. Il trattamento più diffuso per questo tipo di indicazione è la somministrazione dell'inibitore plasmatico della C1 esterasi (Berinert **(dose)** entro le 6 ore precedenti l'evento a rischio; Cinryze **(dose)** nelle 24 ore precedenti una procedura medica odontoiatrica o chirurgica).

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. 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.

4. Controlli di salute

ITER DIAGNOSTICO. Una volta avanzato il sospetto diagnostico di Angioedema Ereditario il paziente viene avviato ad un percorso diagnostico di conferma, riassunto nella Figura 1. Lo scopo dell'iter deve essere quello di confermare il sospetto clinico di Angioedema Ereditario, individuarne la tipologia ed escludere le altre cause di angioedema. Vista la complessità della diagnosi dell'Angioedema Ereditario, l'iter diagnostico dovrebbe essere affrontato all'interno dei Centri Specialistici di Riferimento.

Figura 1. Algoritmo diagnostico del paziente con sospetto Angioedema Ereditario.



Abbreviazioni: C1 inh C1 inibitore; C1 frazione C1 del complemento, C4 frazione C4 del complemento, HAE angioedema ereditario, AAE angioedema acquisito, FXII fattore XII della coagulazione.

Secondo l'algoritmo proposto in caso di sospetto clinico di Angioedema Ereditario, è necessario effettuare il dosaggio del C4 e del C1 inibitore quantitativo sierico.

Sono possibili i seguenti scenari:

- a. In caso di riduzione dei valori sierici di C4 ed il C1 inibitore, in presenza di una familiarità è possibile porre la diagnosi di angioedema ereditario di tipo I. In assenza di familiarità, deve essere considerata la diagnosi di angioedema acquisito, soprattutto nei soggetti in età adulta. In questo caso, è utile effettuare il dosaggio del frammento C1q, in quanto risulta generalmente ridotto nell'angioedema acquisito, ma normale nell'angioedema ereditario. In caso di angioedema acquisito, il paziente dovrebbe essere valutato per patologie neoplastiche, soprattutto gammopatie monoclonali e linfomi, ed eventualmente inviato per consulto dallo specialista ematologo.
- b. In caso di riscontro di C4 diminuito con C1 inibitore nel range di normalità o aumentato è necessario procedere al dosaggio del C1 funzionale: in caso questo sia ridotto, è possibile fare diagnosi di angioedema ereditario di tipo II. In caso anche il dosaggio del C1 funzionale sia normale, questo dovrebbe essere ripetuto durante l'attacco di angioedema.
- c. In caso i valori sierici di C4 e C1 siano compresi nel range normalità è necessario indagare le altre cause di angioedema (es: angioedema secondario a mutazione del fattore XII o angioedema da farmaci come ACE-inibitori).

Generalmente nell'iter diagnostico per la diagnosi di Angioedema Ereditario non sono inseriti test genetici per i pazienti con familiarità positiva. I test genetici possono essere utili in alcuni casi specifici, come nel sospetto di una forma sporadica o nei bambini di età inferiore all'anno.

TRATTAMENTO IN REGIME DI URGENZA. Il pronto soccorso è il luogo a cui più frequentemente si rivolgono i pazienti affetti da Angioedema Ereditario che manifestino un attacco acuto. 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.

Le vere emergenze mediche nei pazienti con angioedema ereditario sono rappresentate dagli attacchi di angioedema della glottide o addominali.

Per i pazienti con diagnosi accertata di Angioedema Ereditario esiste una via preferenziale di accesso al Dipartimento di Emergenza e Accettazione del Policlinico di Tor Vergata.

Al loro arrivo al triage i pazienti devono mostrare al personale sanitario il certificato rilasciato al momento della diagnosi, nel quale è riportato il dosaggio del farmaco da somministrare in caso di attacco acuto ed i numeri di riferimento da utilizzare in caso di necessità. Sulla base della sintomatologia obiettivabile, il personale del triage assegnerà 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.

La terapia dell'attacco acuto prevede l'utilizzo del C1 inibitor (*Cinryze* o *Beriner*) e l'icatibant (*Firazir*).

In caso di coinvolgimento del volto e/o della glottide il soggetto deve essere immediatamente sottoposto a terapia salvavita utilizzando il farmaco **riportato nel certificato che il paziente reca con sé**. In caso di mancata remissione dei sintomi, deve essere l'altro farmaco previsto per la terapia dell'attacco acuto. Dopo la risoluzione del quadro clinico, il paziente va tenuto in osservazione per almeno un'ora. Deve essere quindi contattato il Centro di Riferimento presso cui il paziente è in carico per il successivo follow-up.

In caso di attacco addominale, è necessario escludere una causa organica. Per tale motivo, il paziente deve effettuare gli esami di laboratorio necessari per eseguire una diagnosi differenziale (emocromo, PCR, funzionalità epatica e renale, coagulazione) ed essere sottoposto ad ecografia addominale completa **per escludere eventuali emergenze chirurgiche**. Se quest'ultima non risulta dirimente, può essere necessario effettuare TC addominale con e senza contrasto, ed eventualmente consulenza chirurgica. Una volta esclusa una causa organica di dolore addominale, il paziente va trattato con il farmaco **indicato dal certificato redatto dal Centro di Riferimento**; in caso di mancata remissione dei sintomi, deve essere utilizzato l'altro farmaco a disposizione del pronto soccorso. L'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'Angioedema Ereditario può essere considerato anche come criterio *ex juvantibus* per distinguere un attacco acuto addominale da un'emergenza chirurgica : infatti, in caso di mancato miglioramento sintomatologico il trattamento chirurgico deve essere considerato. Alla risoluzione del quadro clinico, il paziente deve essere monitorato per almeno un'ora. Deve essere quindi contattato il Centro di Riferimento presso cui il paziente è in carico per il successivo follow-up.

Per i pazienti in cui non è stata ancora posta una diagnosi certa di angioedema ereditario, dopo attenta anamnesi ed esame obiettivo, il paziente **dovrebbe essere** trattato con corticosteroidi, antistaminici ed adrenalina **secondo necessità** ed inviato Centro di Riferimento.

5. Modalità di accesso ai Centri e servizi offerti

Vista la complessità della patologia e dei quadri clinici, la gestione del paziente con Angioedema Ereditario viene effettuata in regime ambulatoriale e, se necessario, di ricovero, avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti. I Centri di Riferimento dei policlinici universitari di Tor Vergata e Umberto I lavorano in rete per la gestione e il trattamento dei pazienti affetti da Angioedema Ereditario.

Medico Referente	Specialità	Recapiti
Dott.ssa Maria Domenica Guarino	Allergologia ed Immunologia Clinica Adulto	Fondazione Policlinico Tor Vergata, Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Angioedema Ereditario Viale Oxford, 81 (Torre 6, 2° piano) 00133 Roma tel. 06 20900587/ 20900967
Dott.ssa Anna Maria Pesce	Allergologia ed Immunologia Clinica adulto	Policlinico Umberto I, Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia, Endocrinologia e Nutrizione Clinica. Viale dell'Università 37 00185, Palazzina A Il piano tel e fax +39 06 49972007
Prof.ssa Marzia Duse	Allergologia ed Immunologia Clinica pediatrica	Policlinico Umberto I, Dipartimento di Pediatria, Palazzina A, Il piano. tel 0649979308

L'ambulatorio specialistico per la diagnosi e la terapia dell'Angioedema Ereditario, diretto dal Prof. Roberto Perricone, presso la UOC di Reumatologia del Policlinico di Tor Vergata, riceve i pazienti su appuntamento diretto previo accordo telefonico con la dott.ssa Guarino (cell. 3317435820). A tale ambulatorio afferiscono sia i pazienti con diagnosi già effettuata per l'esecuzione delle visite di follow up, sia i pazienti con sospetto Angioedema Ereditario inviati da altre strutture ospedaliere, medici di medicina generale, nonché pazienti che si rivolgono al Centro su loro iniziativa. L'ambulatorio è aperto tutti i giorni per le emergenze e nei giorni mercoledì 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.

L'ambulatorio specialistico del Centro di Riferimento per l'Angioedema Ereditario, diretto dal Prof.ssa Isabella Quinti, presso la UOD Centro di riferimento per le immunodeficienze primitive del Policlinico Umberto I, Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia Immunologia e Nutrizione Clinica dell'Università degli Studi Sapienza, riceve i pazienti su appuntamento con la Dott.ssa Anna Maria Pesce, chiamando al numero: 0649972007 dal lunedì al venerdì, dalle 9,00 alle 14.00. L'ambulatorio si occupa di valutare i pazienti adulti con sospetta diagnosi di Angioedema Ereditario e seguire in follow up i pazienti con diagnosi accertata. All'interno del Policlinico Umberto I è inoltre presente un Ambulatorio Pediatrico per la diagnosi e il follow up del bambino con sospetto/accertato Angioedema Ereditario. L'Ambulatorio di Allergologia, Ematologia, Endocrinologia, Genetica, Immunologia, Reumatologia Pediatrica, diretto dal Prof.ssa Marzia Duse, presso il Dipartimento di Pediatria, Edificio A. I pazienti sono ricevuti su appuntamento con il Dott.ssa Lucia Leonardi, chiamando al numero: 0649979308 dal lunedì al venerdì, dalle ore 11.00 alle 13.00.

Nei Centri di Riferimento, una volta confermata la diagnosi di Angioedema Ereditario, vengono forniti al paziente:

- Il certificato di esenzione per **patologia rara**
- Il piano terapeutico per i farmaci prescritti dallo specialista Pediatra Immunologo
- Il relazione per il medico di medicina generale e per gli eventuali accessi in pronto soccorso, dove è riportata la patologia e le terapie da somministrare in caso di attacco acuto di angioedema.

Vista la complessità del quadro clinico, per i pazienti affetti da Angioedema Ereditario sono stati inoltre individuati all'interno del Policlinico di Tor Vergata alcuni servizi specialistici clinici e di laboratorio per la gestione delle problematiche inerenti alla patologia.

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

Il Genetista Medico affianca i Clinici al momento della diagnosi nei 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. Inoltre, sono stati previsti dei giorni dedicati alle consulenze genetiche per la diagnosi prenatale, fondamentale per la somministrazione al parto di terapia con C1 inibitore.

L' UOC di Gastroenterologia ha istituito un percorso preferenziale per i pazienti affetti da Angioedema Ereditario con manifestazioni gastro intestinali, previo appuntamento telefonico al numero 06-20900351 nella giornata di venerdì dalle ore 10 alle ore 13.

La UOC di Odontoiatria ha previsto degli appuntamenti dedicati previo appuntamento nella giornata di mercoledì. I pazienti possono prenotare la visita telefonando al numero 06 20900197. Il servizio è rivolto ai pazienti con Angioedema Ereditario, sia adulti che pediatrici, che necessitino di consulenza odontoiatrica in vista di interventi odontoiatrici maggiori o a rischio di scatenare un attacco acuto di angioedema a livello della mucosa orale.

6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali ed internazionali

Rapporti con la medicina territoriale. I Centri di Riferimento sono in contatto con i Medici di Medicina Generale che hanno in carico i pazienti affetti da angioedema ereditario, al fine di migliorare e completare la rete di assistenza extraospedaliera. I medici di medicina generale o gli specialisti impiegati in altre strutture sanitarie che necessitino di delucidazioni in merito al trattamento o la gestione di un paziente affetto da Angioedema Ereditario possono incontrare l'equipe di riferimento:

- con richiesta scritta inviata alla Direzione Sanitaria di Presidio fax 06- 20900193 o E-mail: Malattierare.dsp@ptvonline.it (centro di riferimento della Fondazione Policlinico Tor Vergata)
- per email: isabella.quinti@uniroma1.it (Policlinico Umberto I – adulti)
- per email: marzia.duse@uniroma1.it (Policlinico Umberto I – pediatria)

Rapporti tra i centri di riferimento. I centri di riferimento sono inseriti nel network italiano ITACA per la cura dei pazienti con Angioedema Ereditario.

7. Rapporti con le Associazioni

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.