



ORDINE PROVINCIALE
DEI MEDICI CHIRURGHI E
DEGLI ODONTOLATRI
DI VENEZIA



Associazione Allergologi Immunologi
Italiani Territoriali e Ospedalieri

Appropriatezza prescrittiva in Allergologia

15/04/2023 Sala Convegni OMCeO Venezia - Via Mestrina 86 - Mestre

ORTICARIA / ANGIOEDEMA

Alessandro Scarpa

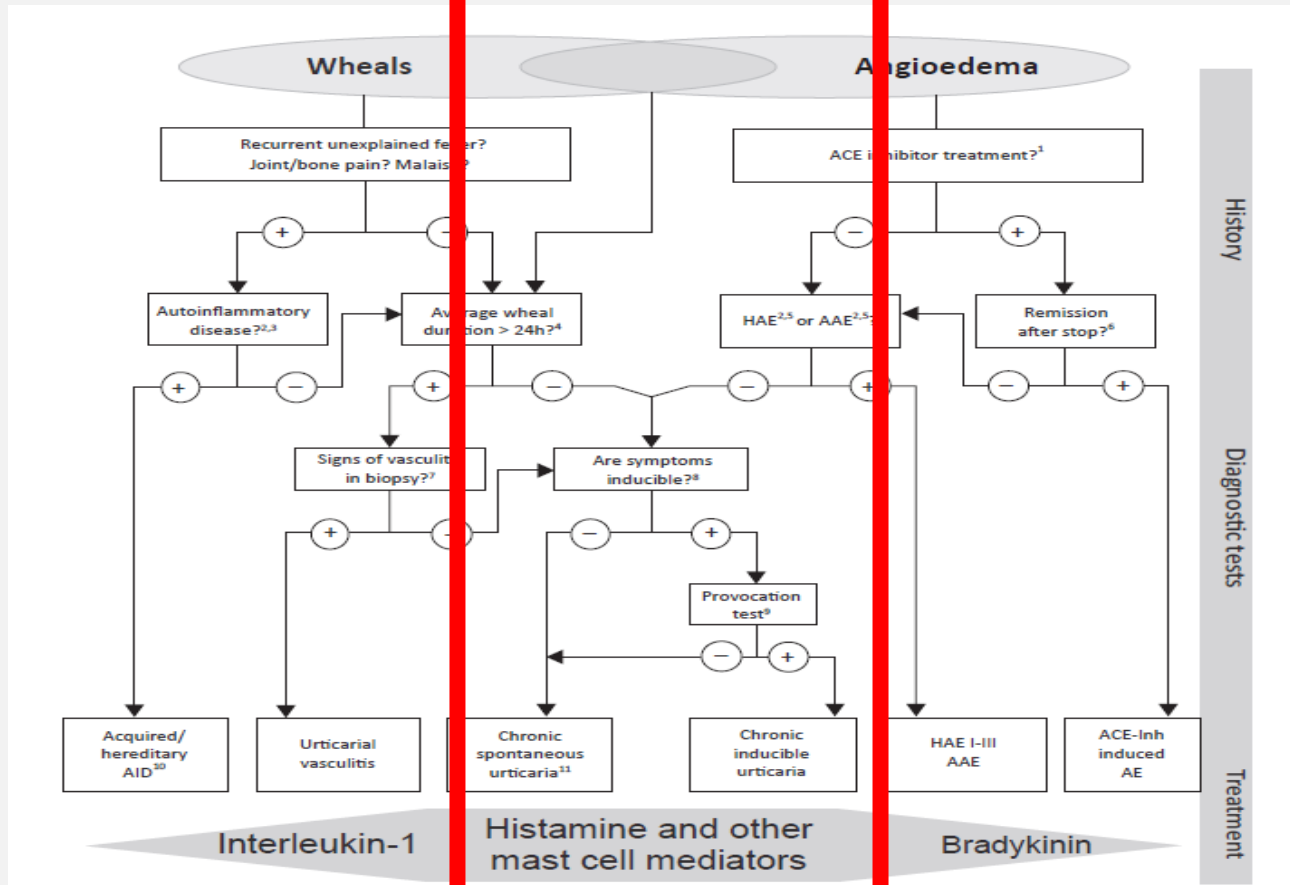
Dermatologia / Allergologia

UOS di Dermatologia, Mirano

Cioè

- cosa si intende per orticaria (cronica)?
- quando l'oc può essere gestita dal MMG?
- quando dobbiamo dubitare si tratti di orticaria (cronica)?
- e l'angioedema (senza orticaria)?
- ruolo dell'allergologo / dermatologo.





La classificazione della sdr. Orticaria / angioedema si basa sui meccanismi patogenetici

1. Istaminergico (→ MASTOCITA)

2. bradichininergico

3. IL-1- [o α -TNF] mediato [malattie auto-infiammatorie]

1. **istaminergico**: Orticaria Cronica

- INDUCIBILE (5%)
- SPONTANEA (95%)

ISTAMINA

- **RISPOSTA RAPIDA**
- **REMISSIONE RAPIDA**

ORTICARIA malattia caratterizzata da una tipica lesione cutanea elementare: il **POMFO**.

Eventuale concomitante **ANGIOEDEMA**.

POMFO: edema centrale circondato da eritema, associato a prurito o sensazione urente.

Può variare di **FORMA** e **DIMENSIONI** (da pochi millimetri a molti centimetri di diametro).

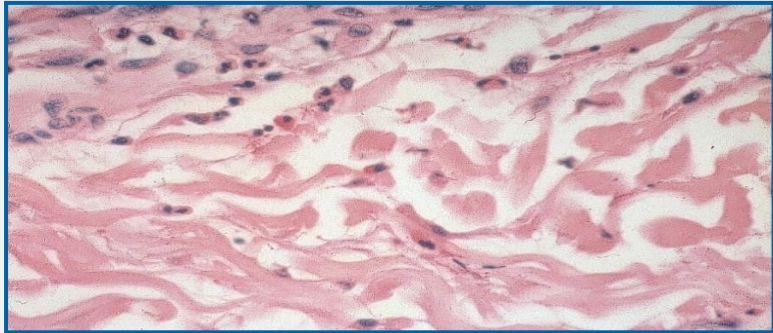
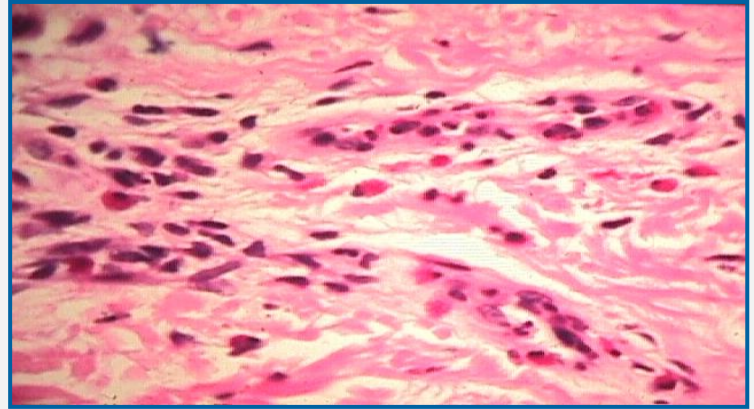
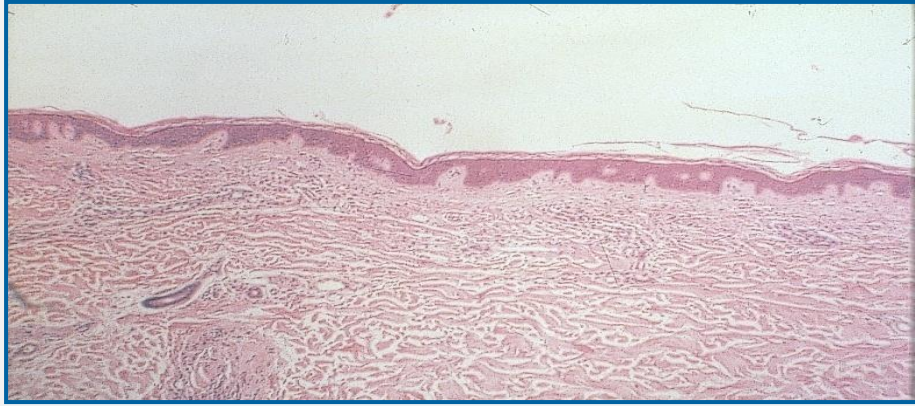
Compare rapidamente e **SCOMPARE IN MENO DI 24 ORE** senza esiti.





Angioedema: edema del derma profondo, del sottocute e/o della sottomucosa senza eritema, in genere non accompagnato da prurito, asimmetrico; risoluzione come sopra.

ISTOLOGIA



- **Edema**
- **Infiltrato perivascolare**
(neutrofili, eosinofili, linfociti, macrofagi)

ORTICARIA

```
graph TD; A[ORTICARIA] --> B[Acuta]; A --> C[Cronica];
```

Acuta

< 6 settimane

Cronica

> 6 settimane

Durata: la CSU è una malattia cronica la cui durata, nella maggior parte dei casi, viene stimata in 1-5 anni^{1,2}

Tra la popolazione di pazienti ai quali è stata diagnosticata la CSU:

il 50% dei casi si risolve entro 6 mesi dall'insorgenza²

il 20% dei casi si risolve entro 3 anni²

il 20% dei casi si risolve entro 5-10 anni²

<2% dei casi si risolve entro 25 anni²

Anni dalla diagnosi



• In casi molto rari la CSU può persistere fino a 50 anni¹

ORTICARIE ACUTE: CAUSE

infezioni

allergia a farmaci
(+MRGPRX2)

allergia alimentare

allergia al veleno di
imenotteri



Ipotesi etiologica
Conferma ipotesi eziologica


Frequenza

ORTICARIA CRONICA

- 5% INDUCIBILE
- 95% SPONTANEA

INDUCIBLE URTICARIA

PHYSICAL URTICARIAS

- dermographism 
- delayed-pressure urticaria
- exercise-induced urticaria
- cold urticaria**
- heat urticaria
- solar urticaria
- vibratory urticaria



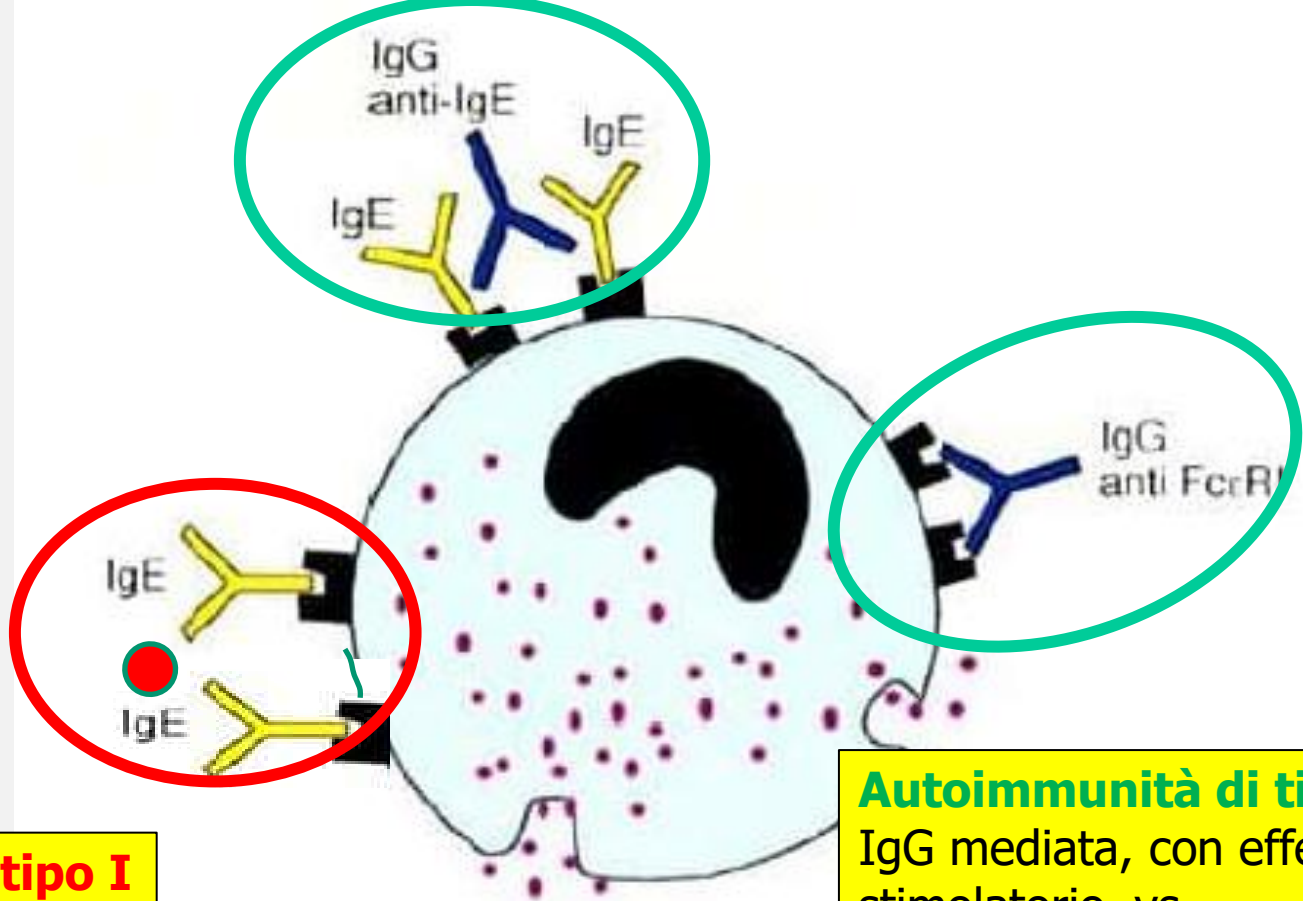
NON-PHYSICAL URTICARIAS

- cholinergic urticaria
- contact urticaria
- aquagenic urticaria**

5%

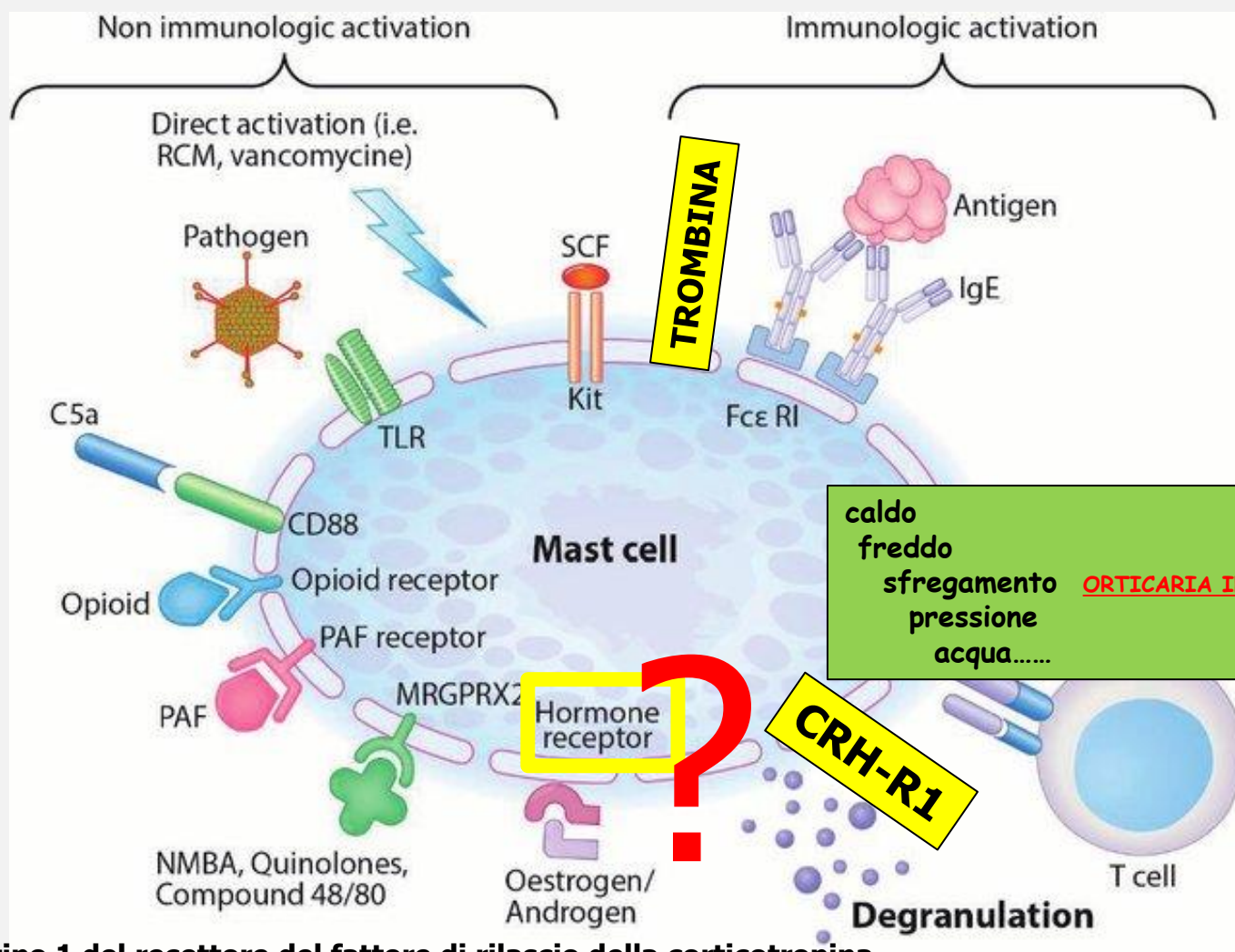
95%

**HAI DEI DUBBI SULL'
ORTICARIA
CRONICA SPONTANEA ?**



Autoimmunità di tipo I
 IgE mediata
 • > 200 autoallergeni [...]

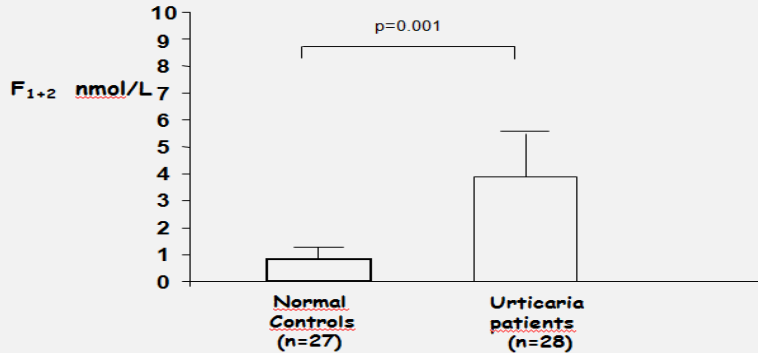
Autoimmunità di tipo IIb
 IgG mediata, con effetto stimolatorio, vs
 • IgE
 • FcεR1



CRH-R1: sottotipo 1 del recettore del fattore di rilascio della corticotropina

Coagulazione e orticaria cronica

Plasma levels of prothrombin fragment 1+2 in patients with chronic urticaria



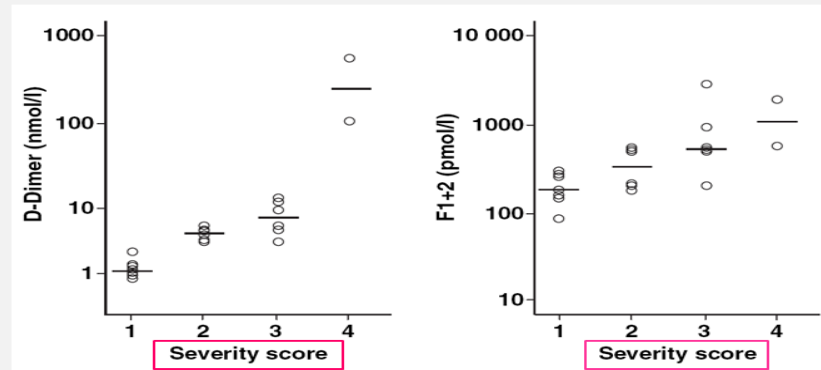
J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1113-7

Aumento protrombina

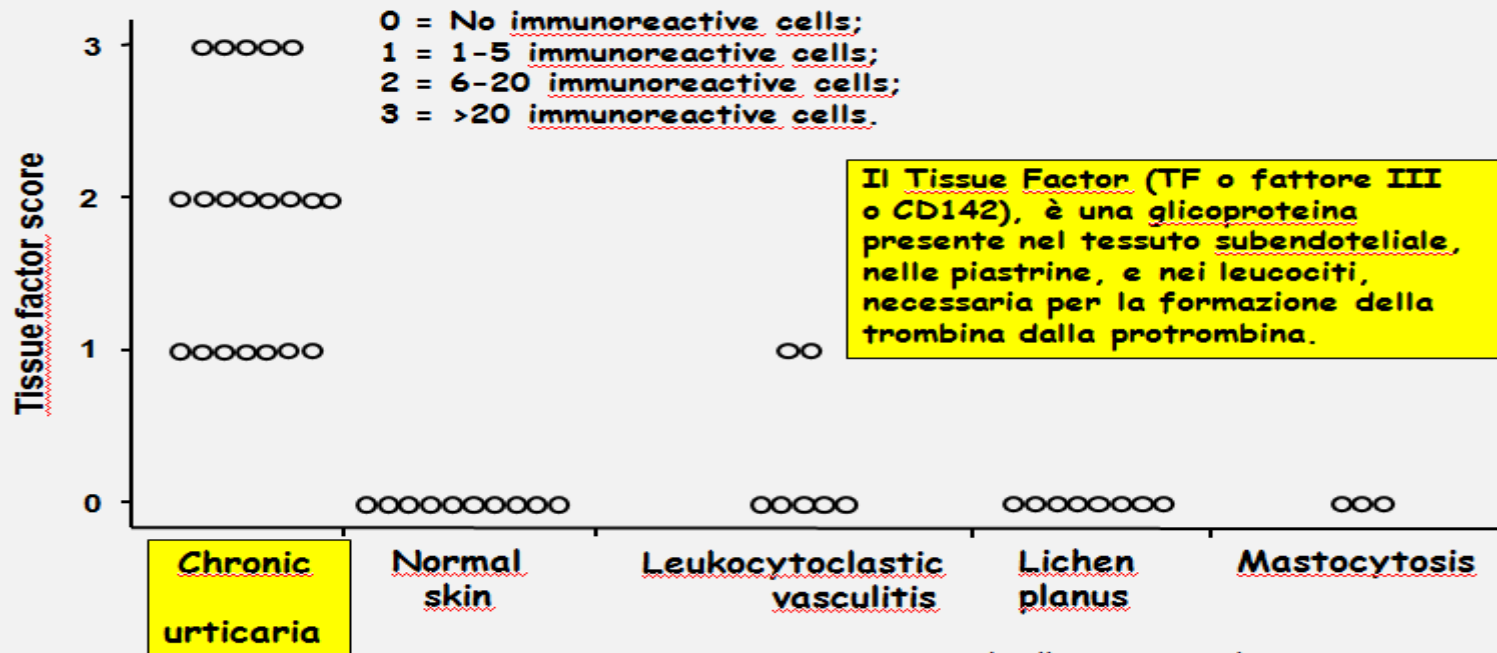
Aumento D dimero / F1-2

Coagulazione e orticaria cronica

Plasma levels of D-dimer and F1+2 in patients with chronic urticaria divided on the basis of their severity score



Scores of tissue factor immunoreactivity in tissue samples from chronic urticaria skin lesions, normal skin, and skin lesions characterized by non eosinophilic infiltrates



TROMBINA induce edema

- attraverso un aumento della permeabilità vascolare per un'azione diretta sull'endotelio
- stimolando la degranulazione mastocitaria
- generando C5a in assenza di C3, aggirando completamente la prima parte della cascata del complemento.

Autoanticorpi nei soggetti con CSU severa?

Trombina potrebbero avere un ruolo in altri pazienti?

I due meccanismi coesistono?

A Kasperska-Zajac¹, Z Brzoza, B Rogala

•2008 Nov;52(2):79-86. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.04.002. Epub 2008 May 16.

Chronic urticaria is characterized by mast cells/basophils activation

SEX HORMONES MODULATE IMMUNE AND INFLAMMATORY CELL FUNCTIONS, INCLUDING MAST CELL SECRETION, and are regarded as responsible for gender and menstrual cycle phase-associated differential susceptibility and severity of some autoimmune and inflammatory diseases.

Chronic urticaria is approximately twice more frequent in women than in men.

.....URTICARIA MAY BE ASSOCIATED WITH SOME DISEASES AND CONDITIONS CHARACTERIZED BY HORMONAL CHANGES, INCLUDING ENDOCRINOPATHY, MENSTRUAL CYCLE, PREGNANCY, MENOPAUSE AND HORMONAL CONTRACEPTIVES OR HORMONE REPLACEMENT THERAPY.



Short Report

Chronic urticaria and hormones: Is there a link?

! Correction(s) for this article ▾

E. Amsler, F. Augey, A. Soria, I. Boccon-Gibod, M.S. Doutre, P. Mathelier-Fusade, J.F. Nicolas, N. Rayson-Peyron, A. Gompel ✉

First published: 23 March 2016 | <https://doi.org/10.1111/jdv.13644> | Citations: 11

Conflicts of Interest

None of the authors have a conflict of interest to declare.

Funding Sources

No specific funding was required for this study.

What's already known about this topic?:

- Chronic urticaria (CU) has a high female predominance, but data concerning dependency on gonadal hormones remain scarce.

What does this study add?:

- A subset of women with CU exhibit exacerbation of their symptoms during the perimenstrual period, on hormonal contraception and, rarely, during pregnancy. This should be taken into account for a better management of these women.

Neural Regen Res. 2021 Nov; 16(11): 2184-2197.

Neuroimmune connections between corticotropin-releasing hormone and mast cells: novel strategies for the treatment of neurodegenerative diseases

Piplu Bhuiyan,¹ Yi-Wei Wang,² Huan-Huan Sha,¹ Hong-Quan Dong, PhD,^{1,*} and Yan-Ning Qian, MD, PhD^{1,*}

Corticotropin-releasing hormone is a critical component of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which plays a major role in the body's immune response to stress.

Mast cells are both sensors and effectors in the interaction between the nervous and immune systems. As first responders to stress, mast cells can initiate, amplify and prolong neuroimmune responses upon activation. Corticotropin-releasing hormone plays a pivotal role in triggering stress responses and related diseases by acting on its receptors in mast cells. Corticotropin-releasing hormone can stimulate mast cell activation, influence the activation of immune cells by peripheral nerves and modulate neuroimmune interactions.

The latest evidence shows that the release of corticotropin-releasing hormone induces the degranulation of mast cells under stress conditions.....

**Nel 30% delle CSU esacerbazione per
intolleranza ad ASA/FANS.**

CLASSIFICAZIONE DEI FANS DI MAGGIORE IMPIEGO IN BASE ALL'INIBIZIONE DELLE COX

1. **Inibitori della COX-1 e della COX-2:** salicilati, pirazolonici, piroxicam, ibuprofene, ketoprofene, fenamati, naprossene, ketorolac, etodolac, indometacina, etc.
2. **Deboli inibitori della COX-1 e della COX-2:** paracetamolo
3. **Inibitori parzialmente selettivi della COX-2:** nimesulide e meloxicam
4. **Inibitori selettivi della COX-2:** rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etc.

ESAMI EMATOCHIMICI SUGGERITI

NUMERO LIMITATO

- VES/PCR
- Emocromo con formula
- Elettroforesi sieroproteica
- Frazioni del complemento C3 e C4

- TSH
- Anticorpi anti-tireoperossidasi.
- D-dimero (marker di severità dell'orticaria)
- eventualmente procedere con indagini specifiche.

TERAPIA

Si raccomanda di misurare la severità della malattia mediante UAS-7

Table 4. The urticaria activity score (UAS7) for assessing disease activity in chronic spontaneous urticaria

Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/24 h)	Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20-50 wheals/24 h)	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (>50 wheals/24 h or large confluent areas of wheals)	Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

Sum of score: 0-6 for each day is summarized over one week (maximum 42)

Start with standard dose 2nd generation H₁-AH

If needed:

Increase 2nd generation H₁-AH dose (up to 4x)

**FINO A QUESTO PUNTO
LA GESTIONE
È SEMPLICE E
PENSO POSSA ESSERE
CONDOTTA NELL'AMBITO
DELLA MG**

Cioè

✓ cosa si intende per orticaria (cronica)?

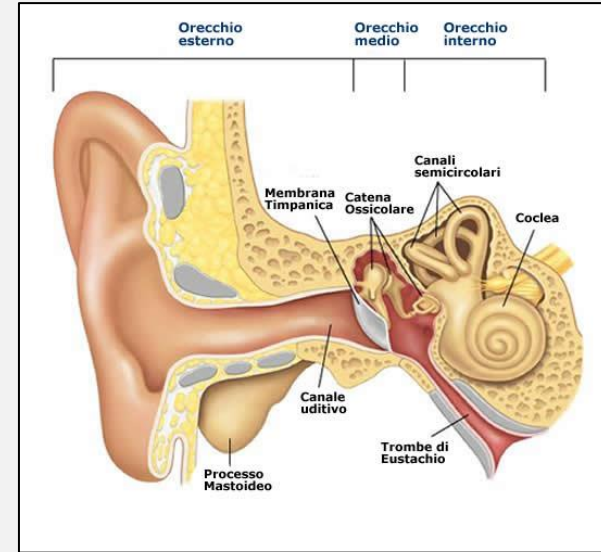
✓ quando l'oc può essere gestita dal MMG?

• quando dobbiamo dubitare si tratti di orticaria (cronica)?

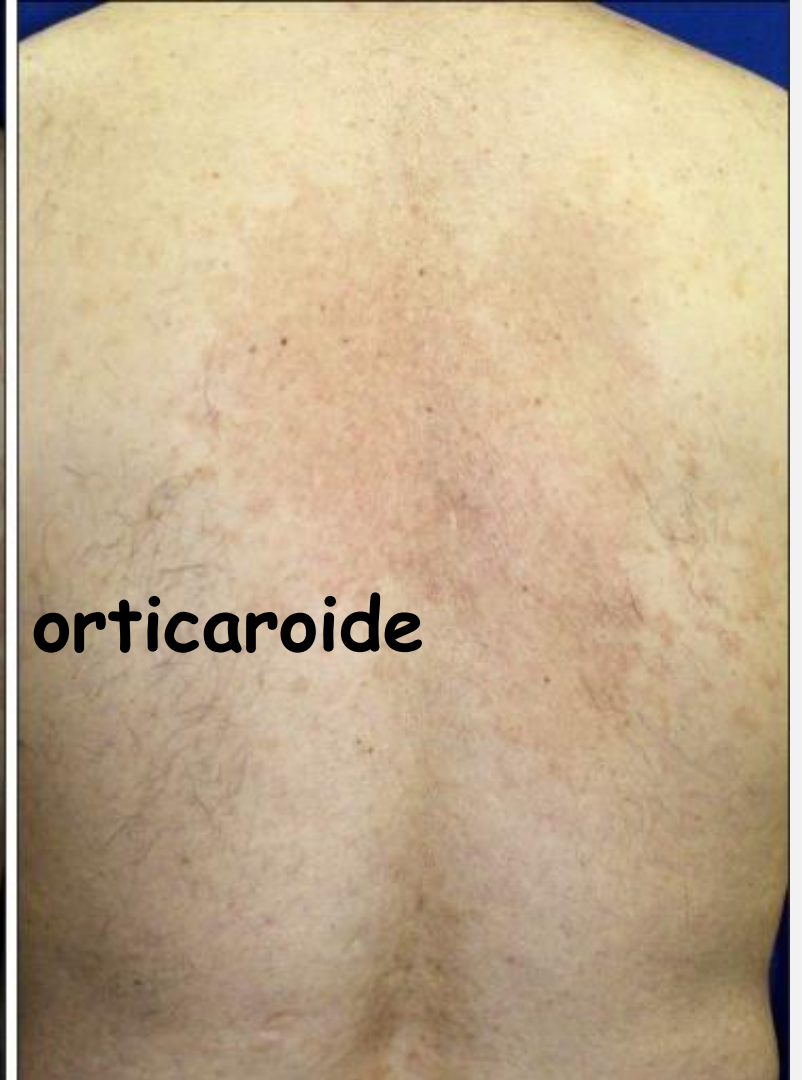
• ruolo dell'allergologo / dermatologo.



Il punto di vista dell'allergologo / dermatologo.....



ORTICARIA..... (???)



Dermatite orticaroides

Dermatite orticaroides: eruzione intensamente pruriginosa, per lo più ad eziologia ignota, resistente ai trattamenti caratterizzata da papule e placche eritematose che assomigliano all'orticaria, ma

PERSISTONO PER PIÙ DI 24 H E TALORA SONO ASSOCIATE A LESIONI DI TIPO ECZEMATOSO.

Patogenesi non completamente nota (ipersensibilità del IV tipo?).

Le caratteristiche istologiche della DO non sono specifiche: normale strato corneo, moderato edema dell'epidermide con minima spongiosi ed un infiltrato perivascolare di L / E (occasionalmente N) nel derma superficiale - medio. Occasionalmente cheratinociti apoptotici basali.

Quadri simili in reazioni a farmaci, lesioni da artropodi, virali, pemfigoide (fase prodromica).



Leucemia monocitica



ALEUKEMIC LEUKEMIA CUTIS: rara; le cellule npl invadono la cute prima di comparire nel sangue periferico.

78 anni, M; comparsa di placche persistenti a tronco ed estremità, associate a sintomi sistemici

Biopsia: denso infiltrato a nettissima prevalenza di monociti del derma e del sottocutaneo..

Interessamento solo successivo del sangue periferico.

Cht efficace per circa 4 anni.



Urticaria figurata



LE subacuto

Rash fotoindotto diffuso, non cicatriziale.

FATTORI GENETICI ED AMBIENTALI (ESPOSIZIONE AGLI UV(A) +/- FARMACI FOTOSENSIBILIZZANTI).

20-40% DEI CASI DI SCLE SONO FARMACO INDOTTI.

La latenza varia da pochi giorni (capecitabina e paclitaxel) **ad anni** (un caso insorto 5 anni dopo l'inizio di una terapia con diuretico tiazidico).

Tipicamente **PLACCHE** anulari con **bordo eritematoso sollevato**, talora con presenza di **vescicole**, e risoluzione centrale.

Le placche (**squamose** o meno) tendono alla coalescenza formando patterns policiclici.



Distribuzione tipicamente simmetrica, alle **ZONE FOTOESPOSTE**, spesso con risparmio del volto.

Risoluzione con **LEUCODERMIA POST INFIAMMATORIA** (che lentamente poi tende alla remissione).

FARMACI PIU' COMUNEMENTE ASSOCIATI A SCLE

- diuretici tiazidici
- Terbinafina
- CCBs: Nifedipina, Amlodipina, Diltiazem, Verapamil.

ALTRI

- Tamoxifene , Lansoprazolo, Statine, ACE inh, TNF inh, Carbamazepina, Docetaxel Paclitaxel, Capecitabina, Tiotropium, Naproxene.







Eritema polimorfo



L'eritema polimorfo è un'affezione acuta recidivante che si manifesta con lesioni "A COCCARDA" cutanee ed eventualmente mucose (soprattutto a livello della mucosa orale) di tipo erosivo.

Solitamente colpisce soggetti giovani, raramente insorge al di sotto dei 3 anni o oltre i 60.

Le aree del corpo più colpite sono il dorso delle mani, gli avambracci, il collo, il capo, con distribuzione delle lesioni simmetrica.

Le cause sono note solo in parte; si presume sia **CONSEQUENTE A MALATTIE INFETTIVE O ALL'ASSUNZIONE DI FARMACI.**

L'eritema polimorfo **risolve spontaneamente** in 2-3 settimane. Le recidive sono abbastanza frequenti (circa il 25% dei pazienti).

90% dei casi post infettivi

- soprattutto HSV1;
- inoltre HSV2, citomegalovirus, EBV, virus influenzali, candidiasi, sars-cov-2.

Farmaci

- Antibiotici (eritromicina, nitrofurantoina, penicilline, sulfamidici, tetracicline)
- Anti-epilettici
- FANS
- Vaccinazioni (soprattutto nei bambini).

Altre condizioni associate all'EP (generalmente nei **casi persistenti**)

- malattie infiammatorie croniche intestinali
- epatite C
- leucemie
- linfomi
- npl solide.

In molti casi, comunque, la causa scatenante rimane **ignota**..

L'ERITEMA FISSO da farmaci è una reazione avversa che si presenta (di solito entro 24 ore) nelle **STESSE SEDI** ogni volta che quel **MEDESIMO FARMACO** viene somministrato. Le lesioni sono spesso inizialmente singole ma, col ripetersi degli attacchi, possono comparirne nuove in altre sedi e quelle preesistenti possono presentare maggiori dimensioni.



Chiazze eritematose di colore rosso-violaceo, rotonde o ovali, ben circoscritte, non tendenti all'estensione, talvolta sormontate da vescicole o bolle. Alle lesioni acute fanno seguito caratteristici **esiti pigmentari** persistenti di colorito bruno.



eritema fisso







Pemfigoide

Il pemfigoide bolloso (PB) è la forma più comune di dermatosi bollosa autoimmune.

Colpisce prevalentemente le persone più anziane (P. senile; P. paraneoplastico), ma è stata descritta anche nei bambini.

Caratterizzata immunologicamente dalla presenza di **AUTOANTICORPI** diretti contro proteine strutturali, presenti negli **EMIDESMOSOMI DELLA GIUNZIONE DERMO-EPIDERMICA**.

Clinicamente, è caratterizzato da bolle fisse, a contenuto chiaro, spesso grandi, che si sviluppano soprattutto sul bordo di placche eritematose.

Si accompagna di solito a forte prurito.



sindrome sgombroide



A provocare questa reazione è l'ingestione di grandi quantità di **istamina**.

La troviamo nei prodotti ittici come risultato della decomposizione dell'**istidina**, di cui sono ricchi

- **TONNO, SGOMBRO, SARDE, SARDINE, ACCIUGHE.**

Se la **conservazione** di questi alimenti non è stata corretta, la decomposizione accelera e si formano grandi quantità di istamina.

La trasformazione di istidina in istamina avviene ad opera di alcuni **GERMI**, specialmente

- Proteus morgagnii, Escherichia coli, Klebsiella spp, ma anche Pseudomonas aeruginosa, **TRAMITE L'ENZIMA ISTIDINA DECARBOSSILASI.**

I sintomi della sindrome sgombroide compaiono rapidamente (da pochi minuti a 2-3 ore, **IN MEDIA 90 MINUTI**) dopo l'ingestione dell'alimento.

Comprendono **cefalea, iperemia congiuntivale, bruciore al cavo orale, eritema diffuso, orticaria, nausea, vomito, diarrea e dolori crampiformi addominali.**

Nelle forme più gravi, comunque rare, possono insorgere difficoltà respiratorie, palpitazioni, ipotensione e ischemia miocardica.

L'eventuale trattamento in caso di grave intossicazione prevede l'impiego di **antistaminici**.

Solo raramente possono essere necessari broncodilatatori.



dermatite erpetiforme



Generalmente bambini e giovani adulti.

Quadro polimorfo (**eritema**, **POMFI**, vescicole, bolle, papule) e pruriginosa, a decorso cronico-recidivante.

A patogenesi immunologica, espressione di un'enteropatia digiunale sensibile al glutine, clinicamente ed istopatologicamente identificabile nella malattia celiaca.

Le lesioni cutanee sono mediate sia dal deposito di **IgA** (rivolte contro uno specifico autoantigene, recentemente identificato nella **transglutaminasi epidermica**) alla sommità delle papille dermiche (capaci di determinare l'attivazione del complemento e il reclutamento di neutrofili ed eosinofili) sia dall'attività di linfociti **T CD4+** polarizzati in senso **Th2**.

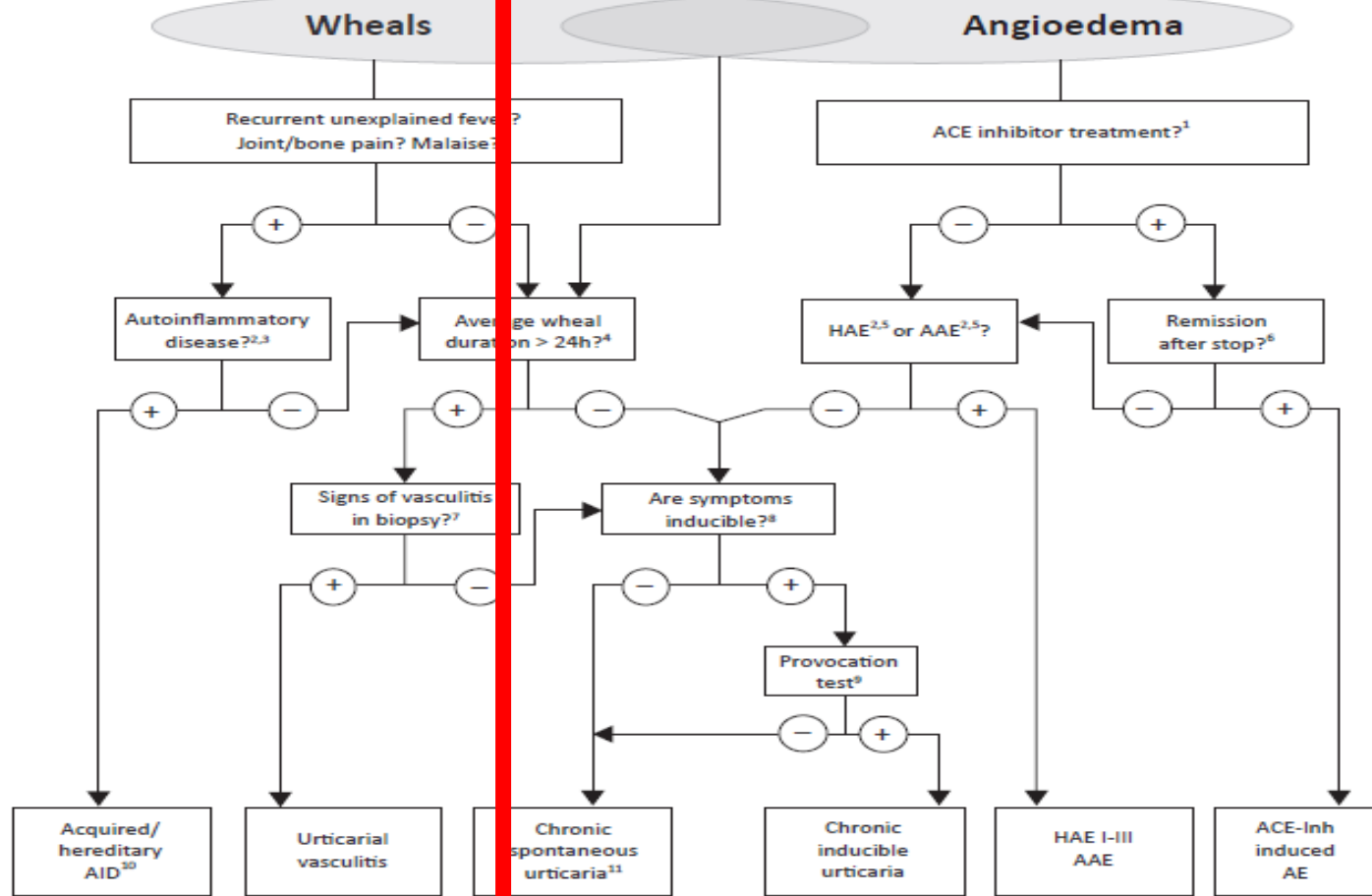
Una dieta priva di glutine rappresenta il trattamento elettivo.

bedbug bites



bedbug bites





History

Diagnostic tests

Treatment

Interleukin-1

Histamine and other mast cell mediators

Bradykinin

La classificazione della sdr. Orticaria /
angioedema si basa sui meccanismi patogenetici

1. Istaminergico (→ MASTOCITA)

2. bradichininergico

3. IL-1 - [o α -TNF] mediato [malattie auto-infiammatorie]

3. RARISSIME; DD

Le Malattie Autoinfiammatorie:

- CAPS [Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina] : 
 - - FCU Orticaria da freddo
 - - Sindrome di Muckle Wells
 - - CINCA
- CRMO [Osteomielite Cronica Multifocale Ricorrente]
- DIRA [Deficit dell'Antagonista Recettoriale dell'IL-1] (deficiency of the interleukin 1 [IL-1] receptor [IL-1R] antagonist)
- Sindrome DITRA (deficiency of the IL-36 receptor [IL-36R] antagonist)
- Febbre ricorrente associata a NALP12
- Febbre Mediterranea Familiare [FMF]
- Malattia di Still [AOSD - Adult-onset Still disease]
- MKD [Deficit da Mevalonato Chinasi]
 - MVA [Aciduria Mevalonica]
 - Sindrome da Iper IgD [HIDS]
- PAPA [Artrite Piogenica sterile, Piodermite gangrenosa ed Acne]
- PFAPA [Febbre Periodica con Faringite Aftosa e Adenopatia cervicale]
- Sindrome di BLAU [Sarcoidosi ad esordio precoce]
- TRAPS [Sindrome Periodica Associata al Recettore del TNF][Febbre Iberniana]
- Sindrome CANDLE [Sindrome Dermatosi Neutrofila Atipica Cronica-Lipodistrofia-temperatura elevata]
- Sindrome di Schnitzler [Orticaria cronica con gammopatia / Orticaria cronica con macroglobulinemia]
- SAPHO [Sinovite-Acne-Pustolosi-iperostosi-Osteite]
- Sindrome di Majeeed [Osteomielite cronica ricorrente multifocale - anemia diseritropoietica congenita - dermatosi neutrofila]

Malattie autoinfiammatorie



Gruppo eterogeneo di patologie, per lo più su base genetica, in cui vi è una alterazione dell'immunità innata, senza quindi il coinvolgimento di cellule T, linfociti B, anticorpi, con perdita del controllo sull'infiammazione.

Si innesca un quadro infiammatorio continuo o sub continuo sostenuto soprattutto da IL-1 e TNF- α , variabile a seconda del difetto genetico ma generalmente ad esordio precoce, caratterizzato di solito da febbre, interessamento articolare, cutaneo e delle sierose.

Tali condizioni sono classificate in quattro gruppi:

- 1. le febbrì periodiche, caratterizzate da episodi periodici di flogosi sistemica**
- 2. LE CRIOPIRINOPATIE, CONDIZIONI DI VARIABILE GRAVITÀ TIPICAMENTE CARATTERIZZATE DA RASH CUTANEO, FEBBRE ED ARTRITE/ARTRALGIA**
- 3. le malattie granulomatoze, in cui cute, articolazioni ed occhio sono interessati da una flogosi granulomatosa non caseosa**
- 4. i disordini piogenici, caratterizzati da ascessi sterili a carico di cute, articolazioni ed ossa.**

La diagnosi è spesso complessa visto la rarità di tali condizioni ed il fenotipo clinico spesso aspecifico.

Essa si basa in primis sull'esclusione di patologie più comuni in età pediatrica, quindi su indagini di tipo molecolare.

Criopirinopatie: condizioni associate a mutazioni del gene NLPR3 (o CIAS-1, Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1), che codifica per una proteina chiamata Criopirina, la quale svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione di una citochina proinfiammatoria, l'interleuchina 1 beta (IL-1 beta).

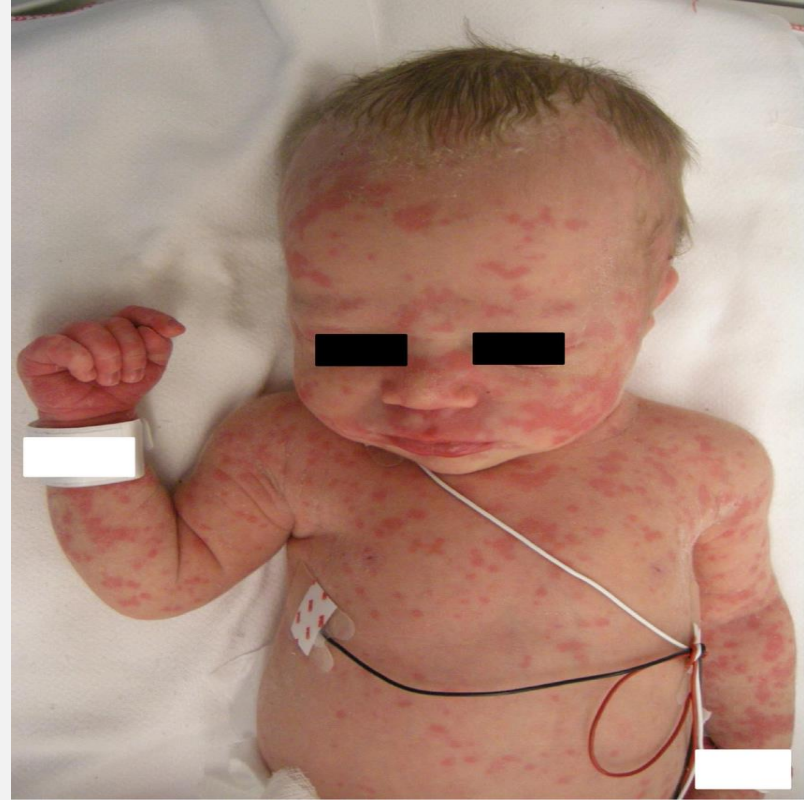
Le mutazioni a carico di questo gene determinano uno spettro di quadri clinici che si può riassumere in tre condizioni:

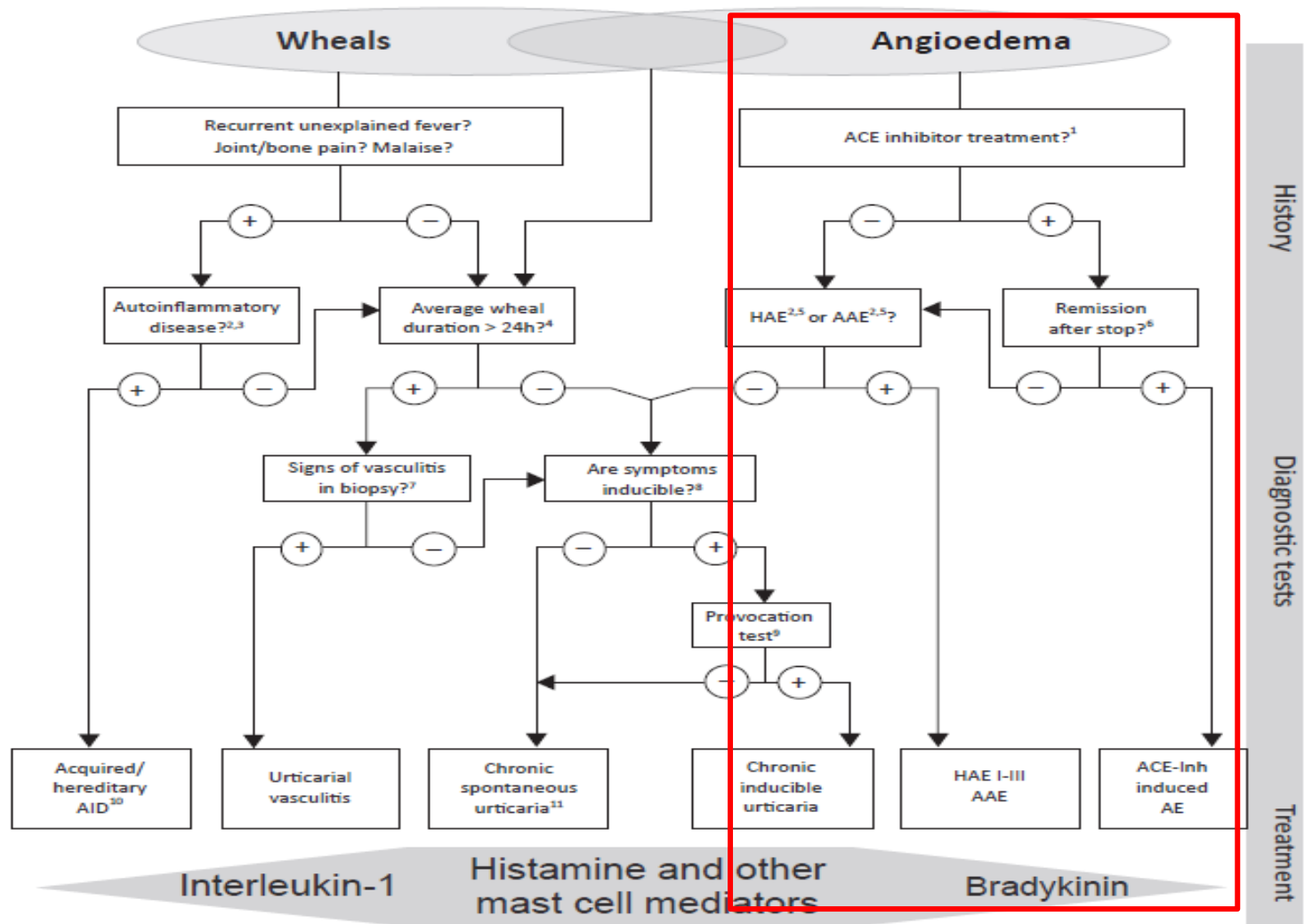
1. Familiar Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS)
2. sindrome di Muckle-Wells (MWS)
3. sindrome Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome (CINCA).



Muckle Wells

CINCA - NOMID





La classificazione della sdr. Orticaria / angioedema si basa sui meccanismi patogenetici

1. Istaminergico ( MASTOCITA)
2. bradichininergico
3. IL-1- [o α -TNF] mediato [malattie auto-infiammatorie]

2. IN GENERE EPISODI ACUTI

BRADICHININA



•REMISSIONE LENTA

La bradichinina è indotta da vari meccanismi come traumi, variazioni di temperatura o infiammazioni locali.

L'ANGIOEDEMA EREDITARIO (HAE) è una rara malattia ereditaria, caratterizzata dalla comparsa di **edemi** della cute, delle mucose e **degli organi interni**, che possono essere **ANCHE FATALI** in alcuni casi.

Prevalenza 1 / 10.000-50.000, ma è possibile che i casi non diagnosticati siano molti di più.

Spesso, infatti, la malattia rimane a lungo non diagnosticata, poiché i suoi **SINTOMI ASSOMIGLIANO** a quelli di malattie più frequenti, quali un'allergia o una **COLICA INTESTINALE** e le manifestazioni, che possono essere frequenti, **durano mediamente 2-5 giorni** e poi scompaiono.

Generalmente i sintomi compaiono nei primi due decenni di vita, tanto negli uomini che nelle donne.

Tre tipi di HAE

I tipi 1 e 2 sono dovuti alle anomalie del gene *SERPING1* (11q12-q13-1), che codifica per l'inibitore C1 (C1-INH):

- il tipo 1 è un difetto quantitativo di C1-INH
- il tipo 2 è un difetto qualitativo di C1-INH.

La trasmissione è autosomica dominante e la maggior parte dei casi è eterozigote.

Gli edemi sono causati da un aumento della permeabilità dei vasi sanguigni in risposta all'aumento dei livelli di bradichina da deficit di C1-INH.

L'HAE tipo 3 interessa prevalentemente le Femmine e si aggrava con l'assunzione di contraccettivi estro-progestinici orali e in corso di gravidanza.

Non è dovuto a un deficit di C1-INH, ma si associa a un **AUMENTO DELL'ATTIVITÀ DELLA CHININOGENASI**, che causa un'elevazione dei livelli della bradichina.

Alcuni casi si associano alle mutazioni con guadagno di funzione del **fattore XII** della coagulazione (fattore di Hageman; *F12*; 5q33-qter).

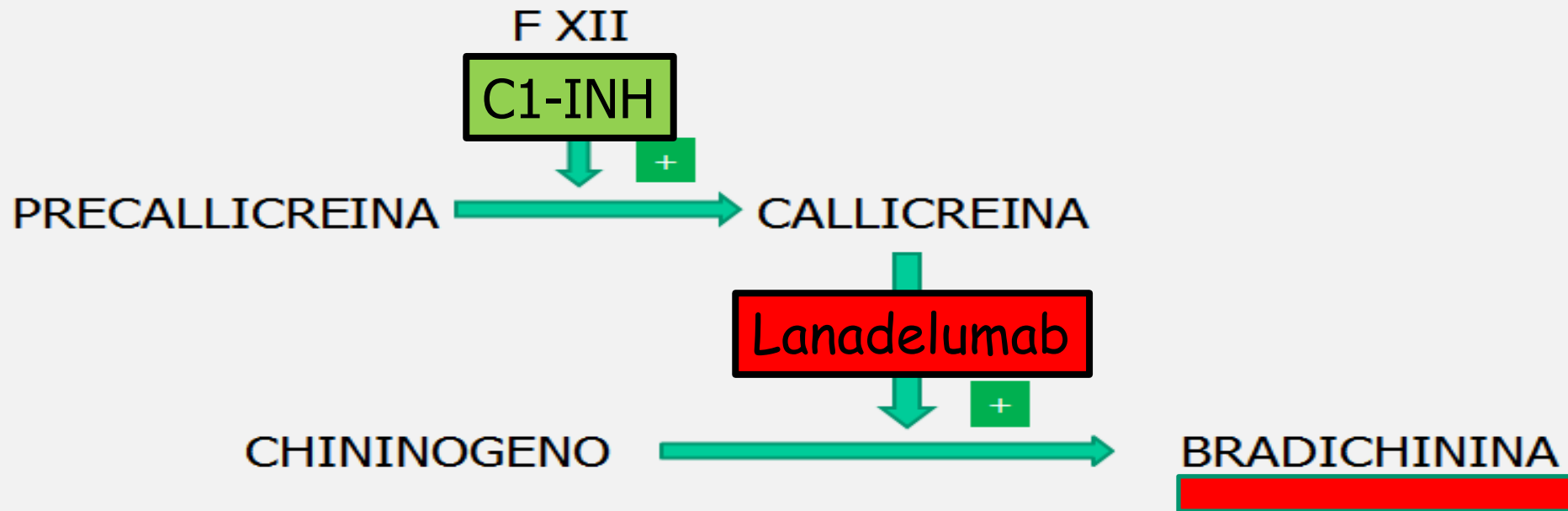
Metodi diagnostici

La diagnosi di HAE tipo 1 e 2 si basa sul dosaggio delle concentrazioni di **C4** e sull'analisi quantitativa e funzionale di **C1-INH**.

La diagnosi di HAE tipo 3 si focalizza invece sul riconoscimento del quadro clinico; i livelli di **C4** e **C1-INH** sono normali. Può essere proposta l'analisi delle **mutazioni del gene F12**, che sono presenti solo nel 15% dei pazienti.

Senza un adeguato C1-INH, l'attivazione non inibita del Sistema Chinina Callicreina durante un attacco di HAE porta ad un'eccessiva produzione di chinine, soprattutto di bradichinina.

La bradichinina è un potente, anche se non esclusivo, mediatore terminale della permeabilità vascolare durante un attacco di HAE.



- ANTI-H1,

- CORTICOSTEROIDI

- ADRENALINA

NON SONO EFFICACI.

Gli ATTACCHI ACUTI devono essere trattati con

- la somministrazione sottocutanea di **icatibant** (un antagonista dei recettori della bradichinina) o
- la somministrazione endovenosa di un **concentrato di C1-INH**.

Il TRATTAMENTO PROFILATTICO con

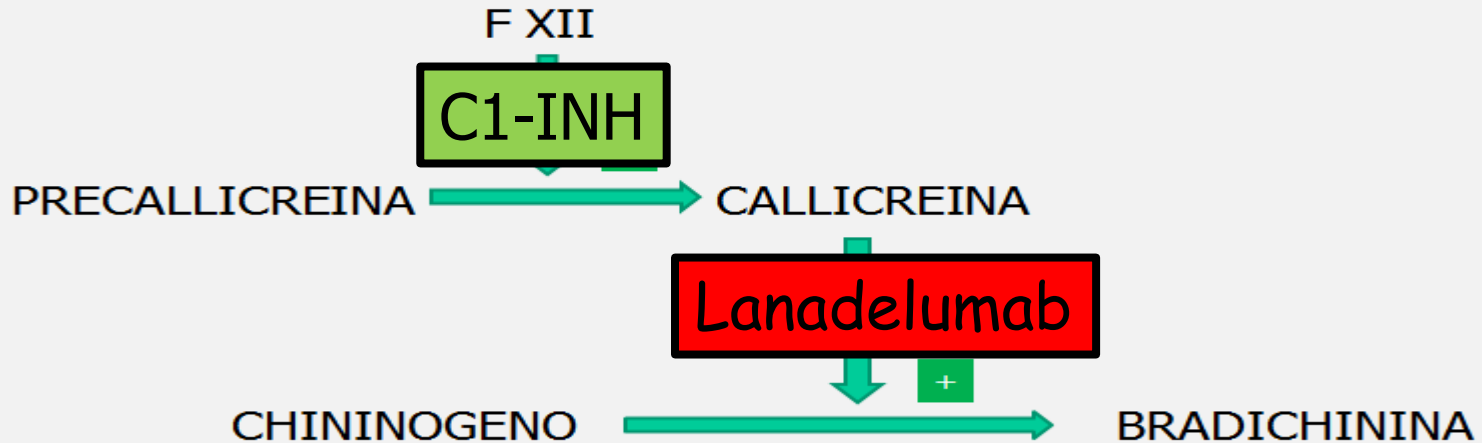
- acido tranexamico o danazolo

- LANADELUMAB**

per i pazienti che presentano episodi frequenti.

Senza un adeguato C1-INH, l'attivazione non inibita del Sistema Chinina Callicreina durante un attacco di HAE porta ad un'eccessiva produzione di chinine, soprattutto di bradichinina.

La bradichinina è un potente, anche se non esclusivo, mediatore terminale della permeabilità vascolare durante un attacco di HAE.



LANADELUMAB è un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG1/catena leggera κ).

Lanadelumab inibisce l'attività proteolitica della callicreina plasmatica attiva.

L'aumento dell'attività della callicreina plasmatica porta ad attacchi di angioedema nei pazienti con HAE attraverso la proteolisi del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK) per generare HMWK clivato (cHMWK) e bradichinina.

Lanadelumab fornisce un controllo sostenuto dell'attività della callicreina plasmatica e limita quindi la generazione di bradichinina in pazienti con HAE.

Deficit acquisito di C1-INH

L'AAE tipo 1 si associa spesso alle sindromi linfoproliferative, al consumo accelerato di C1-INH e alle malattie autoimmuni, che possono esordire anche diversi anni dopo la comparsa degli episodi iniziali dell'angioedema.

L'AAE tipo 2 si associa alla presenza di autoanticorpi anti-C1-INH, che neutralizzano l'attività di C1-INH e sono spesso correlati a una disglobulinemia di origine sconosciuta.

Metodi diagnostici

La diagnosi si basa sui segni clinici, sul dosaggio del C4 e sull'analisi quantitativa e funzionale di C1-INH.

AE da ACE INIBITORI

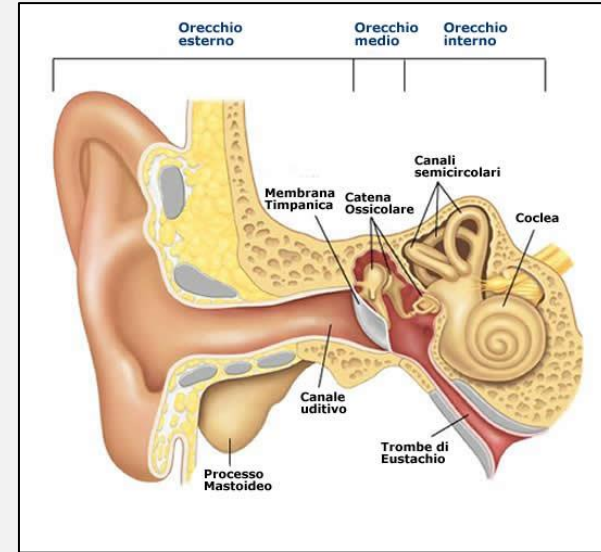
- effetto collaterale raro (0,5% dei Pazienti)
- circa 40 milioni di pazienti in tutto il mondo
- aumento della concentrazione nel sangue di bradichinina, per una sua ritardata distruzione da parte di ACE

Lo stesso effetto collaterale è molto più raro con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARAII).

Il rischio di angioedema sale con l'associazione di ACE inh e di un agente antidiabetico, l'inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4).

TRATTAMENTO: Icatibant o il concentrato di C1-INH possono essere efficaci per il trattamento degli episodi acuti.

Il punto di vista dell'allergologo / dermatologo.....



ANGIOEDEMA..... (???)



Dermatite allergica
da contatto





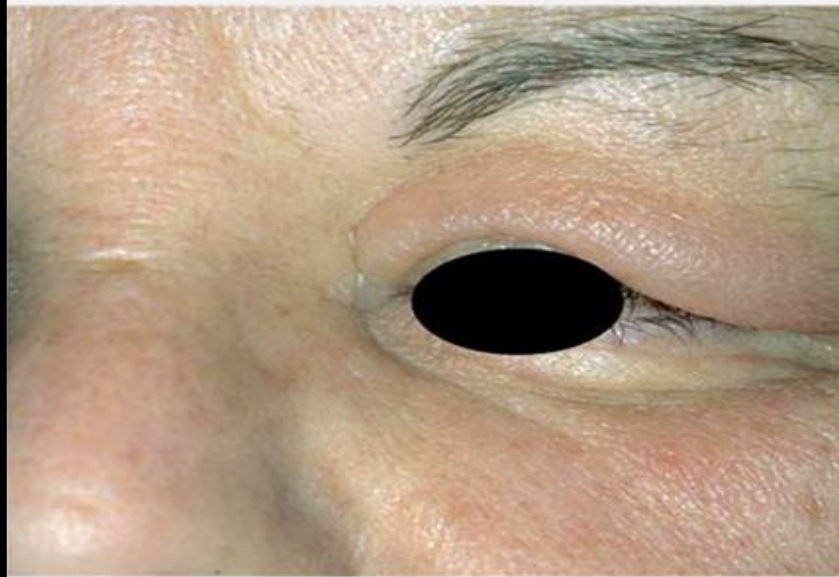
sindrome nefrosica

Edema

- al mattino localizzato al volto (palpebre)
- alla sera agli arti inferiori (caviglie).



morbus morbihan



•edema ed eritema della parte centrale - superiore del volto

•rara complicanza della rosacea ; può causare fibrosi cutanea.

•trattamento difficile (resiste alle comuni terapie utilizzate nella rosacea).

•in alcuni casi si impone la correzione chirurgica del difetto palpebrale e poi il drenaggio linfatico



Crohn

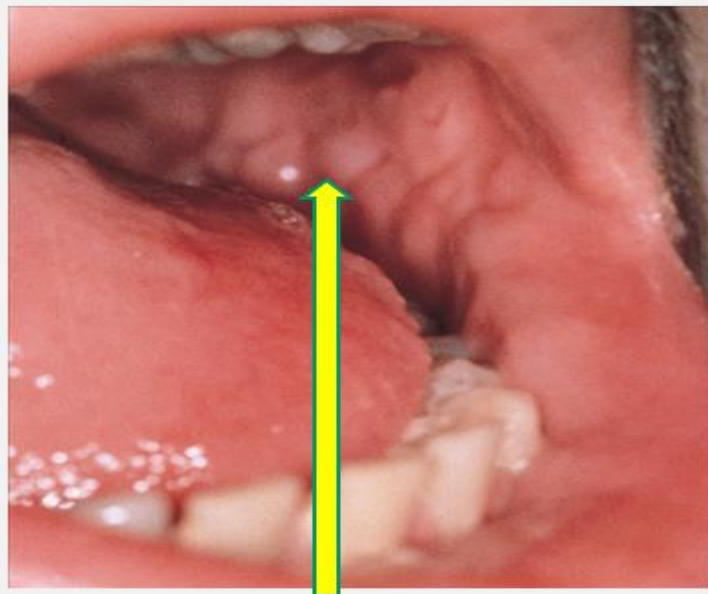
L'infiammazione cronica granulomatosa può interessare tutto il tratto gastro intestinale.

L'EDEMA DELLE LABBRA può essere talora la prima manifestazione della malattia, seguita poi da quelle più tipiche (crampi, dolore addominale, nausea, diarrea, perdita di peso, malnutrizione...).

Possono associarsi lesioni del cavo orale a tipo ulcerazioni lineari con aspetto ad acciottolato, lesioni aftose o piccole ulcere suppuranti.

Crohn





mucosa ad acciottolato

Crohn



ulcera con aspetto granulomatoso





Sarcoidosi



Disordine granulomatoso multisistemico, tra le comuni manifestazioni cliniche dispnea, tosse secca, febbre, malessere generale, astenia, artralgie e perdita di peso.

A livello orale e periorale, per localizzazione granulomatosa sottocutanea, può manifestarsi con **GONFIORE DELLE LABBRA** (così come una massa sub mucosale, papule isolate od ulcerazioni).

In caso di interessamento delle ghiandole salivari può simulare un Sjogren.



MELKERSSON ROSENTHAL

Associazione di paralisi del nervo facciale (paralisi di Bell), gonfiore oro-facciale e lingua fissurata.

Forme complete, più rare, e forme parziali.

Esordio in età infantile (...) con la comparsa di un gonfiore non doloroso a carico della lingua, delle labbra e, più raramente, in altre zone del viso (regione periorbitaria o zigomatica).

Infiammazione cronica di tipo granulomatoso in sede perivascolare.

**Inizialmente l'edema acuto si risolve:
successivamente persiste.**

La paralisi del nervo facciale si manifesta con deviazione della bocca e, di solito, regredisce completamente; anche in questo caso, però, gli episodi si possono ripetere nel tempo.

La lingua plicata o fissurata si osserva meno frequentemente e generalmente non provoca disturbi.

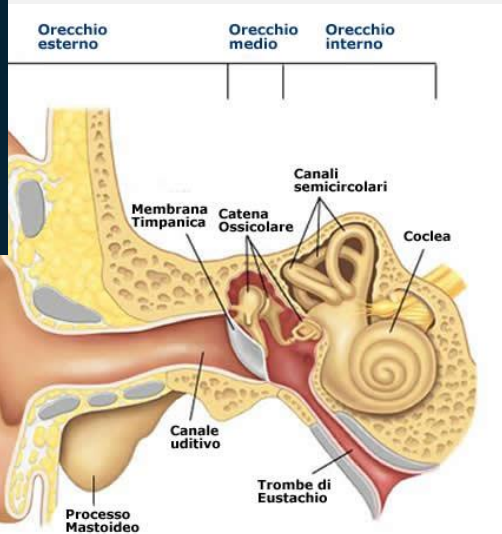
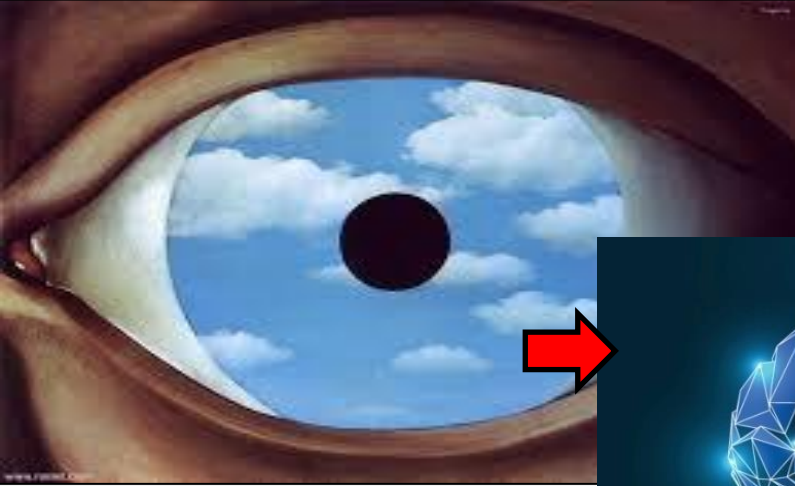
Più raramente sono descritte emicrania, nevralgie del trigemino, disturbi di salivazione, lacrimazione, sudorazione e gusto.

Eziologia ignota (condizione geneticamente determinata a trasmissione autosomico-dominante? Cause scatenanti di tipo infettivo?...).



sindrome di M / R

Il punto di vista del dermatologo.....



F, nata nel 1969
Non precedenti di rilievo

Referto del Collega del PS

Vedi accesso precedente [1-2 giorni prima; manca la documentazione], viene per recidiva [edema del volto regredito, almeno parzialmente, dopo somministrazione di antiistaminico e steroide i.m.]

ALL'EO

❖MODESTO EDEMA DEL VOLTO,

❖ORO-FARINGE NDP,

❖EUPNOICA, NORMALE INGRESSO D'ARIA BILAT.,

NON RUMORI PATOLOGICI POLMONARI.

Viene inviata dal PS a visita dermatologica - allergologica per sospetto "angioedema allergico".

obiettività

BILATERALE

SIMMETRICO

**VOLTO, COLLO,
REGIONI
SOVRACLAVEARI**



ANAMNESI MIRATA.... PER ANGIOEDEMA

- Allergia / intolleranza a farmaci
- Allergia / intolleranza ad alimenti
- Allergia a punture di insetti
- Stress psicofisico
- Ereditario da difetto del C1INH
- Acquisito da consumo del C1INH

.....

NEGATIVA (idiopatico?)

IN QUESTO CASO PERO'.....DOBBIAMO PORCI

QUALCHE ALTRA DOMANDA?

OBIETTIVITA'

- modesto edema bilaterale simmetrico di volto, collo, regioni sovraclaveari;
- giugulari turgide bilateralmente anche in ortostatismo.

ANAMNESI

Migliorata dopo terapia steroidea sistemica.

Referto della visita
allergologica

ANAMNESI

• anche ieri l'edema si era presentato simmetricamente.

ANAMNESI

Da circa 1 mese

- tachicardia sintomatica
- dispnea da sforzo

da 10 giorni

- tosse con scarso escreato (con caratteri non precisati);

da un paio di giorni

- modesta raucedine.

[Per quanto riguarda la sintomatologia cardiologica era già stata valutata ed in attesa di ECG + visita]

Modesto edema bilaterale e simmetrico,
a mantellina, di volto, collo,
regioni sovraclaveari.

Obiettività delle stazioni
linfonodali superficiali e della
loggia tiroidea, dell'addome,
del torace negativa.

Nel complesso non mi sembra una
sintomatologia inquadrabile come angioedema
allergico o pseudoallergico.

.....
Consiglio un Rx torace
urgente per esclusione di
sdr. mediastinica (cava
superiore).

Da rivedere secondo
l'evoluzione.



0112
WH584

R

L

R

0112
WH584

Se:5
Im:23

[A]



[R]



[L]

CONTRAST

[P]

060
WV360

REFERTO TAC

TAC collo..... lungo le catene laterocervicali, in sede sottomandibolare e sottomentoniera numerosi piccoli linfonodi tutti sub-centimetrici.

TAC torace:

evidente grossolano tessuto isodenso, che ampiamente zaffa il mediastino, con diametro massimo la terolaterale di circa 13 cm, anteroposteriore di 5 cm, estesa craniocaudalmente per 12 cm.

Tale tessuto ampiamente zaffa il mediastino superiore anteriore, arrestandosi anteriormente al piano cardiaco ventricolare.

Esso presenta disomogeneità ipodense nel suo contesto e presenta digitazioni a livello dell'emergenza dell'arteria polmonare dx, del bronco lobare superiore sn.

Per i caratteri iconografici esso sembra riferibile a neoformazione di verosimile significato linfomatoso.

Per quanto attiene al parenchima polmonare si riconoscono aspetti disventilatori con broncogramma aereo a livello del segmento linguare.

Non segni di versamento pleurico.

TAC addome: [non dati di rilievo].

referto istologico

... frammenti di tessuto fibroso diffusamente infiltrato da ... popolazione linfoide atipica, di grandi e medie, dimensioni, fenotipicamente di tipo B (CD 20+), compatibile con

LINFOMA B A GRANDI CELLULE

del mediastino...

Complessi sintomatologici causati da masse abnormi o raccolte patologiche di liquido che esercitano una compressione sulle strutture presenti nel mediastino, con conseguente quadro clinico correlato con l'organo interessato.

Le cause possono essere, oltre che tumorali, anche infiammatorie, displasiche o traumatiche.

Le strutture che più facilmente risentono di compressione estrinseca sono quelle più collassabili, cioè le vene (vena cava superiore e vene anonime); più tardiva è la stenosi da compressione a carico di trachea (crisi asfittiche) ed esofago (disfagia).

Sindromi mediastiniche

La **SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE** è la più caratteristica e frequente delle sindromi mediastiniche, si manifesta in seguito ad ostacolato deflusso di sangue dalla vena cava superiore al cuore destro, a causa di una ostruzione parziale o totale del lume della vena cava stessa.

Nell'80% dei casi deriva da patologie maligne (cancro del polmone, metastasi polmonare da cancro mammario, metastasi da cancro occulto, linfomi, tumori timici e metastasi linfonodali), e solo nel 20% dei casi da patologie benigne (fibrosi mediastinica primitiva o post-attinica, trombosi, linfadenopatia infiammatoria).

La sindrome conclamata è obiettivamente caratterizzata da: **turgore delle vene giugulari, edema a mantellina** (interessa i tessuti molli del capo e del collo, dell'emitorace e degli arti superiori), **cianosi** (a causa del ristagno di sangue), **circoli collaterali di compenso, reticolo venoso sottocutaneo**

Grazie per l'attenzione!

