

L'orticaria

Valentina Trevisan, Silvia Ferrucci

Servizio di Dermatologia Allergologica, U.O. Dermatologia, Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Definizione

L'orticaria è una risposta infiammatoria della cute e delle mucose conseguente alla liberazione di mediatori chimici vasoattivi da parte di mastociti e basofili. Clinicamente è caratterizzata dalla presenza di pomfi talvolta associati ad angioedema; data la frequente associazione di orticaria e angioedema (40% dei casi) si fa riferimento a essi come a un'unica entità clinica definita sindrome orticaria angioedema (SOA).

L'orticaria, pur presentando diagnosi clinica agevole, è una malattia complessa ed eterogenea per molteplicità dei fattori eziologici, difficoltà di individuazione degli agenti causali e incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici.

Epidemiologia

L'orticaria è un'affezione frequente: il 15-20% della popolazione generale presenta almeno un episodio di orticaria nel corso della vita. Può presentarsi a ogni età con un picco di incidenza tra i 20 e i 60 anni ed è più frequente nel sesso femminile (rapporto F/M: 3/2) in particolare nella forma cronica.

Quadro clinico e istopatologico

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di pomfi, lesioni cutanee eritemato-edematose, leggermente rilevate, di consistenza elastica, variabili per forma, dimensioni, numero e sede, fugaci, migranti e pruriginose; i pomfi regrediscono spontaneamente nell'arco delle ventiquattro ore senza lasciare esiti. Quando invece l'edema si localizza nello strato profondo del derma e del sottocute si osserva clinicamente l'angioedema; si tratta di una tumefazione pallida a margini indefiniti, persistente, scarsamente pruriginosa, che si accompagna a sensazione di tensione e coinvolge più frequentemente aree con ridotto spessore dermico e sottocutaneo lasso come palpebre, labbra, genitali, zone acroposte e mucose. In alcuni casi di orticaria estesa si possono associare manifestazioni sistemiche di tipo cardiovascolare (ipotensione fino allo shock), respiratorio (dispnea, tosse) o gastroenterico (dolori addominali, diarrea, vomito). Nelle orticarie da malattie sistemi-

che i pomfi sono generalmente persistenti (> 24 ore), di aspetto purpurico, dolenti, associati a febbre o artralgie.

Sulla base del decorso della malattia si distinguono due forme di orticaria: acuta, con durata inferiore alle 6 settimane, o cronica di durata superiore alle 6 settimane.

L'esame istopatologico mostra edema, capillari dilatati e infiltrato linfomonocitico perivascolare localizzato; tali reperti sono localizzati nel derma superficiale in caso di lesioni pomfoidi, nel derma profondo e nell'ipoderma in caso di angioedema. Nell'orticaria vasculitica invece, è documentabile un classico quadro di vasculite leucocitoclasica.

Etiopatogenesi

L'attivazione e la degranolazione dei mastociti e dei basofili, con conseguente liberazione di istamina e di altri mediatori proinfiammatori, giocano un ruolo di primo piano nell'eziopatogenesi dell'orticaria; tale attivazione può essere indotta da meccanismi immunologici, ma anche extraimmunologici e di tipo fisico.

Nelle forme immunologiche il processo è mediato da IgE o da immunocomplessi. Nelle forme IgE mediate (reazione di tipo I secondo la classificazione di Gell e Coombs) il processo si articola, come noto, in due fasi. Nella prima fase si verifica la sintesi di IgE specifiche verso un determinato antigene, e la fissazione del frammento Fc di questi anticorpi ai recettori di membrana sulla superficie dei mastociti e basofili; nella seconda fase l'interazione dell'antigene con le IgE fissate alla membrana scatena una cascata di modificazioni cellulari con conseguente degranolazione e liberazione di mediatori proinfiammatori. Nelle forme da immunocomplessi (reazioni di tipo III) complessi immuni formati da antigeni di varia natura (virus, farmaci) e IgG causano l'attivazione del complemento e la successiva degranolazione dei mastociti.

In alcuni casi di orticaria cronica sono stati riscontrati autoanticorpi sierici di classe IgG che, essendo diretti verso le IgE o verso il recettore ad alta affinità per le IgE (FcεR1) presente sulle cellule basofile, sono in grado di indurre liberazione di istamina¹; tale reattività può essere talora confermata mediante il test del siero autologo.

Tra i meccanismi extra-immunologici si annoverano la degranulazione mastocitaria per attivazione diretta da parte di farmaci, mezzi di contrasto, alimenti, veleni animali, ecc., l'attivazione non immunologica del complemento causata da sostanze esogene (mezzi di contrasto) e la difettosa regolazione dei mediatori (alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico, inibizione degli enzimi degranulanti le chinine).

Studi più recenti hanno inoltre evidenziato, in pazienti affetti da orticaria cronica, un'aumentata produzione di trombina conseguente all'attivazione della via estrinseca della coagulazione: nei casi più gravi questo porta a una fibrinogenesi con conseguenti fibrinolisi e aumento del D-dimero².

Classificazione

Esistono numerose modalità classificative dell'orticaria. In base alle recenti linee guida proposte da "European Academy of Allergology and Clinical Immunology", "Global Allergy and Asthma European Network", "European Dermatology Forum" e "World Allergy Organization" si possono distinguere tre gruppi principali: orticaria spontanea (acuta o cronica), orticaria fisica (factitia, ritardata da pressione, angioedema vibratorio, da freddo, localizzata da calore, solare) e altre forme di orticaria (colinergica, acquagenica, da contatto). L'orticaria vasculite e l'angioedema ereditario vengono attualmente classificati a parte per il differente meccanismo patogenetico a essi sotteso³.

Forme cliniche

A. Orticaria spontanea: quadri acuti o cronici, causati da meccanismi immunologici o extraimmunologici e a etiologia estremamente variabile e non sempre individuabile (Fig. 1).

- 1. Da alimenti:** può presentarsi in forma acuta o cronica e può essere causata da meccanismi allergologici IgE mediati oppure da meccanismi extraimmunologici. In questo caso la degranulazione dei mastociti può essere indotta in modo diretto dall'alimento (crostacei, fragole), in modo indiretto dalla presenza di tiramina (vino, cioccolato) o essere causata da un maggior apporto di istamina (formaggi fermentati).
- 2. Da farmaci:** è la forma più frequente di orticaria a etiologia nota; si presenta più spesso in forma acuta, ma anche in forma cronica. Ha patogenesi immunologica IgE mediata (penicilline), ma anche non immunologica da liberazione diretta di istamina (amfetamine, morfina, codeina), da interferenza sul metabolismo dell'acido arachidonico o inibizione delle ciclossigenasi (FANS) e da attivazione diretta del complemento (mezzi di contrasto, anestetici locali).
- 3. Da infezioni:** sono quadri acuti o cronici che si manifestano in corso di patologie infettive di natura batterica (strepto/stafilococchi, *H. pylori*), virale (epatiti, mononucleosi, coxsackie) o parassitaria (Giardia, Tenia, *Anisakis simplex*). La patogenesi è di tipo allergico (ipersensibilità

di tipo I in caso di batteri, ipersensibilità di tipo III per virus e parassiti) o non immunologica (attivazione diretta del complemento da parte di endotossine batteriche).

- 4. Orticaria cronica idiopatica:** è una diagnosi di esclusione a cui si arriva quando i dati anamnestici e di laboratorio non permettono di individuare l'agente etiologico (80% circa dei casi).

B. Orticaria fisica: si tratta di forme a decorso abitualmente cronico, scatenate da stimoli fisici, a patogenesi generalmente sconosciuta. Le lesioni si presentano con un tempo di latenza variabile (da pochi minuti fino a 24 ore), durano in genere 30-60 minuti, spesso seguiti da un periodo di refrattarietà, e sono limitate alle sedi esposte allo stimolo.

- 1. Orticaria factitia o dermatografismo sintomatico:** è la più frequente delle orticarie fisiche e si caratterizza per la presenza di pomfi nelle sedi di maggior pressione o sfregamento (indumenti, zone di appoggio) (Fig. 2).
- 2. Orticaria ritardata da pressione:** coinvolge le sedi sottoposte a pressioni forti e persistenti (trasporto di pesi, posizione seduta per lungo tempo) e si manifesta con pomfi profondi e dolorosi a comparsa ritardata che si localizzano più spesso in sede palmo-plantare o ai glutei.
- 3. Angioedema vibratorio:** si caratterizza per la presenza di lesioni eritemato-edematose sottocutanee in sedi sottoposte a stimoli meccanici ciclici (massaggi, rasoio, strumento a fiato).
- 4. Orticaria da freddo:** è causata dall'esposizione a climi rigidi o dal contatto con liquidi o alimenti freddi. Nelle forme più gravi espone anche a rischi mortali (shock da immersione in acqua fredda).
- 5. Orticaria localizzata da calore:** è la forma più rara di orticaria fisica e si presenta nelle sedi di contatto con fonti di calore (recipienti molto caldi).



Figura 1

Pomfi diffusi in orticaria spontanea.

6. Orticaria solare: si tratta di una rara fotodermatosi idiopatica da esposizione a radiazioni elettromagnetiche naturali (luce visibile e raggi ultravioletti) o artificiali. L'eruzione pomfoide si localizza nelle aree foto esposte, ma anche in quelle coperte.

C. Altre forme di orticaria

1. Orticaria colinergica: è causata dall'aumento della temperatura corporea indotto da stimoli di diversa natura (sforzi fisici, febbre, emozioni, vivande calde o piccanti, sudorazione intensa) e clinicamente caratterizzata da piccoli pomfi diffusi con alone eritematoso perifollicolare a volte associati a cefalea, dispnea, vomito, ipotensione.

2. Orticaria acquagenica: forma molto rara clinicamente simile all'orticaria colinergica che si presenta a seguito del contatto con l'acqua indipendentemente dalle sue caratteristiche chimico-fisiche (temperatura, pH).

3. Orticaria da contatto: quadro a insorgenza immediata e con lesioni localizzate nella sede di contatto tra la cute o le mucose e sostanze chimiche presenti in piante (ortiche, alghe), animali (meduse), farmaci, alimenti, lattice o cosmetici, rapidamente assorbibili e dotate di potere irritante (meccanismo non immunologico) o antigenico (ipersensibilità immediata di tipo I, più frequente negli atopici).

D. Angioedema ereditario: è una forma estremamente rara di angioedema su base genetica autosomica dominante a esordio giovanile e causata dalla carenza quantitativa o qualitativa dell'inibitore del fattore C1 del complemento (C1-INH). I fattori che scatenano la patologia sono quelli che attivano la cascata complementare (traumi, interventi, infezioni, farmaci). Esistono anche forme acquisite causate da anticorpi diretti verso il C1-INH in corso di neoplasie solide, malattie linfoproliferative o autoimmuni.



Figura 2

Dermografismo in orticaria factitia.

E. Orticaria vasculite: affezione a decorso generalmente cronico e spesso associata a malattie sistemiche quali connettivopatie, infezioni, crioglobulinemie, neoplasie. I pomfi sono persistenti (> 24 ore), urenti più che pruriginosi e residuano in esiti ipercromici o purpurici. Possono coesistere lesioni ulcerativo-necrotiche e spesso si associano sintomi generali (artralgie, mialgie, dispnea, poliadenopatia, raramente glomerulonefrite).

Diagnosi

La diagnosi clinica di orticaria è in genere semplice, mentre la diagnosi eziologica può essere molto complessa, in particolare nelle forme croniche dove l'80% circa dei casi rimane a eziologia sconosciuta. Il primo passo dell'iter diagnostico è rappresentato da una corretta anamnesi, che deve guidare l'esecuzione di eventuali test diagnostici. L'anamnesi familiare è volta a individuare una predisposizione ereditaria alla SOA; l'anamnesi fisiologica identifica eventuali fattori esogeni scatenanti (ambiente di lavoro, abitudini alimentari, assunzione di farmaci); l'anamnesi patologica permette di chiarire le caratteristiche cliniche del quadro (frequenza degli episodi, durata dei pomfi, associazione con angioedema, sintomatologia) e di evidenziare eventi concomitanti all'inizio dei sintomi (infezioni, assunzione di farmaci/alimenti, stimoli fisici).

È opportuno richiedere comunque, per tutti i pazienti, esami ematochimici di routine (emocromo con formula, indici di flogosi, funzionalità epatica, renale, tiroidea, marker epatite, dosaggio della frazione C3 e C4 del complemento) esame urine, ricerca di parassiti e *Helicobacter pylori* nelle feci. L'esecuzione di successivi esami ematochimici e strumentali (ricerca foci infettivi, disfunzioni epatiche, gastroenteriche, ormonali, screening paraneoplastico, immunologico e allergologico) è subordinata al sospetto causale emerso dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dagli esami di screening (Tab. I).

Nelle forme basate su un meccanismo di ipersensibilità di tipo I, dati importanti possono emergere dall'esecuzione del prick test o dalla ricerca delle IgE specifiche con RAST (alimenti, inalanti, alcuni farmaci). Il test del siero autologo che si effettua nelle orticarie croniche al fine di individuare un'etiologia autoimmune, prevede l'inoculazione di 0,05 ml di siero del paziente nella cute dell'avambraccio; la lettura a 30 minuti risulta positiva se si evidenzia un pomfo di 1,5 mm più grande rispetto al pomfo di controllo in sede di inoculazione con fisiologica.

Nelle orticarie fisiche il quadro clinico può essere riprodotto mediante l'applicazione dello stimolo appropriato (esecuzione del dermatografismo, ossia urticazione della cute del dorso con una punta smussa, applicazione di pesi, ghiaccio, oggetti caldi, irradiazione con UV). In alcuni casi è inoltre utile eseguire il dosaggio plasmatico del C1-INH per escludere una forma di angioedema ereditario⁴.

Terapia

La terapia elettiva dell'orticaria è rappresentata dall'eliminazione dell'agente causale. Purtroppo nella maggior parte dei casi esso

Tabella I.

Iter diagnostico per sindrome orticaria-angioedema.

Esami di screening	Esami mirati
• Esami ematici: emocromo + FMLA, indici di flogosi, funzionalità epatica, renale, tiroidea, marker epatite, C3, C4 • Ricerca <i>H. pylori</i> e parassiti fecali • Esame urine	• Ricerca foci infettivi: tampone faringeo, urinocoltura, Rx torace, sierologia EBV, ... • Screening immunologico: ANA, ENA, antiDNA, dosaggio Ig, Ab antitireoglobulina, Ab antitireoperossidasi • Screening ormonale: FSH, LH, estradiolo, 17OH progesterone, PRL, testosterone • Screening paraneoplastico: marker neoplastici, Rx torace, ecografia addome, ... • Screening allergologico: prick test, RAST • Dosaggio C1-INH • Test fisici • Test del siero autologo

non è individuabile e si procede pertanto riducendo l'esposizione a fattori scatenanti (acido acetilsalicilico, alcolici, stress fisici e psichici, alimenti istamino-liberatori quali crostacei, vino rosso, frutta secca, formaggi stagionati e additivi alimentari) e instaurando una terapia sintomatica.

La terapia farmacologica di prima scelta dell'orticaria è rappresentata dagli antistaminici, farmaci che bloccano l'istamina a livello recettoriale con un meccanismo di tipo competitivo. In base al tipo di recettore inibito, gli antistaminici si dividono in anti-H1 e anti-H2. Gli anti-H1 bloccano i recettori coinvolti nella regolazione della vasodilatazione, della permeabilità vasale e della contrazione della muscolatura liscia.

Gli anti-H1 di prima generazione (idrossizina, clorfenamina, ciproptadina, prometazina) sono gravati da numerosi effetti collaterali: causano marcata sedazione, cardiotoxicità, effetti anticolinergici (stipsi, secchezza delle fauci, tachicardia, cefalea, ...), possono interferire con altri farmaci metabolizzati a livello epatico e sono controindicati in caso di glaucoma e adenoma prostatico. Gli anti-H1 di seconda generazione (loratadina, cetirizina, ebastina, mizolastina) hanno un profilo di tollerabilità migliore perché sono meno sedativi e solo raramente interagiscono con altri farmaci o causano cardiotoxicità. Gli anti-H1 di terza generazione (desloratadina, fexofenadina, levocetirizina) sono i metaboliti attivi degli anti-H1 di seconda generazione, hanno effetti trascurabili sul SNC e sui recettori atropinici e sono pressoché sprovvisti di cardiotoxicità e interazioni farmacologiche rilevanti; oltre all'attività antiallergica sono dotati inoltre di proprietà antinfiammatorie, poiché sopprimono il rilascio di istamina, ma anche quello di altre citochine da parte di mastociti e basofili.

Il primo approccio terapeutico prevede la somministrazione di un antistaminico anti-H1 (preferibilmente di terza generazione) alla dose più bassa possibile, da incrementare fino a 4 volte in base alla risposta clinica e alla tollerabilità e da protrarre continuativamente per 3-6 mesi nelle forme croniche idiopatiche. In caso di mancata risposta si può sostituire con un anti-H1 di altra classe, associare due anti-H1 di classi diverse, aggiungere un antileuco-

triene e infine tentare l'associazione di un anti-H1 con un antistaminico anti-H2.

Gli antistaminici anti-H2 (ranitidina, cimetidina) inibiscono i recettori che controllano la secrezione gastrica e la risposta immunitaria cellulo-mediata, sono inefficaci nel trattamento dell'orticaria se somministrati in monoterapia, ma possono dare buoni risultati se associati a un antistaminico anti-H1.

Lo step terapeutico successivo è rappresentato dall'impiego di altre molecole come chetotifene, cinnarizina e acido tranexamico; quest'ultimo è stato introdotto nella pratica clinica a seguito dell'evidenza del coinvolgimento della cascata della coagulazione nella patogenesi dell'orticaria. L'utilizzo di immunosoppressori quali ciclosporina, azatioprina e methotrexate trova indicazione nell'orticaria vasculite e nelle forme gravi e non responsive alle terapie convenzionali, non solo su base autoimmune. I corticosteroidi devono essere impiegati solo nelle forme acute o in casi selezionati e per brevi periodi, non solo per gli importanti effetti collaterali, ma soprattutto per il rischio di rebound alla sospensione. L'ultima frontiera terapeutica è rappresentata dall'omalizumab, anticorpo

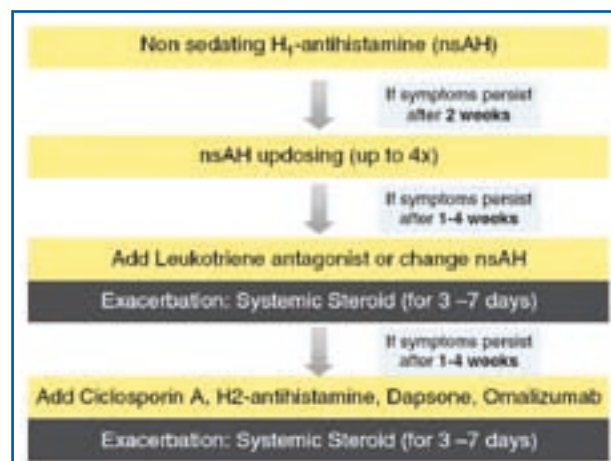


Figura 3

Algoritmo terapeutico per orticaria cronica (da Zuberbier et al., 2009) ⁵.

monoclonale anti-IgE che si è dimostrato efficace in diverse forme di orticaria. Omalizumab si lega alle IgE circolanti formando con esse immunocomplessi piccoli e biologicamente inerti non attivanti il complemento e prevenendo pertanto il legame delle IgE ai recettori ad alta e bassa affinità (FcεRI e II) (Fig. 3)⁵.

Nelle forme gravi di angioedema con coinvolgimento delle vie aeree si rende necessaria la somministrazione di adrenalina, sostanza ad azione simpaticomimetica, antagonista fisiologico dell'istamina. La fase acuta dell'angioedema ereditario si tratta con infusione di concentrato plasmatico di C1-INH, mentre per la profilassi si utilizzano agenti antifibrinolitici in caso di profilassi a lungo termine e infusione di plasma fresco per la profilassi a breve termine (interventi chirurgici).

Bibliografia

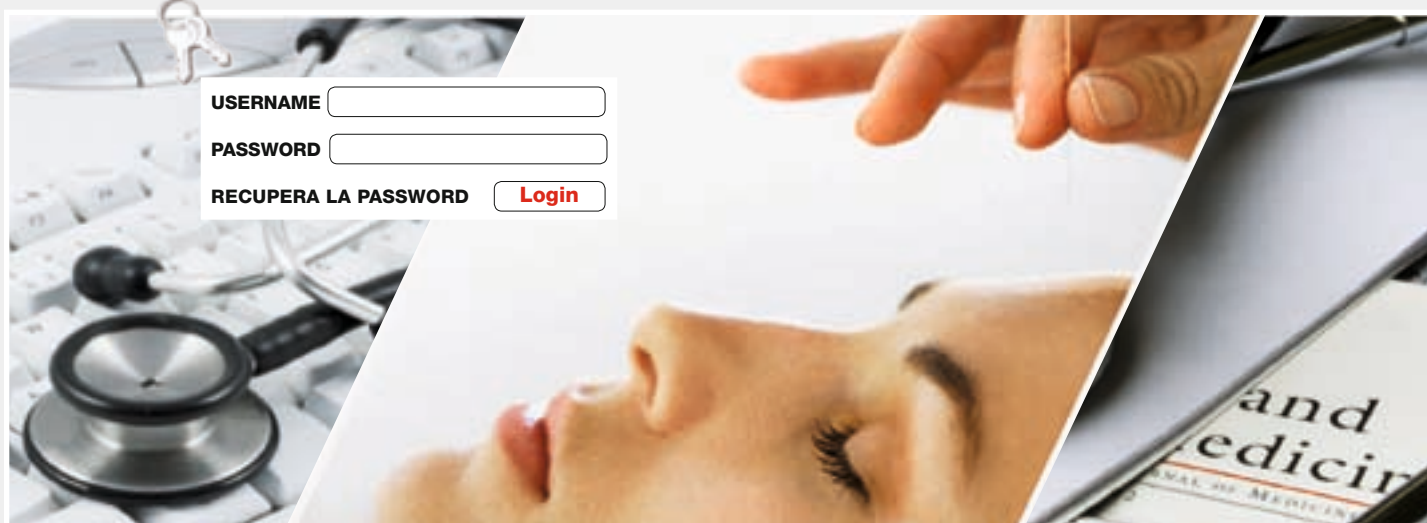
- 1 Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al. *Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti Ig E in chronic Urticaria*. Clin Exp Allergy 1991;21:695-704.
- 2 Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. *Activation of the tissue pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:705-10.
- 3 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. Allergy 2009;64:1417-26.
- 4 Zuberbier T, Maurer M. *Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy*. Acta Derm Venereol 2007;87:196-205.
- 5 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria*. Allergy 2009;64:1427-43.

Da ricordare

1. La diagnosi clinica di orticaria è agevole; l'individuazione dell'agente etiologico è invece estremamente difficile e spesso rimane sconosciuto
2. I corticosteroidi devono essere impiegati solo nelle forme acute o in casi selezionati e per brevi periodi, in particolare per il rischio di rebound alla sospensione
3. Pur rappresentando ancora la terapia di prima scelta, alcune forme di orticaria non rispondono agli antistaminici a causa del diverso meccanismo patogenetico



XXXVIII CORSO QUADRIENNALE DI ALTA FORMAZIONE IN AGOPUNTURA E MTC PROGRAMMA O.M.S.



USERNAME
 PASSWORD
 RECUPERA LA PASSWORD

Sedi di Milano - Bologna - Roma - L'Aquila - Napoli

Lezioni teorico-pratiche svolte nei fine settimana, da Novembre a Giugno. Monte ore quadriennale: **1600 ore** (550 teoria in **formazione d'aula e a distanza** - 120 esercitazioni cliniche - minime 80 pratica clinica - 550 studio individuale verificato - 300 elaborati). **Docenti accreditati** presso il Centro Collaborante OMS per la Medicina Tradizionale dell'Università degli Studi di Milano. Programma conforme ai contenuti e agli **standard formativi in Agopuntura e Medicina Tradizionale Cinese dell'Organizzazione Mondiale della Sanità**.

Centro Studi So Wen Milano: Tel 0240098180 – info@sowen.it - www.sowen.it

Accademia di MTC Bologna: Tel. 051255111 – segreteria@accademia-mtc.eu - www.accademia-mtc.eu