

# Aspetti clinici e potenziali markers di malattia nell'Angioedema Idiopatico non-istaminergico (InH-AE), uno studio real-life

Gatti R.<sup>1</sup>, Spadaro G.<sup>3,4</sup>, Mormile I.<sup>2</sup>, Grimaldi A.<sup>1</sup>, Ferrara A. L.<sup>4</sup>, Loffredo S.<sup>4</sup>, Bova M.<sup>5</sup>, de Paulis A.<sup>1,2</sup>, Petraroli A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Napoli Federico II

<sup>2</sup> UOC Medicina Interna ed Immunologia Clinica, A.O.U. Federico II di Napoli

<sup>3</sup> UOSD Immunodeficienze ed Allergologia, Università di Napoli Federico II

<sup>4</sup> CISI Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche, Università di Napoli Federico II

<sup>5</sup> UOC Medicina Interna, AORN Antonio Cardarelli, Napoli

## INTRODUZIONE

L'angioedema non-istaminergico idiopatico (InH-AE) è una patologia rara, con eziologia e patogenesi sconosciuta, caratterizzata da episodi ricorrenti di edema coinvolgenti cute e/o mucose e **mancata risposta alla terapia con antistaminici e/o corticosteroidi**. Lo scopo del nostro studio è stato valutare gli aspetti clinici e i potenziali marcatori di malattia in un gruppo di pazienti con InH-AE afferenti al nostro centro.

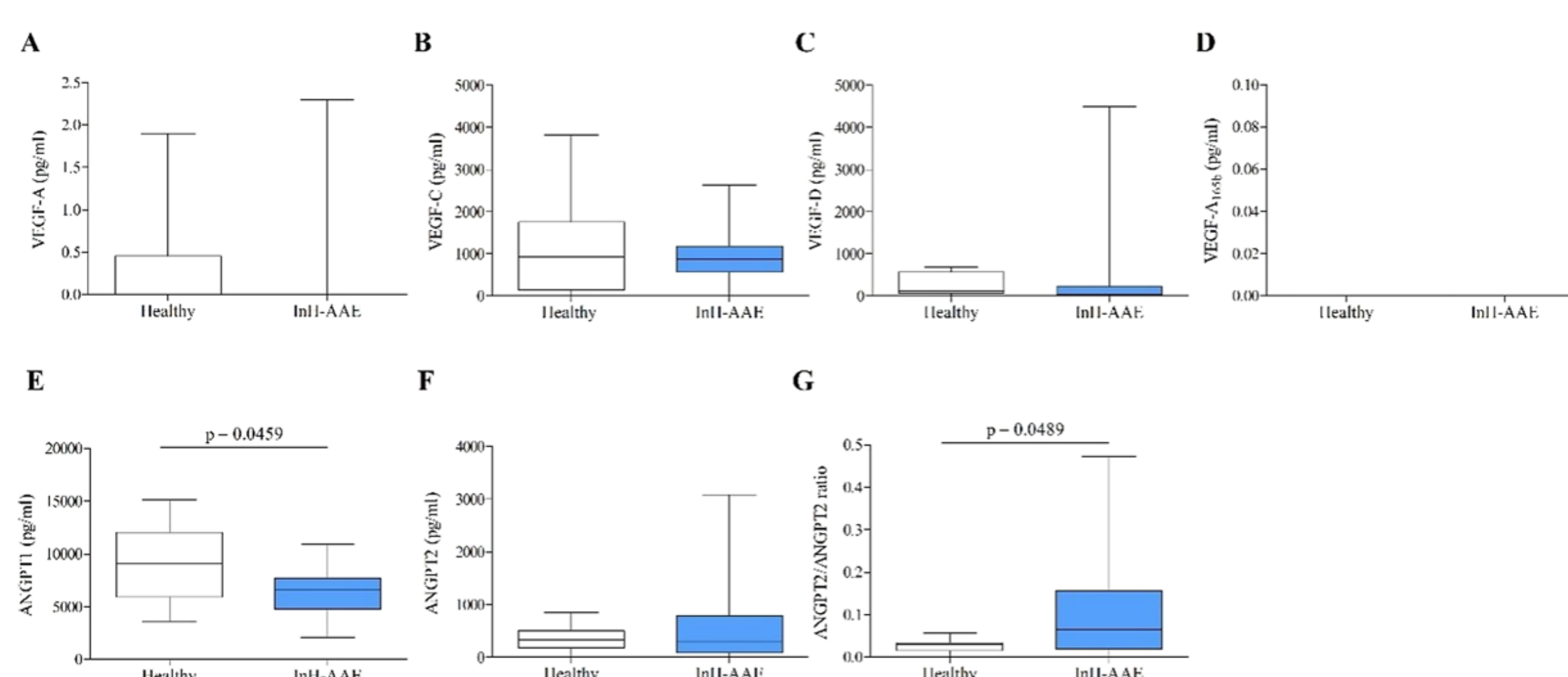
## METODI

Abbiamo arruolato 26 pazienti (15 maschi e 11 femmine; età media: 50±15 aa) con diagnosi di InH-AE e 10 controlli sani. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio. Sono stati raccolti dati clinici (sede, frequenza e severità degli episodi di angioedema), esami di laboratorio, test genetici e immunologici ed infine terapie praticate. Abbiamo valutato **i livelli plasmatici dei fattori del complemento, mediatori angiogenetici, citochine e chemochine proinfiammatorie**. Infine i pazienti hanno eseguito **videocapillaroscopia della plica ungueale** analizzando parametri capillaroscopici sia quantitativi che qualitativi.

**Table 1** Clinical features in our cohort of patients with idiopathic non-histaminergic angioedema (n°26)

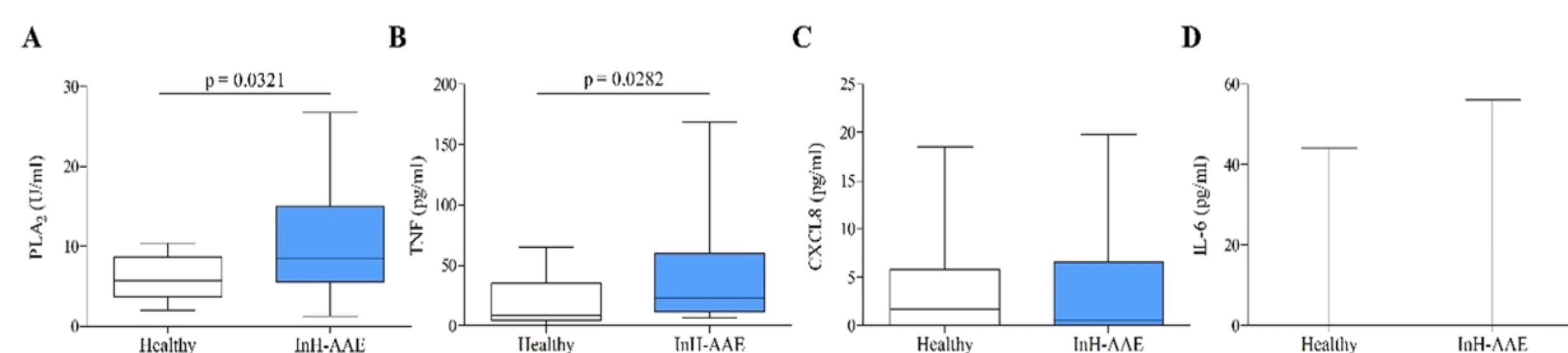
| Patients' features                        |                 |
|---|-----------------|
| Female gender (n, %)                      | 11 (42.30%)     |
| Caucasian ethnicity (n, %)                | 26 (100%)       |
| Age, years (mean±SD, range)               | 50±15 (17–70)   |
| Age at onset (mean±SD, years)             | 36±18.75 (5–75) |
| Attack frequency (≥12 attacks/year; n, %) | 15 (57.69%)     |
| Average attack duration:                  |                 |
| <6 h (n, %)                               | 0 (0%)          |
| 6–12 h (n, %)                             | 5 (19.23%)      |
| 13–24 h (n, %)                            | 5 (19.23%)      |
| 25–48 h (n, %)                            | 8 (30.76%)      |
| >48 h                                     | 8 (30.76%)      |
| Attack localization:                      |                 |
| Skin (n, %)                               | 25 (96.15%)     |
| Gastrointestinal tract (n, %)             | 5 (19.23%)      |
| Tongue (n, %)                             | 11 (42.30%)     |
| Larynx (n, %)                             | 14 (53.84%)     |
| Genitalia (n, %)                          | 8 (30.76%)      |

## RISULTATI



**Fig. 2** Plasma VEGF-A (A), VEGF-C (B), VEGF-D (C) and VEGF-A<sub>165b</sub> (D), ANGPT1 (E), ANGPT2 (F), ANGPT2/ANGPT1 ratio (G) in controls (Healthy) and patients with idiopathic non-histaminergic

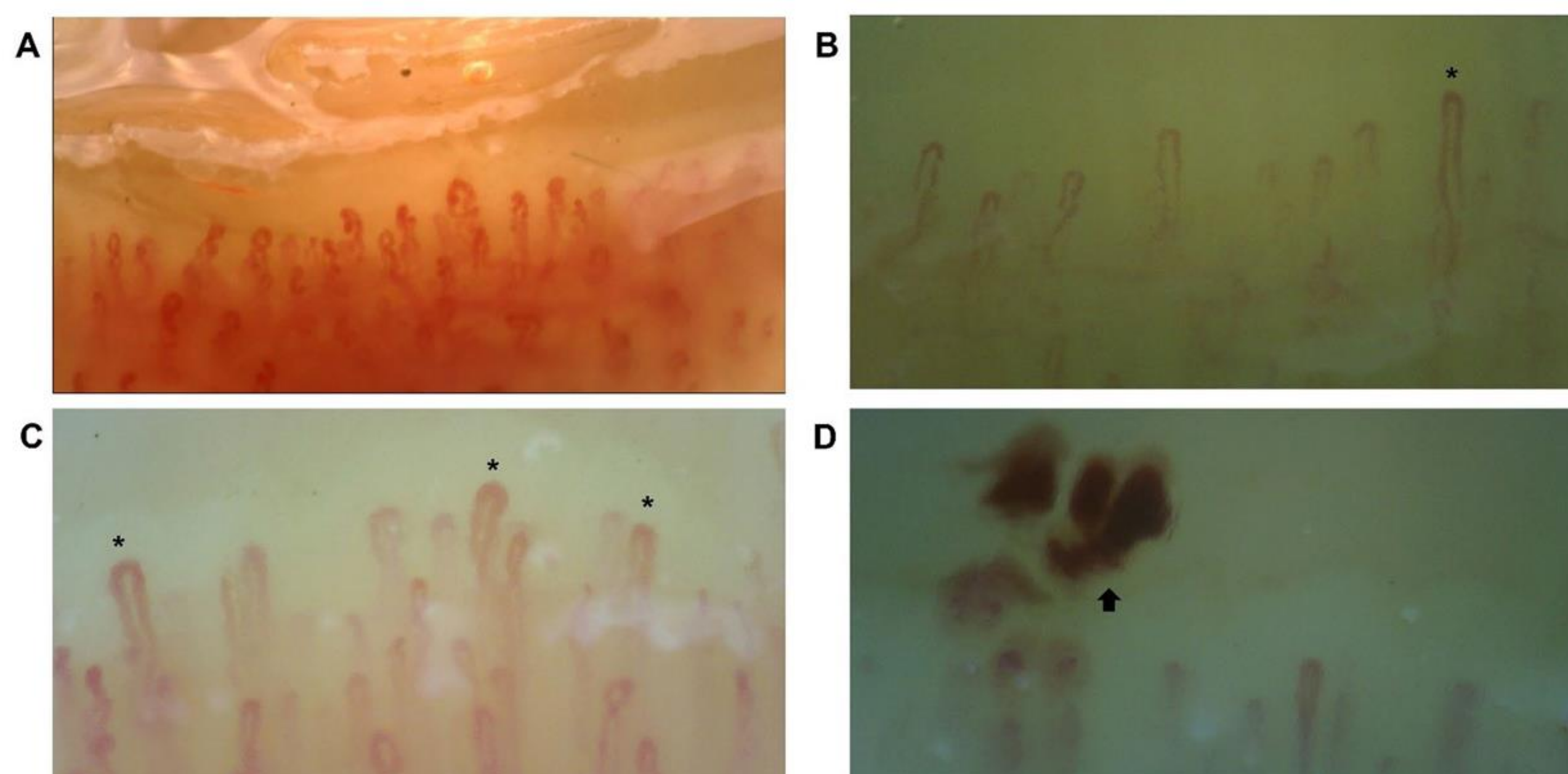
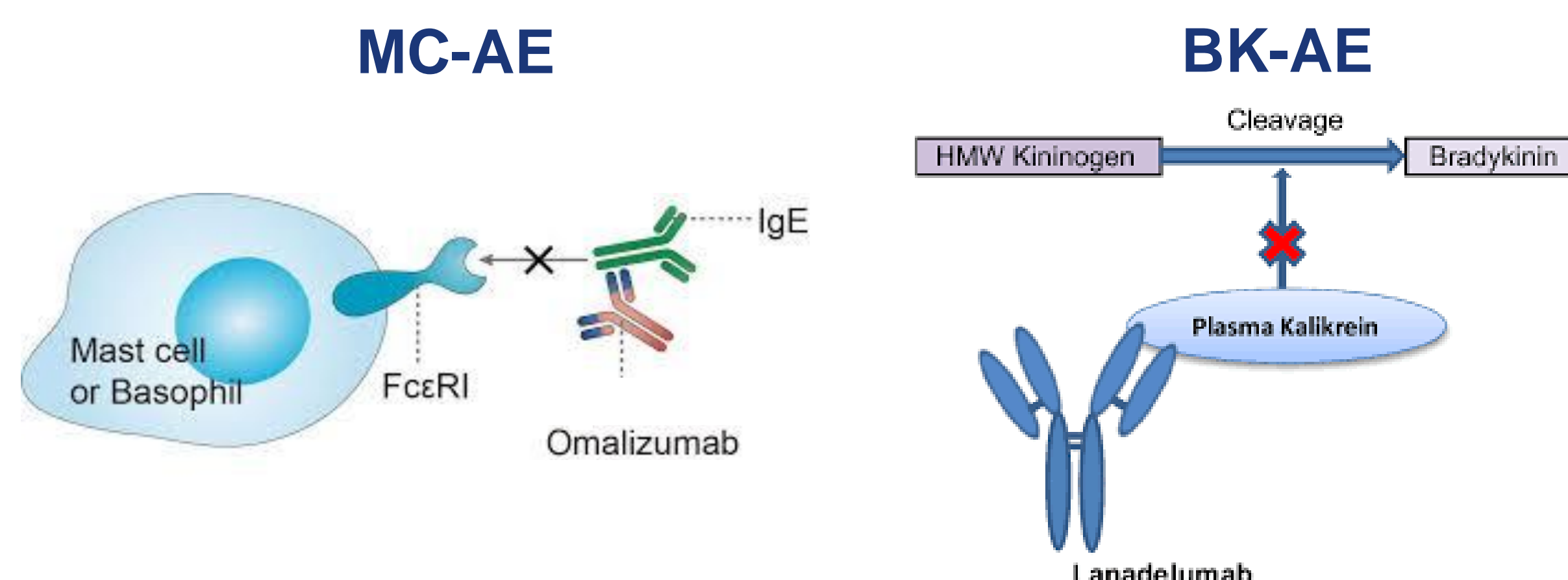
acquired angioedema (InH-AAE) in remission. Median (horizontal black line), 25th and 75th percentiles (boxes) and the 5th and 95th percentiles (whiskers) of 26 controls and 26 patients



**Fig. 3** Plasma PLA<sub>2</sub> (A), TNF-α (B), CXCL8 (C), and IL-6 (D) in controls (Healthy) and in patients with idiopathic non-histaminergic acquired angioedema (InH-AAE) in remission. Median (horizontal

black line), the 25th and 75th percentiles (boxes) and the 5th and 95th percentiles (whiskers) of 26 controls and 26 patients

In 5 pazienti con InH-AE a “fenotipo allergico” con patologie allergiche associate (rinite allergica, dermatite atopica, allergia alimentare o RAF a farmaci) è stata iniziata la **profilassi a lungo termine (LTP) con Omalizumab** (300 mg/mese) che è risultata efficace nella riduzione degli attacchi di angioedema. Nel gruppo di pazienti responsivi a terapia continua con acido tranexamico e/o icatibant on demand invece è stato utilizzato come LTP **Lanadelumab** (300 mg ogni 14 gg) con altrettanta buona risposta clinica.



**Fig. 4** Images from nailfold videocapillaroscopy on recruited idiopathic non-histaminergic acquired angioedema (InH-AAE) patients. Tortuosity and decreased loop length (A). Dilated capillary (\*) with

apical diameter >20 mm and <50 mm and normal “hairpin” shapes (B, C). Presence of single and multiple (arrow) pericapillary microhemorrhages and marked interstitial edema (D). x200 magnification

## CONCLUSIONI

InH-AE rappresenta una sfida diagnostica. A causa della potenziale severità di tale patologia **è cruciale identificare precocemente il fenotipo dell'angioedema (mast-cell o bradichinino-mediato) al fine di un trattamento mirato**. Una migliore comprensione della patogenesi dell'InH-AE potrebbe essere indicata da nuovi marcatori di malattia quali fattori angiogenetici, citochine e chemochine risultati aumentati nel nostro gruppo di pazienti. Pertanto, tali marcatori potrebbero essere utili nella diagnosi precoce, nella scelta della terapia più appropriata e nel follow-up.