

# **Sindrome Orticaria Angioedema**

**Renato Ariano  
ASL 1 Imperiese**



# DEFINIZIONE

- Orticaria cronica è caratterizzata dalla presenza di pomfi (con o senza angioedema) per almeno 6 settimane.
- Questa definizione comprende:
  - Orticaria cronica autoimmune
  - Orticaria cronica idiopatica
  - Orticarie fisiche



# EPIDEMIOLOGIA

- E' STATO STIMATO CHE QUESTA MALATTIA RIGUARDA IL 0,1% DELLA POPOLAZIONE GENERALE (Greaves, 2000).
- Tuttavia è probabile che nella realtà questa prevalenza sia molto più elevata.
- > negli adulti
- Donne > degli uomini
- Familiarità della patologia



Dr. Renato Ariano - Specialista in Allergologia e Pneumologia  
Studio medico - Via Vittorio Emanuele II n. 187, 18012 Bordighera - IM Tel.: +39 0184 263237

# ORTICARIA

- L'orticaria è un'affezione pruriginosa caratterizzata dalla comparsa nella cute di pomfi, che sono altamente specifici di malattia, pur senza essere patognomonicici (90% specificità).
- E' dovuta alla degranolazione mastocitaria nella cute.





# POMFO

- Il pomfo è una lesione tipicamente fugace (scompare senza lasciare traccia entro 24h dall'esordio), di colore rosso o bianco, circondata da un alone iperemico, di forma, numero, sede ed estensione assai variabili. Si accompagna sempre a prurito ed è causato da una risposta vascolare consistente nell'aumento della permeabilità, dovuto alla liberazione di mediatori chimici vasoattivi (istamina e istamino-simili).
- La permanenza per più di 24 ore deve far sospettare una VASCULITE (vasculite orticariosa).



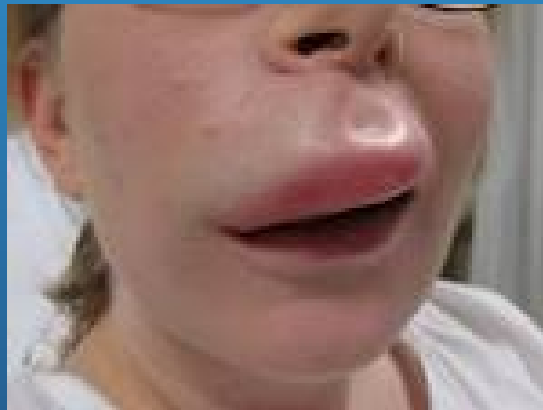
Dr. Renato Ariano - Specialista in Allergologia e Pneumologia  
Studio medico - Via Vittorio Emanuele II n. 187, 18012 Bordighera - IM Tel.: +39 0184 263237

# ASPETTI GENERALI

- I pomfi si sviluppano in breve tempo e scompaiono di regola in poche ore: al contrario di quelli che compaiono nell'eczema, qui il prurito è accompagnato da altre sensazioni come bruciore, dolore o formicolio. Alla sintomatologia cutanea si associano talora segni sintomi sistemici, per lo più a carico delle prime vie aeree, digestive e delle articolazioni.

# ANGIOEDEMA

- Se la medesima risposta edemigena si attua a livello del derma profondo e del sottocutaneo allora si realizza l'angioedema, che al contrario del pomfo è poco o nulla pruriginoso, poiché a questo livello scarseggiano sia i mastociti che le terminazioni nervose libere.
- E' localizzato per lo più al viso, alle mani e ai piedi, ma anche a livello degli organi profondi come il canale alimentare e la glottide.



# QUADRO ISTOLOGICO

- Edema dell'epidermide con dilatazione delle venule post-capillari e dei linfatici.
- Presenza di neutrofili, eosinofili, macrofagi, cellule T e mastociti.

# ORTICARIA E ANGIOEDEMA SONO SEMPRE PRESENTI CONTEMPORANEAMENTE?

- Nella maggior parte dei casi le due manifestazioni coesistono, nel singolo attacco, piuttosto che in episodi successivi, ma non è eccezionale la presenza isolata di orticaria o angioedema.

# CLASSIFICAZIONE

- SOA a patogenesi immunologica:
  - da IgE
  - da IMC
- SOA a patogenesi non immunologica
  - da attivazione diretta dei mastociti
  - da attivazione diretta del C'
  - da attivazione del sistema kallicreina-bradichinina
  - da agenti fisici



# ETIOPATOGENESI

In 1/4 dei casi si possono individuare fattori eziologici implicati ma il loro reale impatto sulla patologia non è ben quantificabile: probabilmente essi devono essere considerati eventi associati o aggravanti piuttosto che fattori causali.

# ETIOPATOGENESI

- ALIMENTI:
- con un meccanismo allergico (pesce, uovo, latte, castagne – cross-reazione con le proteine del lattice),
- con l'attività istamino-liberatrice diretta (fragole e crostacei);
- possono però essere responsabili non gli alimenti direttamente ma i conservanti usati, come sodio benzoato, salicilati, solfiti.

# ETIOPATOGENESI

- FARMACI:
- penicilline, che agiscono attraverso un meccanismo allergico,
- i salicilati, che agiscono tramite il blocco della via ciclossigenasica;
- l'aspirina, in particolare, deve essere sconsigliata perché può far precipitare un attacco di orticaria acuta.

# ETIOPATOGENESI

- INFEZIONI:
- epatite A e B,
- la mononucleosi infettiva,
- la coxsackiosi,
- i focolai infettivi ad andamento cronico,
- le parassitosi intestinali
- infezione cronica da H. pilori, ma i dati sono contrastanti.

# ETIOPATOGENESI

- MALATTIE SISTEMICHE :
- il 15% circa dei pazienti è affetto da LES
- o da tiroidite linfocitaria autoimmune (di Hashimoto).
- Recente è invece la scoperta nel siero di questi pazienti di autoAb appartenenti alla classe IgG rivolti verso le IgE oppure verso il loro recettore ad alta affinità presente sui mastociti, oltre a un mediatore non citochinico dotato di azione istamino-liberatrice anche nei soggetti normali.

# ASPETTI CLINICI

- ORTICARIA FISICA (dermografismo, da freddo, colinergica, ritardata da pressione, da esercizio fisico, acquagenica, solare, da calore).
- ORTICARIA VASCULITICA
- ANGIOEDEMA EREDITARIO
- ORTICARIA PIGMENTOSA/MASTOCITOSI

# Caratteristiche cliniche

- Orticaria raramente sulle mucose.
- Angioedema frequente nelle mucose.
- Angioedema è presente nel 50% dei pazienti con orticaria cronica.
- ASA e FANS esacerbano nel 30% dei casi l'orticaria.
- Frequente associazione con tiroiditi autoimmuni che possono precedere di molti anni l'insorgenza di orticaria.

# Caratteristiche cliniche

- Manifestazioni orticarioidi possono far parte di altre patologie dermatologiche:
- Dermatiti
- Eruzioni da farmaci
- Punture da insetti
- Rash pre-pemfigoidi.



# Orticaria Cronica Idiopatica

- Forma più frequente di tutte (70-80% del totale), che si distingue per la comparsa giornaliera per almeno 6 settimane di un'eruzione pomfoide accompagnata o meno da angioedema, in cui l'agente scatenante non è identificato.
- Il decorso è imprevedibile: spesso si hanno episodi di riacutizzazione nei quali compare angioedema a livello delle labbra e delle palpebre in particolare.

# Orticaria dermografica o “fittizia”

- E' la più frequente, diffusa soprattutto tra le donne, e insorge in sede di confricazione; può essere o meno accompagnata da prurito e regredisce del tutto spontaneamente entro un'ora. Può associarsi a malattie come diabete, tireopatie mastocitosi, sindrome ipereosinofila, parassitosi oppure altre forme di orticaria fisica. L'Ag non è stato identificato anche se questa forma può essere trasferita ad individui sani mediante IgE specifiche adese alla membrana dei mastociti.

# SOA DA PRESSIONE

- I sintomi iniziano in questo caso solo 4-8 h dopo l'applicazione dello stimolo, tipicamente nelle zone di maggiore compressione da parte di indumenti elastici, oppure a livello delle mani dopo aver usato il martello o portato oggetti pesanti, o a livello di mani o piedi dopo aver camminato o seduto a lungo.
- Questa forma non è pruriginosa ma ben si apprezza stringendo la cute tra due dita e verificando che assume un aspetto a buccia d'arancia.
- La diagnosi si fa con l'anamnesi e con il test da pressione (applicazione di un peso di 8 Kg sulla coscia per 10' e controllo dopo 4-6-8-12-24).
- Mancata risposta agli antistaminici.

# Orticaria da calore

Il range di temperatura in grado di poter indurre la formazione di pomfi in questa sede varia da 38 a 55 °C.

Da punto di vista patogenetico, il calore può indurre la formazione di sostanze in grado di degranulare i mastociti o, seppure più raramente, di attivare il Complemento.

# Orticaria “a frigore”

Comparsa di pomfi e/o angioedema dopo esposizione al freddo (aria, acqua, oggetti compreso il cibo, che può determinare edema delle labbra e delle mucose. Può esordire a qualsiasi età, senza particolare predilezione per il sesso.

- OF familiare: rara, AD, compare si dalla prima infanzia e dura tutta la vita; è innescata solo dal contatto con aria fredda e può accompagnarsi a sintomi sistemici (febbre, artralgie, sudorazione); esistono 2 varianti, quella immediata sistemica e quella ritardata localizzata
- OF acquisita: più frequente, le lesioni si sviluppano indiscriminatamente su tutte le superfici a contatto con il freddo, in tutte le sue forme; la forma principale in questo caso è quella immediata, in cui i pomfi compaiono entro pochi minuti e persistono per 1-2 h, potendo essere accompagnati da sintomi sistemici come dispnea, cefalea, astenia, tachicardia e vertigini.

# Orticaria colinergica

- I pomfi compaiono in particolare nella metà superiore del tronco, nel collo e nella parte prossimale degli arti, mentre sono risparmiate ad es. il volto, le ascelle e le regioni palmoplantari.
- <pomfi circondati da un alone eritematoso provocati dall'esercizio fisico con la conseguente sudorazione, dal passaggio brusco a un ambiente caldo, da uno stress psichico oppure da una doccia calda. È presente in genere un forte prurito. La sintomatologia in genere migliora durante l'estate.
- Può essere associata broncocostrizione.
- Il test provocativo in questo caso si fa inoculando nel derma 0,01 mg di metacolina in 0,1 ml di fisiologica e verificando la comparsa di un pomfo circondato da un alone eritematoso satellite.



# Orticaria da esercizio fisico

- In questo caso, oltre a orticaria e angioedema con prurito abbiamo anche broncospasmo e ipotensione, pertanto un quadro sovrapponibile a quello dello shock anafilattico. Sono coinvolti nella patogenesi mastociti e istamina; non è ben chiaro il rapporto di questa forma di orticaria con l'assunzione di cibo ma è accertato che c'è un rapporto significativo con il consumo di crostacei e sedano.



# Orticaria acquagenica

- Variante molto rara in cui i pomfi compaiono per il semplice contatto con acqua, a qualunque temperatura essa si trovi; macroscopicamente essi sono simili a quelli dell'orticaria colinergica, avendo prevalente disposizione perifollicolare e compaiono dopo 3-30' (scomparsa in 10-60'). La reazione sembra mediata dagli stessi fattori dell'O. colinergica, infatti la diagnosi differenziale va fatta con questa forma e con il prurito acquagenico (in cui non c'è una manifestazione clinica tangibile e si ha risoluzione dopo appena 10').

# Orticaria solare

- In questo caso basta l'esposizione al sole, o anche a qualsiasi altra fonte di radiazioni elettromagnetiche (di lunghezza d'onda compresa tra 290 e 700 nm) per determinare lo sviluppo di pomfi nel giro di 1-3', preceduti da eritema e accompagnati da prurito. L'ipotesi patogenetica più probabile è la formazione fotoindotta di un allergene nella cute, infatti questa forma di O. è trasferibile con le IgE.  
Con test diagnostici si può determinare anche la lunghezza d'onda in grado di causare il pomfo.



# Orticaria da contatto

- È prodotta dal semplice contatto della cute sana con sostanze rapidamente riassorbibili: la reazione cutanea si attua nel giro di 20-30' o più se il riassorbimento è lento.

# Orticaria pigmentosa o Mastocitosi

- Disordine della proliferazione dei mastociti nella cute
- Il 50% delle forme di Mastocitosi è costituito da una forma cutanea che colpisce soprattutto i bambini chiamata Orticaria Pigmentosa, dovuta essenzialmente ad un'alterazione del rilascio di queste sostanze da parte dei Mastociti.
- La forma cutanea si può manifestare con la presenza di chiazze o placche multiple, infiltrate e francamente eritematose, di forma rotonda o ovalare, di aspetto pomfoide

# Orticaria Vasculitica

- Si distingue per la presenza all'esame istologico di una vasculite necrotizzante leucocitoclasica (per leucocitoclasia si intende la presenza di frammenti di PMN nel contesto della parete del vaso).  
I pomfi sono di piccole dimensioni, durano 2-3 giorni, possono accompagnarsi a dolore e lasciano talvolta macchie purpuriche permanenti; il prurito invece è in genere molto modesto.  
Possono esserci invece segni sistemici come febbre, artralgie, dolori toraco-addominali, uveite, evidenziati anche dal contemporaneo movimento della VES e nella metà dei casi da ipocomplementemia.



# Angioedema Ereditario (AEE)

- Malattia AD dovuta a deficit dell'inibitore della prima frazione del C' (C1-INH), caratterizzata dalla comparsa improvvisa di edemi acuti potenzialmente in ogni parte del corpo, scatenata per es. da un evento traumatico o uno stress. Gli edemi possono protrarsi anche per 5 gg, generalmente non sono accompagnati da orticaria bensì da disturbi GE (vomito, dolore addominale e contrattura muscolare fino a simulare il quadro di addome acuto). La complicanza più grave rimane comunque l'edema laringeo. Si distinguono 2 varianti fenotipiche della malattia: nella prima (85% dei casi) c'è un deficit quantitativo della proteina, nel secondo qualitativo.
- La diagnosi è confermata dalla riduzione del C1-INH ma anche del C2 e del C4.



# Angioedema vibratorio

In questo caso la formazione di pomfi è scarsa rispetto all'angioedema, che compare 2-5' dopo lo stimolo vibratorio (massaggio, guida in motocicletta, uso di martello pneumatico ecc...) e persiste fino al giorno seguente.

# ORTICARIA PSICOGENA

è accertato che il SNC può esercitare un'azione urticariogena tramite neuropeptidi liberati dalle terminazione nervose sensitive.

# Diagnosi

- Generalmente, nell'orticaria acuta non sono necessari esami di laboratorio.
- Nel 30-50% dei pazienti con ORTICARIA CRONICA ad etiologia incerta sono presenti auto-anticorpi diretti verso la subunità alfa ad alta recettività del recettore per le IgE.
- TEST AUTOLOGO: formazione, entro 30 minuti, di un pomfo nel sito di iniezione dermica di siero autologo, contenente autoanticorpi antirecettore.
- Sensibilità e specificità del test = 80%.

# Diagnosi

- **PRIST**: dosaggio IgE sieriche totali
- **RAST**: dosaggio IgE sieriche specifiche (utile rilevare quelle verso le  $\beta$ -lattamine e/o alcuni cibi, data la loro frequenza)
- **PRICK test**: test di intradermoreazione che prevede l'inoculazione di una serie di allergeni e la verifica dell'entità della reazione, che si fa misurando il diametro di un pomfo; questo test non può essere eseguito in fase acuta per il fenomeno del dermografismo, che produce tutti falsi positivi

# Criteri diagnostici

- Interrogare sulle eventuali esacerbazioni da ASAFANS e sull'uso frequente di questi farmaci.
- Sintomi generali di accompagnamento (come febbricola, astenia, artralgie) più suggestivi per orticaria vasculitica per cui occorrerà utilizzare una biopsia.
- Reazioni da cibi, imenotteri, latex o altri farmaci oltre i FANS. In questi casi le reazioni sono più spesso acute piuttosto che croniche.
- Utili i test cutanei e il RAST, in questi casi.

# Criteri diagnostici

- Escludere orticarie fisiche tramite:
- Esercizio per l'orticaria colinergica.
- Esposizione al ghiaccio per orticaria da freddo.
- Esposizione a UVA per orticaria solare.
- Contatto con acqua per orticaria acquagenica
- Applicazione di pressione per orticaria da pressione.

# Criteri diagnostici

- Dosaggio C1 inibitore per angioedema ereditario
- Funzionalità tiroidea per tiroiditi autoimmuni
- Autoanticorpi
- VES
- Emocromo
- Elettroforesi del siero
- C3 C4

# ORTICARIA AUTOIMMUNE

- **TEST AUTOLOGO**



# ASPETTI CONTROVERSI

- FATTORI PSICOLOGICI (alessitimia)
- PARASSITI : Anisakis, Echinococcus granulosus, Blastocystis hominis (associazioni molto rare).
- Allergia alimentare: molto di moda. Necessario sottoporre i pazienti a tests validati onde escludere dal loro immaginario questo problema.
- Allergia ad additivi alimentari: uno studio esteso ha riscontrato solo lo 0,63% su 1.100 pazienti con orticaria cronica con positività al challenge, MA NESSUNO DI QUESTI REAGIVA NUOVAMENTE AL RE-CHALLENGE!

# ASPETTI CONTROVERSI

- Diete prive di istamina e prive di salicilati: non esistono evidenze su questa presa di posizione.
- Infezione da *Helicobacter pylori*: esistono studi che ne indicano la responsabilità, ma numerosi altri studi non confermano questa associazione
- Diete di esclusione sono raccomandate solo quando sia stata chiaramente dimostrata (con test di provocazione orale controllato) la ipersensibilità a determinati cibi.

# TERAPIA – PRIMA LINEA

- ANTISTAMINICI: levocetizian, desloratadina, ebastina, cetirizina, fexofenadina, loratadina, misòlastina
- Se il paziente è ansioso ed insonne: Hydroxizina, difenydramina

# TERAPIA – SECONDA LINEA

- STEROIDI: Prednisone, metilprednisolone. Brevi cicli di terapia possono essere utilizzati con successo. Cicli prolungati espongono agli effetti collaterali ben noti.
- Se l'orticaria ritorna dopo un breve ciclo di steroidi o malgrado gli antistaminici: ANTILEUCOTRIENICI

# TERZA LINEA - terapia immunosoppressiva

- Ciclosporina : 3-4 mg Kg per 3- 6 mesi con possibilità di remissione clinica nel 50-80% dei casi. SOLO NEI CASI Più SEVERI, A CAUSA DEGLI EFFETTI COLLATERALI.
- ALTRI IMMUNOSOPPRESSORI: TACROLIMUS, CICLOFOSFAMIDE, METOTREXATE, HYDROXYCLOROCHINA, DAPSONE, SULFASALAZINA.
- Levotirosina in alcune forme di orticaria associata a tiroidite autoimmune.
- Warfarin ed acido tranexamico con risultati variabili, soprattutto in pazienti con orticaria cronica refrattaria associata ad angioedema e negativa al test autologo.

# Terapia angioedema

- Attacco acuto: concentrati dell'inibitore C1 esterasi e plasma fresco congelato.
- Adrenalina e steroidi spesso inefficaci.
- Terapia di mantenimento con stanazolo, uno steroide anabolizzante (o danazolo) stimola un aumento della sintesi epatica del C1 esterasi, ma non deve essere usato nei bambini.
- I parenti devono essere sottoposti a screening.

contatti:

## **Studio medico Ariano Renato**

Via Vittorio Emanuele II n. 187,18012 Bordighera – IM

Tel.: +39 0184 263237

Testo a cura del Dott. Ariano Renato  
riproduzione vietata anche parziale