

## **Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment**

Zuraw BL, Bork K, Bouillet L, Christiansen SC, Farkas H, Germenis AE, Grumach AS, Kaplan A, López-Lera A, Magerl M, Riedl MA, Adatia A, Banerji A, Betschel S, Boccon-Gibod I, Bova M, Boysen HB, Caballero T, Cancian M, Castaldo AJ, Cohn DM, Corcoran D, Drouet C, Fukunaga A, Hide M, Katelaris CH, Li PH, Longhurst H, Peter J, Psarros F, Reshef A, Ritchie B, Selva CN, Zanichelli A, Maurer M. *Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment*. Clin Rev Allergy Immunol. 2025;68:24. doi:10.1007/s12016-025-09027-4.

**Recensione a cura di Maria Bova - Division of Internal Medicine 2, Department of Medicine and Medical Specialties, A. Cardarelli Hospital, Naples, Italy.**

L'angioedema ereditario dovuto a carenza di C1 inibitore (HAE-C1INH) è una condizione descritta da oltre un secolo. Dal 2000, tuttavia, sono state riconosciute nuove forme cliniche di angioedema ereditario caratterizzate da livelli normali di C1 inibitore (HAE-nC1INH). Tali pazienti presentano episodi ricorrenti di angioedema, in assenza di orticaria, spesso non mediati dai mastociti, con rischio significativo di complicanze severe e talvolta fatali.

Nel tentativo di fare chiarezza su classificazione, diagnosi e trattamento di queste forme, HAE International (HAEi) e la US HAE Association (HAEA) hanno promosso un simposio internazionale culminato nella pubblicazione di un documento di consenso, recentemente apparso su *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. Questo lavoro rappresenta il più ampio aggiornamento a oggi disponibile su HAE-nC1INH, fondato sull'opinione di 31 esperti internazionali.

Il documento si apre con una revisione della classificazione degli angioedemi recidivanti senza orticaria, distinguendo quelli mastocito-mediati da quelli non mastocito-mediati, come le forme HAE. Una delle novità più significative è la proposta di un algoritmo diagnostico dettagliato, strutturato in otto passaggi, che parte dall'esclusione delle forme più comuni e consente un approccio progressivo e razionale al sospetto di HAE-nC1INH, anche in assenza di marcatori biologici definiti.

Attualmente, otto geni sono stati associati ad HAE-nC1INH (tra cui *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*, *CPNI* e *DAB2IP*), e in assenza di mutazioni note si parla di HAE "unknown" (HAE-UNK). Le forme più comuni sono quelle legate a mutazioni in *F12* (HAE-FXII) e *PLG* (HAE-PLG), caratterizzate rispettivamente da una chiara dipendenza estrogenica e da attacchi frequenti a carico della lingua, con rischio documentato di asfissia.

Il consenso evidenzia inoltre le peculiarità cliniche di ciascun sottotipo, chiarendo che l'età d'esordio, la distribuzione degli attacchi, il sesso predominante e la risposta al trattamento possono aiutare nell'orientamento diagnostico. In particolare, le forme HAE-nC1INH non rispondono ai comuni trattamenti per l'angioedema mastocito-mediato (antistaminici, corticosteroidi, adrenalina), ma mostrano efficacia con l'uso di farmaci per l'angioedema mediato dalla bradichinina come icatibant, concentrati di C1INH o inibitori della kallikreina plasmatica.

La parte finale dell'articolo si focalizza su patogenesi e biomarcatori emergenti. Sebbene la misurazione della bradichinina plasmatica rimanga di difficile applicazione clinica, sono in fase di studio nuovi marker biochimici (come i frammenti di chininogeno ad alto peso molecolare) e approcci genetici sempre più avanzati.

In sintesi, questo documento costituisce un utile strumento nella gestione clinica dell'HAE con C1-INH normale. Pur in assenza di trial randomizzati, l'elaborazione sistematica dell'esperienza degli esperti ha portato alla formulazione di indicazioni pratiche e algoritmi utili nella pratica clinica.