

Angioedema senza orticaria in età pediatrica: come orientarsi

Angioedema without urticaria in children: how to orient yourself

a cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP

Lucia Liotti¹, Carla Mastroianni², Luca Pecoraro³, Riccardo Castagnoli⁴,
Francesca Saretta⁵, Francesca Mori⁶, Stefania Arasi⁷, Simona Barni⁶,
Mattia Giovannini⁶, Lucia Caminiti⁸, Elio Novembre⁶ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; ² UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ³ UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Ginecologiche e Pediatriche, Università di Verona; ⁴ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵ SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ⁶ Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁷ Ricerca Traslazionale nell'Area delle Specialità Pediatriche, Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; ⁸ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico "Gaetano Martino", Messina

RIASSUNTO

L'angioedema (AE) è un edema del tessuto sottocutaneo e della sottomucosa presente in vari quadri clinici che spesso si associa a orticaria; le forme senza orticaria (AEsO) sono poco frequenti. La capacità di distinguere tra AEsO mediati dalla via istaminergica o bradichininerica o dai leucotrieni è spesso cruciale per un corretto approccio diagnostico-terapeutico e di follow-up. Gli AEsO possono essere ereditari o acquisiti. La presenza di episodi ricorrenti e familiarità, l'associazione con dolore addominale, l'insorgenza dopo traumi o procedure invasive, la refrattarietà alla terapia antiallergica e la mancanza di prurito sono tutti fattori tipicamente correlati con le ben diagnosticabili forme di angioedema ereditario (HAE). Le forme acquisite possono essere da causa definita, in base all'anamnesi e agli esami diagnostici, ma anche da causa indefinita (forme idiopatiche), a loro volta distinte in base alla risposta agli antistaminici in forme istaminergiche e non istaminergiche. Di solito nel bambino si hanno forme che rispondono agli antistaminici. Se l'AEsO non risponde ai trattamenti comunemente utilizzati bisogna pensare, anche nel paziente pediatrico, a diagnosi alternative e a patologie rare che possono presentarsi con AE. In generale un corretto inquadramento diagnostico permette nella maggior parte dei casi una gestione ottimale del paziente con la prescrizione di un'appropriate terapia e la programmazione di un adeguato follow-up.

PAROLE CHIAVE: angioedema, angioedema idiopatico, angioedema ereditario, istamina, bradichinina

SUMMARY

Angioedema (AE) is an edema of subcutaneous tissue and the submucosa characteristic in various clinical pictures that is often associated with urticaria. AE without urticaria (AEwU) is infrequent. The ability to distinguish among AEsO mediated by a histaminergic or bradykinineric pathway or

Documenti dalle
nostre Commissioni

CORRISPONDENZA

Lucia Liotti
lucialliotti@libero.it

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP, a cura della. Liotti L, Mastroianni C, Pecoraro L, et al. Angioedema senza orticaria in età pediatrica: come orientarsi. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(02):26-32. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-161>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

mediated by leukotrienes is often crucial for a correct diagnostic-therapeutic and follow-up approach. AEwU can be hereditary or acquired. Factors typically correlated with hereditary angioedema (HAE) are: recurrence of episodes, family history, association with abdominal pain, onset after trauma or invasive procedures, refractoriness to antiallergic therapy and lack of pruritus. The acquired forms of AE can present a definite cause, based on the anamnesis and diagnostic tests, but can also have an indefinite cause (idiopathic AE), which is distinguished according to the response to antihistamines in histaminergic and non-histaminergic forms. In childhood, AE usually responds to antihistamines. If AEwU is not responsive to commonly used treatments, it is necessary to think, even in the pediatric patient, of alternative diagnoses. In general, a correct diagnostic classification allows in most cases optimal management of the patient with the prescription of an appropriate therapy and the planning of adequate follow-up.

KEY WORDS: angioedema, idiopathic angioedema, hereditary angioedema, histamine, bradykinin

INTRODUZIONE

L'angioedema (AE) è un edema del tessuto sottocutaneo e della sottomucosa che identifica quadri clinici di eziologia variabile, caratterizzati da un aumento della permeabilità endoteliale in un particolare distretto corporeo. L'AE è un motivo frequente di accesso in pronto soccorso ¹, la variabilità dei quadri clinici dell'AE rendono spesso complessa la diagnosi ed un adeguato approccio terapeutico. Nella classificazione dell'AE è fondamentale una primaria distinzione tra le forme "con o senza orticaria". L'AE con orticaria può essere acuto o cronico, inducibile o spontaneo ²⁻⁴. Nell'AE senza orticaria (AEsO) ⁵ si identificano forme ereditarie e acquisite (Fig. 1). In circa la metà dei casi di AEsO acquisito in età pediatrica, oggetto di questa trattazione, è possibile individuare la causa scatenante.

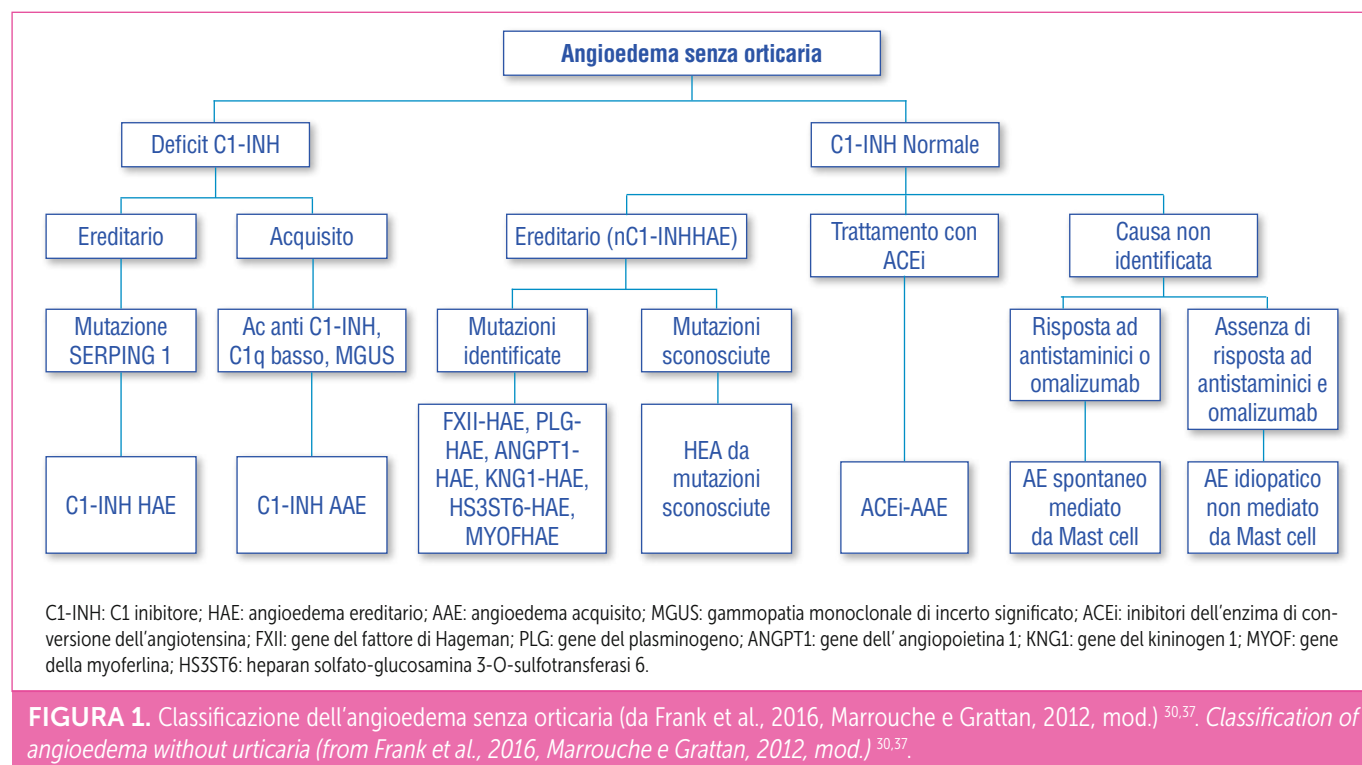
EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

L'esatta incidenza dell'AE pediatrico non è ben nota, in quanto è molto variabile in base all'associazione o meno dell'orticaria e alla causa specifica che lo ha determinato. In una casistica di 5918 pazienti pediatrici solo 95 (1,6%) presentavano AEsO ⁷. Percentuali analoghe sono evidenziate in uno studio su 17823 pazienti adulti, solo 303 (1,7%) hanno avuto una diagnosi di AEsO ⁸. L'AE è caratterizzato da un edema reversibile e localizzato, senza vaiolatura, che coinvolge i tessuti sottocutanei, sottomucosi o dermici profondi. È causato da una vasodilatazione, con aumento della permeabilità vascolare e risultante stravasamento di fluido intravascolare ⁹. Il meccanismo patogenetico responsabile dell'AE può essere distinto in tre vie: mediato dall'istamina, mediato dai leucotrieni o mediato dalla bradichinina (Tab. I). Ogni percorso patogenetico presenta esclusività di eziologia, pattern immunopatologici e risposta al trattamento. L'AE mediato da istamina è innescato dalla degranulazione di mastociti e basofili che determinano il rilascio di sostanze vasoattive (ad es. istamina, prostaglandina D2, leucotriene C4, D4, fattore attivante le piastrine) e attivazione del sistema delle chinine. Questo può verificarsi attraverso una reazione IgE-mediata, in seguito all'esposizione a un allergene o scatenata dalla degranulazione diretta dei mastociti (azione farmacodinamica causata per esempio da mezzi di contrasto, farmaci oppiacei). L'AEsO istaminergico può verificarsi anche nel contesto di un processo non IgE-mediato, come essere una manifestazione concomitante di orticaria cronica spontanea. Un secondo meccanismo interessa l'attivazione dei cisteinil leucotrieni che può essere indotta dai farmaci antinfiammatori non

steroidi (FANS), attraverso l'inibizione della COX-1 ^{10,11}, che determina uno *shunt* del metabolismo dell'acido arachidonico e un aumento della produzione di cisteinil leucotrieni pro-infiammatori. In un ampio studio osservazionale retrospettivo di 1007 pazienti pediatrici atopici, il 4,1% riportava AE facciale secondario a FANS, con un'incidenza che aumentava con l'età e raggiungeva il picco del 21% tra i 16 e i 21 anni (rispetto al 2% in pazienti < 5 anni) ¹². Infine, l'AE rappresenta proprio la manifestazione clinica più frequente nei bambini con ipersensibilità ai FANS ¹³. Il terzo meccanismo patogenetico coinvolge la bradichinina, un nonapeptide vasoattivo del sistema di contatto che si lega al recettore della chinina B2 espresso sulle cellule endoteliali vascolari e provoca la fosforilazione con distruzione della VE-caderina; questo determina movimento dell'acqua verso lo spazio extracellulare con un aumento della permeabilità vascolare clinicamente associato con l'AE ¹⁴. Il principale regolatore del sistema di contatto è l'inibitore C1, capace di inibire i fattori della coagulazione XI e XII, la callicreina plasmatica e il plasminogeno coinvolti nel metabolismo della bradichinina. Quest'ultimo percorso comprende l'angioedema ereditario (HAE), l'angioedema acquisito causato dal deficit dell'inibitore dell'esterasi C1 (C1-INH) e quello indotto dall'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ^{15,16}. Negli ultimi anni sono state identificate nuove mutazioni genetiche (Fig. 1), che causano HAE con normale C1-INH, gettando nuova luce sulla patogenesi di queste rare forme di HAE ¹⁷. Un ruolo patogenetico importante nell'AE è svolto anche da fattori ormonali (es. uso di contraccettivi, principalmente estrogeni, mestruazioni, gravidanza, ovulazione), nonché trigger comuni come traumi o stress ¹⁸. In età pediatrica un fattore scatenante l'AE è rappresentato frequentemente dalle infezioni, in particolare quelle virali ⁴. Virus come Herpes simplex, Cocksackie A e B, Epatite B, Epstein-Barr possono produrre immunocomplessi che attivano il complemento a rilasciare le anafilatossine C3a, C4a e C5a; queste a loro volta determinano la degranulazione delle mastocellule, con conseguente rilascio di istamina e altri fattori vasoattivi. Nei bambini anche le infezioni batteriche sono associate ad AE come nelle infezioni delle alte vie aeree e del tratto urinario.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

È possibile differenziare l'AEsO istaminergico da quello bradichinergico e da quello mediato dai leucotrieni con un'analisi attenta delle caratteristiche cliniche e anamnestiche (Tab. I). L'AE istami-



nergico è più probabilmente allergico se associato all'orticaria o al prurito; tuttavia, può presentarsi senza queste caratteristiche anche quando causato da un trigger allergenico. Infatti, nei report che esaminano pazienti con AEsO, viene identificato l'allergene in causa solo nel 10-15% dei casi sia nella popolazione adulta che pediatrica^{7,17}. Anche gli aeroallergeni sono segnalati come trigger per l'AE isolato nei pazienti pediatrici⁷. Infine, va sottolineato che l'allergia al galattosio- α -1,3 galattosio (α -gal), che causa segni e sintomi ritardati dopo l'ingestione di carni di mammifero, è stata descritta in un'ampia coorte pediatrica e circa 1/3 dei pazienti presentava AE¹⁹. Gli attacchi di AE coinvolgono tipicamente distretti corporei diversi, con interessamento di estremità, addome, viso, orofaringe o laringe nella forma bradichininergica. Gli attacchi alle estremità e addominali rappresentano quasi il 50% di tutti gli attacchi dell'HAE e almeno il 50% dei pazienti presenta nel corso della vita un attacco delle vie aeree superiori con rischio di asfissia^{15,20}. Nella diagnosi differenziale dell'AEsO è necessario menzionare altre condizioni, seppur rare. L'AE con eosinofilia è una rara forma di AE idiopatico che può essere classificata in episodica e non episodica. Il primo fenotipo è stato descritto da Gleich in pazienti con AE ricorrente, orticaria, febbre, aumento di peso, eosinofilia e livelli elevati di IgM²¹. Il secondo fenotipo è caratterizzato da quadri sporadici più lievi e autolimitanti di edema periferico, eosinofilia, artralgie, osservato prevalentemente in giovani donne giapponesi²². L'AEsO è inoltre un segno presente nella sindrome di Melkersson-Rosenthal (MRS), una rara condizione neuro-mucocutanea di origine scon-

osciuta, caratterizzata da paralisi periferica ricorrente del facciale, edema orofacciale non doloroso recidivante e lingua fissurata²³. Nella diagnosi differenziale va ricordata anche l'"Idiopathic Systemic Capillary-Leak Syndrome" (ISCLS) o sindrome di Clarkson²⁴, rara condizione acuta potenzialmente letale, con attacchi ricorrenti di iperpermeabilità capillare e collasso vascolare, accompagnati da ipoalbuminemia, emoconcentrazione ed edema sottocutaneo di viso, mani e fianchi¹⁷. Altre condizioni accompagnate da angioedema includono la sindrome ipereosinofila, l'orticaria vasculitica, le malattie autoimmuni, la reazione simile alla malattia da siero (SSLR) e la DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); queste patologie non si presentano comunemente con angioedema isolato e sono rare in età pediatrica^{7,16,25}. È stato descritto anche un "angioedema mimic", definito come una tumefazione della durata di qualche giorno o settimana, talvolta associato a eritema sovrastante. Tra le cause descritte ricordiamo: sindrome di Cushing, dermatite da contatto, reazione a *filler* facciale, blefarocalasia, congiuntivite, morbo di Graves, sindrome della vena cava superiore, acne, emicrania complessa, neurosi, pseudotumore dell'orbita⁸. Non tutte le tumefazioni o rigonfiamenti sono AE. Un esempio di pseudo-angioedema è la cellulite periorbitaria caratterizzata da tumefazione dolente unilaterale con eritema associata a cefalea e febbre o la torsione testicolare con tumefazione acuta dolente del testicolo che può essere edematoso²⁶. Infine, bisogna ricordare che l'AE fittizio (come manifestazione di un disordine somatoforme) può verificarsi nella popolazione pediatrica, seppure nel lavoro di Feldman et al.²⁷

TABELLA I. Caratteristiche dei diversi tipi di AEsO (da Stevens et al., 2015, Krishnamurthy et al., 2008, mod.)^{11, 26}. *Characteristics of the different types of AEsO (from Stevens et al., 2015, Krishnamurthy et al., 2008, mod.)^{11, 26}.*

	TIPI DI ANGIOEDEMA		
	Istaminergico	Bradichinergico	Mediato da leucotrieni
Meccanismo patogenetico	- IgE-mediato in risposta a esposizione antigenica con rilascio di mediatori vasoattivi - Non IgE-mediato (può essere associato a orticaria cronica spontanea) - Idiopatico (causa non identificabile)	Complessa interazione di complemento, coagulazione e contatto - HAE con deficit quantitativo o funzionale di C1-INH - HAE con normale C1-INH - AE acquisito con deficit C1-INH - AE indotto da ACE inibitore	Inibizione della ciclossigenasi-1 che determina uno <i>shunt</i> del metabolismo dell'acido arachidonico e provoca un aumento dell'attività della 5-lipossigenasi Indotto da FANS, aspirina
Risposta antistaminico in 12 h	Sì	No	
Orticaria	Frequente	Assente	
Età di esordio	Qualsiasi	Spesso 1 ^a -2 ^a decade (40% entro 5 anni)	Qualsiasi
Prurito	Presente	Scarso	
Durata dell'edema	Di solito < 48 ore	Spesso > 72 ore	Variabile
Localizzazioni preferite	Volto (palpebre, labbra), collo	Volto, addome, estremità	Periorbitale, vie aeree
Sintomi prodromici	No	Spesso	
Trauma come trigger	No	Sì	
Sviluppo di segni e sintomi	Rapido	Più lento	Ore
Storia familiare	Mai	Spesso	Non noto
Ulteriori indagini	Dosaggio triptasi sierica (utile nel contesto di anafilassi/trigger allergenico)	C4 sierico, livelli quantitativi e qualitativi C1-INH (normali nell'AE da ACE inibitore)	

sono stati descritti solo 4 casi in adulti identificabili con la sindrome di Munchausen, condizione rara nel bambino mai descritta nella forma *by proxy*.

DIAGNOSI ED ESAMI DI LABORATORIO

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali per formulare una diagnosi e determinare l'eziologia dell'AE⁵. Un aspetto importante è comprendere se l'AE sia associato o meno a orticaria o prurito, questo permette di orientarsi tra le forme di AE con orticaria e quelle di AEsO⁷. Altri aspetti da indagare includono la durata delle manifestazioni cliniche, la localizzazione e l'eventuale storia familiare di AE. È necessario effettuare un'indagine specifica dei possibili fattori scatenanti quali alimenti, farmaci (in particolare FANS), punture di insetti, esposizione o contatto con allergeni inalanti, esposizione ad agenti fisici (come pressione, calore), esercizio fisico, traumi, stress emotivo e ingestione di alcol (soprattutto come possibile cofatto-

re), febbre e infezioni virali o batteriche recenti. È importante conoscere la risposta ai farmaci, in particolare agli antistaminici e agli steroidi; l'AE istaminergico solitamente risponde a queste terapie, a differenza di quello bradichinergico. I test diagnostici devono essere selettivi e basati sugli aspetti clinici sopracitati. Se la storia clinica lo suggerisce, si esegue una valutazione allergologica con *skin prick test* e dosaggio IgE specifici per alimenti, inalanti o imenoterici. Raramente questi test sono utili in caso di AEsO ricorrente, in cui è importante considerare la possibilità di HAE. I principali criteri per sospettare un HAE comprendono: AE isolato ricorrente, storia familiare di AE, dolori addominali associati ad AE, traumatismo come fattore scatenante. In questi casi il dosaggio della proteina del complemento C4 rappresenta il miglior test di screening iniziale, solitamente eseguibile anche in un setting di pronto soccorso. La maggior parte dei pazienti con HAE presenta bassi livelli di C4 a un prelievo basale e sostanzialmente tutti i pazienti hanno un basso livello di C4 durante un attacco di AE²⁸. Il passo successivo è quello di ottenere il dosaggio quantitativo e lo studio della funzione del C1-INH. L'attività del C1-INH è inferiore al 50-60% nei pazienti

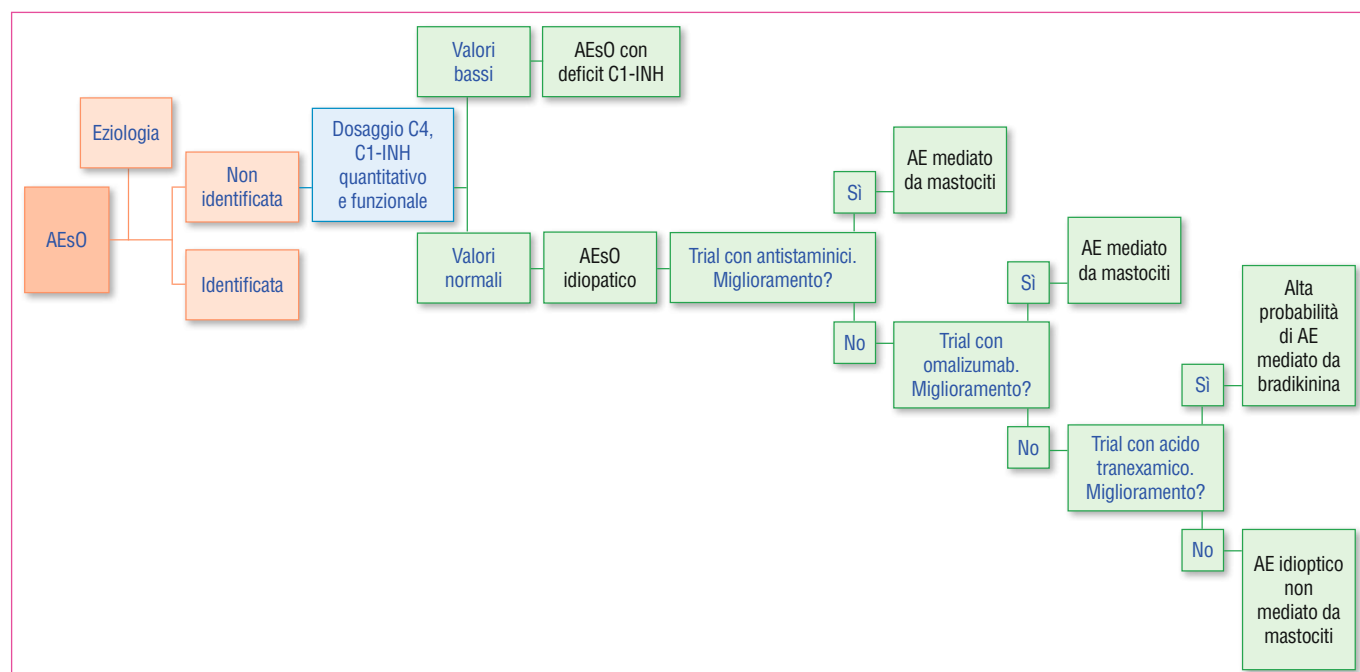


FIGURA 2. Approccio diagnostico all'angioedema senza orticaria (AEsO) (da Frank et al., 2016, mod.)³⁰. *Diagnostic approach to angioedema without urticaria (from Frank et al., 2016, mod.)*³⁰.

con diagnosi di HAE²⁹. I livelli di complemento e C1-INH possono essere fisiologicamente bassi nei neonati, si consiglia dunque di posticipare il dosaggio all'anno di età, con la possibilità di effettuare test genetici in caso di forte sospetto clinico prima dell'anno di vita. Tuttavia, uno studio recente suggerisce che il dosaggio quantitativo e il test funzionale per C1-INH, a differenza del dosaggio di C4, possono essere accurati anche nei lattanti²⁸. Quando tutti gli esami diagnostici risultano negativi si parla di AEsO idiopatico.

AEsO idiopatico

L'AEsO idiopatico è una diagnosi di esclusione ed è una entità poco conosciuta^{30,31}. In uno studio pediatrico che analizzava l'AEsO nessun fattore eziologico è stato evidenziato nel 50% circa di soggetti, nonostante un'accurata indagine diagnostica⁷. In base alla risposta al trattamento farmacologico si distinguono 2 tipi di AEsO idiopatico (Fig. 2): uno responsivo agli antistaminici (AE idiopatico istaminergico) e uno non responsivo agli antistaminici (AE idiopatico non istaminergico), che a sua volta può essere differenziato in base alla risposta all'acido tranexamico³².

AEsO idiopatico istaminergico

L'AE istaminergico è in generale la forma più frequente di AEsO ed è suddiviso in forme acute (< 6 settimane) e croniche (> 6 settimane)³³. I pazienti presentano episodi ricorrenti di AEsO, i cui sintomi sono controllati dagli antiH1, ma in cui non è identificabile una causa specifica⁶. La prevalenza non è ben nota, in uno studio su 294 pa-

zienti con AEsO idiopatico valutati in un periodo di 10 anni, l'87% ha risposto alla terapia antistaminica¹⁷. Questo gruppo di pazienti tipicamente presentava un AE a rapida insorgenza che si risolveva in 24 ore. La localizzazione più comune era il viso, ma nel 30% dei casi anche le estremità e l'apparato gastrointestinale. In alcuni soggetti non responsivi alla terapia antistaminica massimale è stato utilizzato con successo l'omalizumab³⁰.

AEsO idiopatico non istaminergico

Questo tipo di AE identifica una forma non familiare, non ereditaria in cui le cause di AE sono state escluse, ma che non risponde alla terapia antistaminica. Insorge di solito fra i 20 e i 40 anni e colpisce di più i maschi. È caratterizzato da edema soprattutto facciale, tende a risolversi in meno di 48 ore, ma ricorre frequentemente⁵, in alcuni casi risponde alla terapia con acido tranexamico. Nei soggetti con > 2 attacchi gravi al mese viene suggerita una profilassi a lungo termine^{17,32,34}.

ASPETTI PEDIATRICI DELL'AEsO ISTAMINERGICO ACQUISITO O IDIOPATICO

Ci sono scarse conoscenze sulla prevalenza, presentazione clinica, eziologia, gestione terapeutica e follow-up dell'AE isolato istaminergico acquisito in pediatria. Allo stato attuale, solo lo studio prospettico

(95 pazienti) di Ertoy Karagol et al. e lo studio retrospettivo (42 pazienti) di Ocak et al. sembrano essere riusciti ad approfondire questa tematica in età pediatrica, comprendendo soggetti affetti da AEso istaminergico idiopatico, senza includere nelle loro coorti pazienti affetti da AE con scarsa risposta ad antistaminico, contemporanea presenza di orticaria o connotati di ereditarietà^{7,35}. Studi trasversali eseguiti su popolazioni pediatriche hanno individuato una prevalenza di AE isolato pari all'1,6%⁷, una prevalenza nel sesso maschile (42,9-71,6%), un'età media di insorgenza del primo episodio pari a 7-7,8 anni^{7,35}. Sempre negli studi pediatrici la durata media dell'episodio di riacutizzazione di angioedema è di 24 ore. Gli episodi di riacutizzazione di AE isolato negli ultimi 12 mesi sono pari a 2-5 per paziente. Solo il 23,2% dei pazienti è stato affetto da un singolo episodio di riacutizzazione. La localizzazione più frequente è rappresentata da palpebre e labbra, seguita da estremità, genitali, orecchie, lingua. Gli arti superiori e l'addome, sedi frequenti di riacutizzazione dell'HAE, non sono tra le sedi maggiormente coinvolte nell'AEso istaminergico idiopatico. Il 62,2% dei pazienti presenta molteplici sedi di riacutizzazione; 11-45,3% dei pazienti ha un'anamnesi di malattia atopica. Per quanto riguarda l'eziologia in età pediatrica, il 51% è affetto da episodi di AE da causa non nota⁷. Quando identificata, la causa più frequente è rappresentata da fattori infettivi, seguita da patologia allergica, ipersensibilità a FANS, tireopatia⁷. Interessante è il dato dell'eziologia infettiva come prevalente tra le cause note di AE isolato, in quanto tale caratteristica è propria anche dell'orticaria acuta in età pediatrica³⁶. Congiuntivite allergica e puntura di insetto sono descritte con maggiore frequenza come cause allergiche di AEso⁷. In confronto all'HAE, significativa è la scarsa prevalenza di un evento traumatico come fattore trigger per la riacutizzazione dell'AE³⁵. In merito alla profilassi degli episodi di AEso istaminergico idiopatico, un trial di 3 mesi con desloratidina può rappresentare un'adeguata opzione terapeutica. La tireopatia può essere un fattore di rischio legato al prolungamento della profilassi con tale antistaminico⁷. La riacutizzazione di AE isolato dopo la cessazione della profilassi antistaminica sembra poco frequente, la prognosi sembra quindi buona nel follow-up a breve termine.

CONCLUSIONI

L'AEso acquisito è una patologia rara nel bambino, e va pertanto adeguatamente riconosciuto. Interessa di solito bambini di 7-8 anni, si localizza più frequentemente a livello di palpebre e labbra, seguita da estremità, genitali, orecchie, lingua. Spesso è associato a fattori infettivi, patologia allergica, ipersensibilità a FANS, tireopatia. In circa la metà dei casi non è possibile individuare alcun fattore scatenante. Risponde di solito alla terapia con antistaminici e la prognosi è in genere buona.

Bibliografia

¹ Kelly M, Donnelly JP, McAnnally JR, et al. National estimates of emergency department visits for angioedema and allergic reactions in the United States. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:150-154. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3640>

- ² Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>
- ³ Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
- ⁴ Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:60. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0729-7>
- ⁵ Wu MA, Perego F, Zanichelli A, et al. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:162-169. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8541-z>
- ⁶ Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
- ⁷ Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A, et al. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:685-690. <https://doi.org/10.1111/pai.12118>
- ⁸ Malbran E, Romero DF, Juri MC, et al. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (Buenos Aires)* 2015;75:273-276.
- ⁹ Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:449-456. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.07.001>
- ¹⁰ Stevens W, Buchheit K, Cahill KN. Aspirin-exacerbated diseases: advances in asthma with nasal polyposis, urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:69. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0569-2>
- ¹¹ Tachdjian R, Johnston DJ. Angioedema: differential diagnosis and acute management. *Postgraduate Medicine* 2021;133:765-770. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1945219>
- ¹² Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:277-279.
- ¹³ Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-380. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00159.x>
- ¹⁴ Zuraw BL. The pathophysiology of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2010;3(9 Suppl):S25-S28. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f3f21c>
- ¹⁵ Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:395-402. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.10.008>
- ¹⁶ Fok JS, Katelaris CH, Brown AF, et al. Icatibant in angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema. *Intern Med J* 2015;45:821-827. <https://doi.org/10.1111/imj.12799>
- ¹⁷ Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-1070. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060535>
- ¹⁸ Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-S131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>

- 19 Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131:e1545-e1552. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2585>
- 20 Veronez CL, Grumach AS. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:253-260. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000633>
- 21 Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621-1626. <https://doi.org/10.1056/NEJM198406213102501>
- 22 Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, et al. Non episodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321-325. <https://doi.org/10.1159/000018025>
- 23 Wehl G, Rauchenzauner M. A Systematic Review of the Literature of the Three Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson - Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:196-203. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180515113941>
- 24 Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:663-670. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.042>
- 25 Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:250-259. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-8037-y>
- 26 Fok JS, Katelaris CH. Angioedema Masqueraders. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1274-1282. <https://doi.org/10.1111/cea.13463>
- 27 Feldman MF, Khan DA, Brown ES, et al. Factitious angioedema: a mimic of refractory "angioedema". *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:795-797. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.08.010>
- 28 Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, et al. Complement Study Versus CINH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol* 2016;36:16-18. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0222-9>
- 29 Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016;138. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0575>
- 30 Belbèzier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: Current Challenges. *J Asthma Allergy* 2020;13:137-144. <https://doi.org/10.2147/JAA.S205709>
- 31 Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:836-841. <https://doi.org/10.1177/000348941011901208>
- 32 Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2015;277:585-593. <https://doi.org/10.1111/joim.12304>
- 33 Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:467-481. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.03.001>
- 34 Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178:112-117. <https://doi.org/10.1111/cei.12379>
- 35 Ocak M, Nain E, Şahiner ÜM, et al. Recurrent angioedema in childhood: hereditary angioedema or histaminergic angioedema? *Pediatr Dermatol* 2021;38:143-148. <https://doi.org/10.1111/pde.14467>
- 36 Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:485-490. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283574cb3>
- 37 Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022;77:1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>