

Una sfida per il pediatra: l'orticaria non allergica

A challenge for pediatrician: non allergic urticaria

M. Mandelli,¹ L. G. Semeraro,¹ L. Brunetti,² P. Poli,¹ M. Giovannini¹

Key words: *urticaria, Immunoglobulin E, chronic, idiopathic, autoimmune*

Riassunto

Nella popolazione generale il 15-20% dei soggetti ha presentato almeno un episodio di Sindrome Ortocaria-Angioedema nella vita. L'eziologia della SOA è molteplice e frequentemente multifattoriale. L'infezione è considerata il fattore eziologico di maggiore importanza nelle forme di ortocaria acuta nei bambini, invece per l'orticaria cronica la principale causa sono i fattori fisici. Tutte quelle condizioni in cui la causa resta non diagnosticata vengono indicate con il termine di ortocaria cronica idiopatica, ma in realtà una buona parte di questi pazienti è affetta da un'orticaria cronica autoimmune. Per tale motivo, escluse le cause più frequenti di ortocaria cronica, è utile conoscere e sapere quando applicare test diagnostici specifici per tale condizione e quali terapie sono impiegabili.

Abstract

In general population about 15-20% of subjects have suffered from one episode of urticaria-angioedema syndrome in their life. The etiology of his condition is various and multifactorial. In children the principal cause of acute urticaria is infection, while physical factors are the main agents of chronic urticaria. All those conditions which lack an etiology are named chronic idiopathic urticaria, but in reality a considerable number of the-

se patients is affected by a chronic autoimmune urticaria. For this reason, screening out the most frequent causes of chronic urticaria, it's useful to know when it's possible to apply specific diagnostic tests for this condition and which therapies are employable.

Introduzione

L'orticaria è un'eruzione cutanea che esprime l'interessamento degli strati superficiali del derma, caratterizzata dalla rapida comparsa di lesioni eritemato-pomfoidi, che sono transeunti, pruriginose e che scompaiono in un tempo relativamente lungo, tipicamente ore (*Figura 1,2*).

Quando l'edema interessa gli strati profondi del derma e del sottocutaneo si parla di ortocaria profonda o di angioedema, che si estrinseca con tumefazioni cutanee spesso imponenti, non pruriginose, incostantemente dolorose, che prediligono le zone più ricche di tessuto connettivo lasso e che possono essere allarmanti e occasionalmente minacciare la vita quando interessano il laringe (*Figura 3*).

Epidemiologia

La valutazione statistica relativa all'incidenza della Sindrome Ortocaria-Angioedema (SOA) è certamente espressione di una stima per difetto, poiché una buona parte degli episodi di ortocaria è di breve durata e di gravità moderata, pertanto non sempre sottoposta al controllo medico.

Nella popolazione generale il 15-20% dei soggetti ha presentato almeno un episodio di SOA nella vita. La frequenza in età pediatrica non è facilmente calcolabile ma è probabile che possa essere tra il 4,5% e il 7,5% con età media di comparsa che si situa negli anni immediatamente precedenti l'età scolare. Entrambi i sessi sembrano ugualmente interessati.

Di tutti i bambini affetti da ortocaria, meno del 5% mostra quella che si può documentare come ortocaria allergica mediata da immu-

¹ Clinica Pediatrica – Ospedale San Paolo – Università degli Studi di Milano

² Clinica Pediatrica – Università degli Studi di Bari

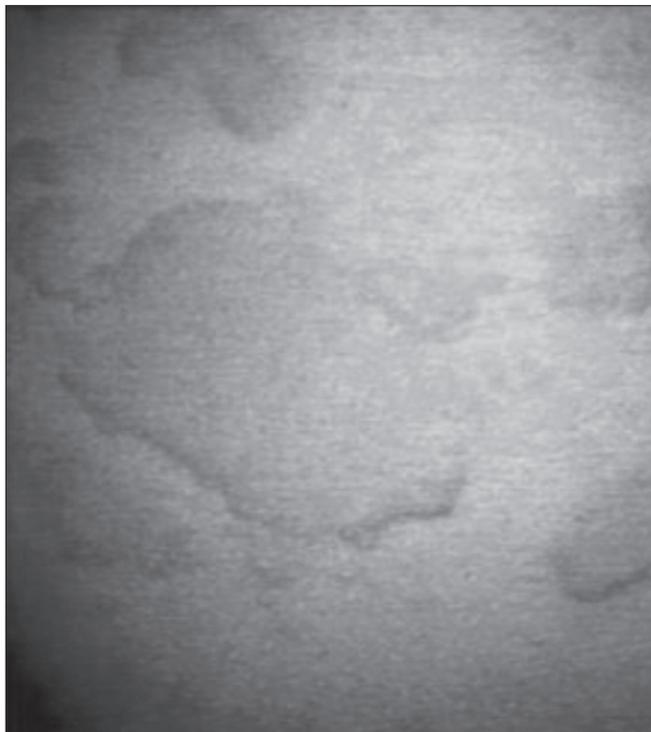


Figura 1.

Pomfi orticarioidi



Figura 2.

Pomfi orticarioidi confluenti

noglobuline E (IgE). Al contrario, circa il 15% dei bambini che sviluppano orticaria ne presenta la forma da agenti fisici. La maggior parte dei bambini (70%-95%) rientra invece nel gruppo della cosiddetta orticaria idiopatica.

Classificazione

In base al criterio temporale l'orticaria si definisce acuta quando la durata dell'episodio è inferiore a 6 settimane; cronica quando le manifestazioni perdurano senza interruzione per un periodo di tempo superiore alle 6 settimane; quest'ultima a sua volta, si distingue in ricorrente quando la manifestazione recidiva con periodi di benessere di giorni e/o settimane o continua quando le lesioni eritemato-ponfoidi si presentano a frequenza giornaliera per la maggior parte della settimana (*Tabella 1,2*).

Si rileva che, mentre negli adulti è più frequente la forma ricorrente-cronica di SOA, in età pediatrica sembra essere più frequente la forma acuta.

Eziologia

L'eziologia della SOA è molteplice e frequentemente multifattoriale. L'individuazione della noxa responsabile da parte del medico è estremamente difficoltosa e talora infruttuosa; infatti nei casi di SOA acuta viene riferita una percentuale di diagnosi eziologica del 30-40%, nei casi cronico-recidivanti del 20% circa.

L'infezione è considerata il fattore eziologico di maggiore importanza nelle forme di orticaria acuta nei bambini, invece per l'orticaria cronica la principale causa sono i fattori fisici.

Si ritiene, invece, che l'infezione (49%), seguita dall'uso di farmaci (5%) e dall'ipersensibilità al cibo (3%), costituiscono i maggiori fattori predisponenti o precipitanti l'orticaria cronica.

Patogenesi

Il fulcro fisiopatologico della reazione orticarioide è il mastocita, cellula presente in tutti i tessuti, tranne che nel sistema nervoso centrale, capace di degranulare in seguito a svariati stimoli e di liberare numerosi mediatori attivi sul microcircolo e sulle terminazioni nervose periferiche, costituendo la via ultima comune di complessi meccanismi immunologici e non immunologici.

I primi sono mediati dalle IgE: l'evento iniziale è costituito dal legame dell'allergene con due molecole contigue di IgE (legame a ponte) fissate al recettore ad alta affinità FcεRI presente sui mastociti e sui basofili.

E' sufficiente che siano coinvolti due recettori, ma più recettori partecipano più intensa sarà la degranulazione. L'interazione tra allergene ed IgE specifiche induce delle modificazioni allosteriche che portano all'esposizione di una struttura effettrice (proteina G) che dà il via al processo di degranulazione; gli immuno-complessi possono attivare frammenti del complemento con conseguente liberazione di anafilossine, C3a e C5a, e stimolare così le mastcellule a rilasciare istamina o ad esplicare effetti vasoattivi diretti sui vasi sanguigni cutanei.

I meccanismi non immunologici sono sostenuti da sostanze istaminoliberatrici (PAR) e da stimoli fisici, questi ultimi determinano l'attivazione mastocitaria direttamente o per via colinergica o attraverso la sostanza P liberata dalle fibre C. La sostanza P, principale neuropeptide responsabile dell'infiammazione neurogena, esercita un'azione vasopermeabilizzante sul microcircolo, sia direttamente, che indirettamente, provocando la degranolazione dei mastociti cutanei. Fattori esogeni (introdotti con l'alimentazione o prodotti attraverso la fermentazione intestinale) ed endogeni possono intervenire direttamente sui mastociti o sulle strutture vasali interessate, modulando l'espressività clinica della malattia.

Orticaria Cronica Idiopatica (CIU)

Il termine di *orticaria cronica idiopatica (CIU)* va riferito a tutte quelle condizioni in cui la causa resta non diagnosticata; quindi, non essendo disponibili al momento criteri clinici indicativi, la definizione di orticaria cronica idiopatica è basata solo su criteri di esclusione. L'incidenza e la prevalenza della CIU non è ben conosciuta, tuttavia essa può interessare lo 0.1-3% della popolazione, con uguale frequenza nei due sessi. Le forme particolarmente gravi sono estremamente disabilitanti e angoscianti per i pazienti, e spesso difficilmente trattabili, poiché poco responsive alla terapia antistaminica convenzionale.

Recentemente, numerosi autori hanno dimostrato nel 27-50% dei pazienti affetti da CIU la presenza di autoanticorpi funzionali diretti contro il recettore ad alta affinità per le IgE, diffondendo nuova luce sulla cosiddetta orticaria cronica idiopatica.

Una parte imprecisata di pazienti affetti da CIU potrebbe essere rappresentata da soggetti che, a seguito di un'orticaria acuta o ricorrente



Figura 3.

Orticaria e angioedema

Tabella 1

CLASSIFICAZIONE TEMPORALE DELL'ORTICARIA..

Orticaria	Durata delle lesioni
Acuta	<6-8 settimane
Intermittente	Periodi asintomatici > periodi sintomatici
Ricorrente	Periodi sintomatici > periodi asintomatici
Cronica	>6-8 settimane

Tabella 2

CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'ORTICARIA.

	Patogenesi	Esempi	Esami di laboratorio
Idiopatica (40-50% dei casi)	Sconosciuta		Tipicamente negativi
Autoimmune	Autoanticorpi IgG anti-recettore per le IgE sulle mast-cellule o anti IgE legate alle mast-cellule	Associate con tiroidite autoimmune	ANA, autoanticorpi anti-tiroide, ASST
Da stimoli fisici	Rilascio diretto dei mediatori delle mast-cellule	Da esercizio, da calore, da freddo, da pressione, acquagenica, solare, da pressione protratta, dermatografismo	Challenge con stimoli appropriati (es. cubetto di ghiaccio, esercizio, ecc.), crioglobuline
Da farmaci	Riduzione del metabolismo delle chinine; aumento dei livelli di leucotrieni	ACEinibitori (solo angio-edema), FANS	Risposta alla sospensione del farmaco (anche dopo settimane o mesi)
Infezioni	Attivazione del complemento per formazione del complesso immune	Parassiti, EBV, HBV e HCV, esantemi virali	Diretti dalla storia clinica
Allergica	Orticaria da contatto IgE-mediata	Lattice, animali, erba, cibo	Skin Prick Test, RAST
Deficit di C1-inibitore	(A) Genetico (B) Acquisito	(A) Angio-edema ereditario di tipo 1 e di tipo 2 (B) Associato con paraproteinemia	C4, C1-inibitore
Degranolazione mastocitaria non IgE-mediata	Mediata dal recettore	Oppiacei, ACTH	Responsiva alla sospensione
Vasculiti	Vasculite dei piccoli vasi, deposito di immunoglobuline e complemento	Orticaria vasculitica	Emocromo completo, VES, funzione renale, esame urine, funzione epatica, TAS, sierologia per epatite B e C, elettroforesi delle immunoglobuline, pannello per autoimmunità, ANCA, C3, biopsia cutanea
Linfoproliferativa	Paraproteinemia	Linfomi a cellule B	Ricerca delle paraproteine nel sangue e nelle urine
Costituenti alimentari	Sconosciuta	Salicilati	Risposta alle diete di esclusione e di reintroduzione

(anche da cause note), acquisiscono una sorta di "labilità mastocitaria" (orticaria cronica da labilità mastocitaria acquisita) o di maggiore disponibilità alla liberazione di istamina, sia spontaneamente che in risposta all'intervento di fattori "aspecifici". Una prova indiretta di ciò è la constatazione che molti pazienti affetti da orticaria cronica presentano uno spiccato dermografismo e possono facilmente subire riascerbazione della sintomatologia in seguito all'assunzione di farmaci oppure durante episodi febbrili o in condizioni di stress emozionale. Per quanto nella pratica clinica risultino di comune osservazione casi simili, non vi è al momento disponibile una spiegazione patogenetica compiuta.

Infine la diagnosi di orticaria cronica idiopatica potrebbe erroneamente comprendere casi non riconosciuti di orticaria vasculitica, le cui espressioni cliniche ed istopatologiche sono peraltro sufficientemente caratteristiche, e la cui patogenesi è ben definita.

Orticaria Cronica Autoimmune (AIU)

Sebbene la degranolazione e il rilascio di mediatori dalle mastocellule e dai basofili siano implicati nella patogenesi dell'orticaria cronica idiopatica, uno specifico stimolo antigenico può essere raramente identificato.

Questi pazienti possono essere suddivisi in due gruppi:

- 1) In circa il 25-45% di tali soggetti l'attività di rilascio di istamina dipende da autoanticorpi di classe IgG diretti contro gli epitopi espressi sulla porzione extracellulare della subunità alfa del recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRI), il quale è localizzato sulla superficie esterna di tutte le mastocellule e i basofili. Questi autoanticorpi, dell'isotipo IgG1 o IgG3, sono detti funzionali perché in vitro si dimostrano capaci di indurre il rilascio di istamina da parte dei mastociti e dei basofili, mentre la loro iniezione intradermica provoca la comparsa del pomfo. In una piccola percentuale di pazienti, valutabile intorno al 10% circa, tali autoanticorpi, sempre di classe IgG, sono diretti contro le IgE.
- 2) Nel secondo gruppo di pazienti il fattore responsabile del rilascio di istamina è specifico per i mastociti, ma non è in grado di far degranulare i basofili; tale fattore non immunoglobulinico, termostabile, non è inibito dalla preincubazione con il FcεRIa o IgE, ed ha un tempo d'azione simile a quello della stimolazione delle mastocellule attraverso il recettore ad alta affinità per le IgE. Questi riscontri depongono a sfavore della potenziale identificazione di questo con altri fattori stimolanti la degranolazione già noti e permette di intravedere un nuovo meccanismo di attivazione delle mastocellule per altro non ancora perfettamente conosciuto.

Da queste importanti osservazioni si è giunti all'ipotesi, assai accreditata, che una buona parte dei pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica sia in realtà affetta da un'orticaria cronica autoimmune. In accordo con la proposta autoimmune di questo sottogruppo di

pazienti con orticaria cronica, recenti studi hanno evidenziato un'associazione positiva con gli alleli HLA-DR e HLA-DQ che sono direttamente implicati nella patogenesi di numerose malattie autoimmuni; in particolare è stata osservata un'umentata frequenza di HLA-DRB1*04(DR4) e dell'allele ad esso associato DQB1*0302 (DQ8) nei pazienti con orticaria cronica rispetto alla popolazione controllo. Tutto ciò spiega come pazienti affetti da orticaria cronica autoimmune possano presentare o essere predisposti ad altre patologie autoimmunitarie, dalla tiroidite di Hashimoto, alla malattia celiaca, all'artrite reumatoide, al morbo di Graves e al diabete mellito di tipo I. Infatti, nei pazienti affetti da orticaria con risposta positiva all'intradermoreazione di siero autologo risultano aumentati i marcatori autoimmunitari come il fattore reumatoide, gli anticorpi antitiroide ed antinucleo.

Per quanto riguarda, invece, il possibile ruolo che l'infezione da *H. pylori* potrebbe avere nei soggetti con orticaria cronica autoimmune, non si hanno molti dati a disposizione.

Inoltre i pazienti AIU sono portatori (in omo e/o eterozigosi) degli aplotipi del gene dell'interleuchina 10, correlati in letteratura con alta produzione della citochina, che svolge un ruolo nella patogenesi pro-flogogena descritta.

Diagnosi

L'approccio diagnostico all'orticaria autoimmune si avvale dei seguenti esami:

- *Intradermoreazione di siero e plasma autologo*

L'intradermoreazione di siero autologo (ASST) è un test in vivo che valuta l'autoreattività del soggetto; costituisce un valido strumento diagnostico, per la facilità di esecuzione e la rapidità della risposta; la massima specificità e sensibilità è ottenuta se il siero è prelevato durante la fase attiva della malattia. L'ASST in pazienti con orticaria cronica induce un'eruzione caratteristica eritemato-pomfoide immediata nella maggior parte dei pazienti, che suggerisce la presenza nel siero di fattori rilascianti istamina. I pazienti con ASST positiva rappresentano circa il 60%. Gratton e Sabroe hanno definito i parametri per una buona sensibilità e specificità del test, considerandolo positivo quando, dopo trenta minuti dalla esecuzione, il pomfo circondato dall'eritema ha un diametro >1.5 mm rispetto a quello della soluzione salina. Il test può risultare falsamente negativo quando l'iniezione viene eseguita in un sito cutaneo reso refrattario da eruzioni pomfoidi recenti; inoltre una mancata reattività cutanea può risultare dalla presenza nel campione ematico di un anticoagulante, come l'eparina, capace di inibire l'effetto istamino-liberatore nei pazienti con orticaria cronica autoimmune.

I falsi positivi si possono verificare nei soggetti con orticaria cronica dermografica; in questi casi il microtrauma dell'iniezione, indipendentemente dalla sostanza iniettata, è la causa del pomfo: la positività del controllo negativo è utile per la identificazione. Ancora, risultati falsi positivi si possono verificare in pazienti con malattie autoimmuni diverse dall'orticaria, per la

presenza in questi ultimi di una immunoreattività anti-FcεRIa non istamino-rilasciante.

In generale la positività dell'intradermoreazione di siero autologo e la diversa frequenza di tale positività nella popolazione adulta può dipendere da vari fattori: dal criterio di scelta del paziente, dalla severità dell'orticaria, dalla tecnica di esecuzione del test, dal differente metodo di interpretazione delle risposte o dalla vera prevalenza dell'orticaria cronica autoimmune nel gruppo esaminato.

Per questo un test positivo è suggestivo ma non diagnostico di una eziologia autoimmune nei pazienti con CIU; è necessario che la procedura diagnostica dell'ASST sia standardizzata e che il test in vitro confermi la presenza degli autoanticorpi anti-FcεRI o anti-IgE nel siero dei pazienti con la dimostrazione del rilascio di istamina da parte dei basofili di donatori sani incubati con i sieri dei pazienti affetti da orticaria cronica autoimmune. L'ASST è frequentemente positivo nonostante il test in vitro possa essere spesso negativo: spesso, la sensibilità è stata sacrificata a favore dell'elevata specificità del test in vitro.

Recentemente il quadro diagnostico si è arricchito di nuove osservazioni.

E' stata notata anche una discrepanza tra test intradermico con siero autologo e plasma autologo (APST) anticoagulato con Na citrato. Mentre il primo, come detto in precedenza, risulta positivo nel 50% dei casi, il secondo lo è in circa il 90% dei pazienti affetti da CIU. Questo ha suggerito un possibile ruolo patogenetico per i fattori della coagulazione nell'induzione del pomfo da plasma (e siero) autologo. In effetti, è stato dimostrato che nei pazienti con CIU vi sono spesso livelli plasmatici aumentati e tendenzialmente proporzionali alla severità della patologia del frammento protrombinico F1+2, un polipeptide di 34 kDa che viene rilasciato in circolo durante l'attivazione della protrombina a trombina da parte del fattore Xa, il che attesta come in caso di orticaria si generi trombina.

Nei modelli sperimentali la trombina si è dimostrata in grado di indurre edema attraverso un aumento della permeabilità vascolare conseguente ad un'azione diretta sull'endotelio, un effetto che viene ridotto dagli antistaminici e del tutto abolito dalla deplezione dei granuli dei mastociti. Inoltre, la trombina stimola la degradazione mastocitaria ed è in grado di generare C5a in assenza di C3, aggirando completamente la prima parte della cascata del complemento. Ulteriori approfondimenti hanno dimostrato che nei pazienti affetti da CIU la generazione di trombina deriva dall'attivazione della via estrinseca della coagulazione che è proporzionale alla severità della malattia e che nei casi più gravi porta ad una fibrinogenesi con conseguente fibrinolisi, come testimoniato dagli aumentati livelli di D-dimero.

In conclusione, la liberazione di istamina mediata da autoanticorpi rappresenta probabilmente il meccanismo patogenetico prevalente nei soggetti con CIU severa (questo sembra verificarsi in una minoranza di pazienti), mentre altri meccanismi quali l'attivazione della via estrinseca della coagulazione con generazione di trombina potrebbero avere un ruolo nella maggioranza dei

pazienti. Resta da stabilire se i due meccanismi coesistono agendo sinergicamente o siano in qualche modo correlati o sequenziali.

- ***Test Di Rilascio Di Istamina Dai Basofili "In Vitro" (HR test)***

Questo test consiste nel cimentare i leucociti basofili di donatori sani con il siero dei soggetti con orticaria cronica autoimmune. E' stato utilizzato nel test un donatore di basofili adulto che ha risposto agli anticorpi anti-IgE con un rilascio di istamina >30%. I livelli sierici del rilascio indotto di istamina è espresso come percentuale del contenuto totale di istamina. HR urticaria test è ritenuto positivo solo se si verifica un rilascio di istamina >16.5%.

- ***Determinazione quali-quantitativa degli autoanticorpi circolanti sierici dei pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica (Elisa e Western Blot)***

L'immunoblotting rappresenta la tecnica che potrebbe costituire un test rapido di rilevazione della presenza di anticorpi anti-FcεRIa, naturalmente una tale diagnosi non è certamente di routine, dovendo essere affidata a laboratori specializzati. Tuttavia il Western Blotting è ampiamente usato ed è stata dimostrata una buona concordanza fra i risultati ottenuti con tale tecnica e quelli derivanti dal rilascio di istamina dallo stesso siero.

Terapia

Alla luce delle nuove conoscenze patogenetiche, la terapia dell'orticaria cronica cambia sostanzialmente. In passato i capisaldi terapeutici della forma idiopatica erano rappresentati dagli antistaminici e, se questi erano insufficienti, dai corticosteroidi. Un'ampia serie di studi ha dimostrato che gli antistaminici hanno comunque un'efficacia superiore al placebo, con vantaggi meno evidenti per le molecole di recente generazione (H2 antagonisti) rispetto agli antistaminici di tipo sedativo (H1 antagonisti). E' probabile che la sedazione risulti vantaggiosa in una condizione di fastidio grave come il prurito continuo. Tale efficacia non deve sembrare contraddittoria, poiché, in ultima analisi, anche se la degranolazione del mastocita è provocata da autoanticorpi, l'evento finale resta la liberazione di istamina. Gli effetti sono comunque solo sintomatici e il ricorso ai corticosteroidi, oltre a risultare spesso insufficiente, deve essere deciso con parsimonia dati i noti effetti collaterali. L'insoddisfazione per i risultati ottenuti con gli antistaminici e i corticosteroidi ha avuto come conseguenza la proposta di un'ampia serie di agenti terapeutici: gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, come zafirlukast che, usato in combinazione con un antistaminico anti-H1 potenzia l'effetto in pazienti con orticaria cronica con intradermoreazione positiva ed ha un'efficacia risolutiva. Questo trova una spiegazione nel fatto che i leucotrieni sono importanti mediatori nella patogenesi dell'orticaria cronica.

Un altro agente terapeutico da annoverare è la ciclosporina, che, nei soggetti con orticaria cronica autoimmune, presenta un'elevata effi-

ca. Il meccanismo d'azione non è ben conosciuto, tuttavia numerosi studi hanno evidenziato che questo farmaco inibisce il rilascio di istamina, indotto dagli autoanticorpi, e di altri mediatori neofornati (leucotriene C₄ e prostaglandina D₂) che svolgono un ruolo fondamentale nei processi infiammatori. Inoltre il follow up dei pazienti trattati ha dimostrato una persistenza del beneficio clinico per periodi fino a tre mesi dopo la sospensione. I vantaggi dell'immunosoppressore sui corticosteroidi sono evidenti, dato che il trattamento con il primo farmaco risulta efficace anche nei casi di corticoresistenza; esso si associa inoltre a remissioni prolungate e a un miglior profilo di tollerabilità ai bassi dosaggi indicati.

Un recente presidio terapeutico è rappresentato dalla terapia immunoglobulinica intravenosa che rappresenta un'importante opzione terapeutica nei pazienti con una severa e refrattaria forma di orticaria cronica autoimmune; il trattamento, il cui meccanismo d'azione non è completamente conosciuto, può offrire o una completa remissione dei sintomi o un miglioramento transitorio o duraturo, già dopo un singolo ciclo terapeutico; le variazioni nella risposta possono dipendere da fattori individuali o da fattori specifici aggravanti, quali lo stress, gli ormoni, gli alimenti e i farmaci. I pazienti con una risposta temporanea o incompleta possono beneficiare di un secondo ciclo con una conseguente completa remissione. Un ulteriore provvedimento terapeutico, da riservarsi peraltro a casi particolarmente refrattari, è rappresentato dalla plasmaferesi che, rimuovendo dal siero gli autoanticorpi o i fattori circolanti coinvolti, assicura periodi piuttosto prolungati di benessere.

In futuro mappando gli epitopi espressi sulla porzione extracellulare della subunità alfa del recettore umano ad alta affinità per le IgE, si potrebbero ottenere dei peptidi della struttura base da usare per l'immunoterapia specifica. Approcci alternativi prevedono l'uso di anticorpi monoclonali anti-IgE, che come dimostrato da Mac Glasam, sono capaci di down-regolare la densità della popolazione dei FcεRI sui basofili; lo stesso autore ha dimostrato che la somministrazione della subunità alfa clonata del recettore ad alta affinità per le IgE è in grado di indurre la tolleranza.

Conclusioni

In conclusione di fronte ad un bambino con orticaria cronica è importante dapprima escludere le cause più frequenti di orticaria e

solo successivamente, in assenza di risposta clinica alla terapia antistaminica e steroidea, considerarne l'eziopatogenesi autoimmunitaria. In particolare, quando gli altri esami non conducono ad una diagnosi precisa, è utile la prescrizione di test di laboratorio, quali l'ASST, l'HR test, la ricerca nel siero di autoanticorpi, la tipizzazione per i polimorfismi dell'IL-10 e per gli antigeni dell'HLA. In particolare questi ultimi due test genetici potrebbero consentire un nuovo approccio terapeutico.

Bibliografia

- 1 Zuberbier et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-320
- 2 MD. Cansin Sackesen, E. Bulent, MD. Sekerel, MD. Fazil Orhan, MD. Can Naci Kocabas, MD. Ayfer Tuncer and MD. Gonul Adalioglu. The Etiology of Different Form of Urticaria in Childhood. *Pediatric Dermatology*, March 2004; 21: 102-108.
- 3 C. E. H. Grattan, MD, FRCP, R. A. Sabroe, MD, MRCP, and M. W. Greaves, MD, FRCP. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 645-57.
- 4 Menachem Rottem. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmunity Reviews*, 2003; 2: 69-72.
- 5 Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A.: Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1111-4.
- 6 R. A. Sabroe, C. E. H. Grattan, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*, 1999; 140: 446-452.
- 7 Asero R and Tedeschi A: Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection. *J Allergy clin immunol* 2006
- 8 Asero R and Tedeschi A: Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *American Academy of Allergy, asthma and immunology* 2007
- 9 Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A: Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int. Arch allergy immunol*. 2009
- 10 S. E. Bagenstose, MD, L. Levin, PhD, J. A. Bernstein, MD. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test result. *American Academy of Allergy, asthma and Immunology*, 2004; 134-140.