

Contact System Activation and Bradykinin Generation in Patients With Idiopathic Angioedema

Suffritti, Calzari, Depetri, Griffini, Grovetti, Santacroce, Margaglione, Cugno M
J Invest Allergol Clin Immunol 2024; Vol. 34(5): 333-335 doi: 10.18176/jiaci.0996

Revisione a cura di Beatrice Lauro, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica -
Università degli Studi di Cagliari

L'angioedema può essere suddiviso, sulla base delle caratteristiche patogenetiche, in tre sottogruppi:

- Istaminergico
- Mediato da Bradichinina
 1. Ace-inibitore relato
 2. Ereditario
 3. Deficit acquisito di C1 Inibitore
- Idiopatico

La causa dell'aumento ciclico della permeabilità vascolare, responsabile della manifestazione clinica della patologia, rimane incerta in una proporzione significativa dei casi di Angioedema ricorrente che giungono all'osservazione specialistica. La valutazione dei pazienti affetti che non rispondono al trattamento con antistaminici hanno spinto a concentrarsi sul ruolo della Bradichinina che potrebbe aprire nuove prospettive per l'iter diagnostico e terapeutico dell'Angioedema definito come "idiopatico";

La Bradichinina è un potente peptide vasoattivo rilasciato a partire dal Chininogeno ad Alto Peso Molecolare (HMWK), grazie all'enzima callicreina, per l'attivazione del Sistema di Contatto.

Un potenziale coinvolgimento della Bradichinina è stato dimostrato nella CSU e nell'Anafilassi, processi nei quali l'attivazione delle Mast Cells è invece predominante, mentre potrebbe essere cruciale in alcuni casi di Angioedema non-mediato dalle mast-cells, definito clinicamente secondo la classificazione HAWK.

Gli Autori di questo articolo pubblicato su JIACI pongono l'attenzione sulla valutazione dell'attivazione del sistema di contatto e la produzione di bradichinina in vivo nel momento in cui il paziente giunge in Pronto Soccorso durante un attacco acuto; quindi, potenzialmente in una fase in cui vi potrebbero essere in atto notevoli alterazioni biochimiche.

Nello studio in oggetto sono stati valutati 9 pazienti (5 donne e 4 uomini) di età compresa tra i 32 e gli 83 anni con attacchi acuti di angioedema senza orticaria. In particolare, il gruppo selezionato era privo di familiarità per angioedema, di allergie note, di deficit congenito o acquisito di C1-INH e inoltre i pazienti inclusi nello studio non stavano assumendo terapia con ACEi o con FANS, noti trigger di episodi acuti.

Tutti e 9 i pazienti riportano un fallimento terapeutico nell'utilizzo di Antistaminici in profilassi a lungo termine e del trattamento con corticosteroide sistemico, antistaminico e/o adrenalina somministrati in PS; i pazienti erano pertanto inquadrabili come affetti da Angioedema Acquisito Idiopatico non Istaminergico.

Sono stati prelevati dei campioni in corso di accesso in PS e per ciascuno dei pazienti sono stati dosati:

1. Livelli plasmatici di HK clivato (marker di attivazione del sistema di contatto), misurati attraverso SDS-PAGE/immunoblotting.
2. Livelli plasmatici di Bradichinina, misurati con un saggio immunoenzimatico.

Il gruppo di pazienti è stato messo a confronto con un gruppo controllo con stessa età e medesimo sesso.

In aggiunta, i soggetti sono stati testati per escludere mutazioni a carico dei più frequenti geni legati allo sviluppo di angioedema (SERPING1, ANGPT1, PLG, MYOF, KNG1, F12): tutti sono risultati non mutati, a sottolineare che i pazienti selezionati avessero una forma di angioedema acquisito e non ereditario.

I pazienti con attacco acuto di angioedema mostrano livelli plasmatici di HK clivata significativamente più elevati con una mediana di 27,1% contro il 20,5% dei controlli e allo stesso modo nel confronto tra i livelli plasmatici di bradichinina si evidenzia una differenza statisticamente significativa nei pazienti con attacco acuto (mediana: 8.21 ng/mL) vs (2,83 ng/mL) nei controlli ($p=0.0001$).

È emerso come la concentrazione di bradichinina plasmatica correli in maniera diretta con i livelli aumentati di HK clivata ($r=0.893$, $p=.0001$).

È stato inoltre osservato che il tempo di risoluzione dei sintomi (inteso come la risoluzione completa della sintomatologia riportata dai pazienti anche dopo la dimissione ospedaliera) è stata mediamente 30 ore ed è direttamente correlato alla concentrazione di Bradichinina nel plasma prelevato ($r=0.819$; $p=0.007$).

Questo studio ha dimostrato il possibile ruolo svolto dalla Bradichinina come prodotto di attivazione del sistema di contatto in una casistica di soggetti con Angioedema idiopatico non Istaminergico, ruolo in precedenza dimostrato nelle forme di angioedema bradichinergico relato ad un deficit di C1-INH (in questo caso l'aumento del mediatore è stato riscontrato nel plasma aumentato da 2 fino a 5 volte più frequentemente durante un episodio acuto). Inoltre, l'aumento isolato della bradichinina, senza un incremento concomitante di HK clivato, era stato dimostrato nei pazienti affetti da Angioedema bradichinergico associato all'assunzione di ACEi. In questo caso specifico si assiste ad una diminuzione del catabolismo del peptide vasoattivo che normalmente avviene principalmente ad opera dell'enzima ACE (inibito dal farmaco).

I limiti dello studio sono rappresentati dal ridotto numero di soggetti inclusi, giustificato anche dalla bassa incidenza della patologia nella popolazione generale e dall'assenza di campioni di plasma durante la remissione, quindi a distanza dall'evento acuto.

In conclusione: il sistema di contatto/chinina è implicato nella fisiopatologia di alcuni casi di Angioedema idiopatico non istaminergico e questo, attraverso la generazione di BK, correla con la durata della sintomatologia.

Questo elemento è molto importante perché, se confermato da ulteriori studi, potrebbe aprire nuove prospettive per l'utilizzo di farmaci che blocchino il sistema di contatto in pazienti selezionati opportunamente.