

# **PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO**

Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

## **L'ORTICARIA NELL'AMBULATORIO DI MEDICINA GENERALE IN ALTO ADIGE**

**Medico in Formazione**

*Dr.ssa Beatrice Bova*

**Tutor**

*Dr.ssa Elena Polestra*

**Anno Accademico 2018/2021**

# Indice

---

Abstract (versione italiana)	2
Abstrakt (deutsche Fassung)	3
<b>1. Introduzione</b>	<b>4</b>
1.1 Definizione	4
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Quadro clinico e istopatologico	4
1.4 Eziopatogenesi	5
1.5 Classificazione	6
1.5.1 Orticaria acuta	8
1.5.2 Orticaria cronica	9
1.6 Diagnosi	9
1.7 Terapia	10
<b>2. Obiettivi</b>	<b>12</b>
<b>3. Metodi</b>	<b>12</b>
<b>4. Risultati</b>	<b>12</b>
<b>5. Discussione</b>	<b>13</b>
Bibliografia	15
Riconoscimenti	15
Appendice	15

# Abstract (versione italiana)

## **Scenario**

L'orticaria è un'affezione dermatologica frequente: fino al 20% della popolazione generale presenta almeno un episodio di orticaria nel corso della vita. Essa è caratterizzata dallo sviluppo di pomfi e/o angioedema e può cronicizzare, creando forte disagio per il paziente. La sfida per il dermatologo ma anche per il medico di medicina generale, a cui spesso il paziente affetto si rivolge, è la diagnosi eziologica ed il trattamento di non sempre facile gestione.

## **Quesiti**

Obiettivo di questo studio è stato valutare, attraverso un questionario diretto ai medici di medicina generale della provincia di Bolzano, aspetti pratici della diagnosi e gestione terapeutica dell'orticaria e in che misura le scelte terapeutiche siano in linea con le linee guida internazionali attuali.

## **Metodi**

L'indagine è stata condotta sulla rielaborazione di dati raccolti mediante un questionario studio-specifico diretto ad un gruppo di medici di medicina generale (n=43) della Provincia Autonoma di Bolzano.

## **Risultati**

I risultati dello studio indicano che l'orticaria sia un problema frequente e ben noto ai medici partecipanti allo studio. La maggior parte dei medici ha indicato come cause di orticaria più frequentemente riscontrate nella propria esperienza clinica alimenti e cause iatrogene (beta-lattamici, FANS, ecc.). Secondo i risultati, la maggioranza dei partecipanti (55,8%) dichiara di prescrivere esami di approfondimento diagnostico (emocromo con formula, VES, PCR, altro) nel solo caso dell'orticaria cronica e il 62,5% di usare antistaminici di seconda generazione, come indicato dalle linee guida. Buona parte dei medici aumenta il dosaggio degli antistaminici di seconda generazione fino al doppio della dose standard in caso di inefficacia, mentre solo il 5% fino a 4 volte, come consigliato dalle linee guida. Circa un terzo di loro, in opposizione alle linee guida, ha dichiarato di usare antistaminici di prima generazione, soprattutto al fine di alleviare prurito ed insonnia.

# Abstrakt (deutsche Fassung)

## **Hintergrund**

Urtikaria ist eine häufige dermatologische Erkrankung: bis zu 20 % der Allgemeinbevölkerung leidet mindestens einmal im Leben an einer Urtikaria (Nesselsucht). Sie zeichnet sich durch Pomphi, Angioödemem oder beidem aus. Manchmal kann sie chronisch werden und dem Patienten schwere Beschwerden bereiten. Die Herausforderung für den Dermatologen, aber auch für den Hausarzt, an welchem sich der betroffene Patient oft wendet, ist die komplexe ätiologische Diagnose und die Behandlung, die nicht immer wirksam ist.

## **Ziel**

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe eines Fragebogens, der sich an Hausärzte von der Provinz Bozen richtet, die praktischen Aspekte der Diagnose und der therapeutischen Behandlung der Urtikaria in den Praxen der Hausärzte zu bewerten. Zudem ist es gut auszuwerten, inwieweit die Therapieoptionen in den Hausarztpraxen den aktuellen internationalen Leitlinien entsprechen.

## **Methodik**

Die Untersuchung erfolgt auf der Grundlage von Daten, die mit Hilfe eines studienspezifischen Fragebogens erworben wurden, der sich an eine Gruppe von Hausärzte (n=43) in der Provinz Bozen richtete.

## **Ergebnis**

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Urtikaria ein häufiges und bei den teilnehmenden Ärzten bekanntes Problem ist. Die meisten Ärzte haben Nahrungsmittel und iatrogene Ursachen (Beta-Lactame, NSAIDs usw.) als die am häufigsten auftretenden Ursachen von Urtikaria in ihrer klinischen Erfahrung angegeben. Die Mehrheit der Teilnehmer (55,8%) gab an, im einzigen Fall der chronischen Urtikaria eingehende diagnostische Tests (Blutbild mit Formel, BSG, CRP, usw.) zu verschreiben. Die meisten Ärzte (62,5%) verschreiben Antihistaminika der zweiten Generation, wie in den Leitlinien angegeben, und erhöhen die Dosierung bei Unwirksamkeit auf das Doppelte der Standarddosis. Nur 5 % der Ärzte erhöhen die Dosis, wie von den Leitlinien empfohlen, auf das 4-fache. Entgegen den Leitlinien gab etwa ein Drittel von ihnen an, Antihistaminika der ersten Generation zu verwenden, hauptsächlich zur Linderung von Juckreiz und Schlaflosigkeit.

# 1. Introduzione

## 1.1 Definizione

L'orticaria è caratterizzata dallo sviluppo di pomfi (orticaria), angioedema o entrambi. 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 è una sindrome infiammatoria che interessa la cute, le mucose delle vie respiratorie e del sistema gastrointestinale, caratterizzata da un aumento della permeabilità vasale. L'orticaria è una malattia complessa ed eterogenea per molteplicità dei fattori eziologici, difficoltà di individuazione degli agenti causali e incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici.

## 1.2 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 ad ogni età con un picco di incidenza tra i 20 e i 60 anni ed il genere femminile è più colpito rispetto a quello maschile con un rapporto di circa 2:1 in particolare nella forma cronica.

## 1.3 Quadro clinico ed 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.

Il pomfo nei pazienti con orticaria ha tre caratteristiche tipiche: 1) edema circoscritto di colore roseo con centro chiaro, di dimensioni variabili; 2) sensazione di prurito o talvolta bruciore; 3) natura fugace con restitutum ad integrum di solito entro 30 minuti - 24 ore.

L'angioedema nei pazienti con orticaria è caratterizzato da: 1) edema profondo (derma, sottocute o mucose) improvviso del colore della cute; 2) più doloroso e con senso di tensione piuttosto che prurito; 3) risoluzione più lenta di quella dei pomfi (può richiedere fino a 72 ore).

Data la frequente associazione tra orticaria e angioedema si fa riferimento ad un unico fenomeno clinico, ma le due manifestazioni possono anche presentarsi separatamente.

Nell'orticaria i pomfi sono per loro natura fugaci, si succedono in gettate subentranti e possono dar luogo a quadri clinici molto eterogenei per presentazione, gravità e durata. Normalmente regrediscono spontaneamente nell'arco delle ventiquattro ore senza lasciare esiti. Quando invece l'edema si localizza nello strato profondo del derma o ipoderma si osserva clinicamente l'angioedema o edema di Quincke: 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, mucose, labbra, genitali ed estremità del corpo. 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).

Nell'orticaria da malattia sistemica i pomfi sono generalmente persistenti (> 24 ore), pruriginosi, dolenti, associati a febbre o artralgie.

Sulla base del decorso della malattia si distinguono due forme di orticaria: acuta, con episodi della durata complessiva inferiore alle 6 settimane, o cronica, cioè di durata superiore alle 6 settimane. Clinicamente l'orticaria deve essere differenziata da altre condizioni mediche in cui pomfi, angioedema o entrambi possono verificarsi, ad esempio l'anafilassi, alcune sindromi autoinfiammatorie, la vasculite orticarioide o l'angioedema mediato da bradichinina incluso l'angioedema ereditario.

Le principali alterazioni istologiche sono vasodilatazione, con aumento della permeabilità vasale ed edema interstiziale e presenza di infiltrato perivascolare linfo-monocitario. Nell'orticaria vasculitica invece, è documentabile un classico quadro di vasculite leucocitoclastica. (1)

## 1.4 Eziopatogenesi

Dal punto di vista eziopatogenetico l'orticaria è eterogenea e multifattoriale.

Nella maggior parte dei casi è un fenomeno mediato dall'istamina, ma i segnali di attivazione dei mastociti sono mal definiti e verosimilmente di natura eterogenea e diversificata. L'istamina ed altri mediatori, come il fattore di attivazione delle piastrine e le citochine rilasciate dai mastociti attivati a livello cutaneo, provocano la vasodilatazione, lo stravasamento plasmatico, nonché il reclutamento cellulare che porta alla formazione delle lesioni orticarioidi. Istologicamente i pomfi sono caratterizzati da edema del derma superiore e medio, con dilatazione e aumentata permeabilità delle venule post-capillari, così come dei vasi linfatici del derma superiore che portano alla fuoriuscita di siero nel tessuto. Nell'angioedema, cambiamenti simili si verificano principalmente nel derma inferiore e nel sottocute. Nella cute soggetta allo sviluppo di pomfi si verifica l'attivazione della cellula endoteliale, la quale produce molecole di adesione, neuropeptidi e fattori di crescita. L'infiltrato infiammatorio perivascolare è eterogeneo e di intensità variabile: è

costituito da neutrofili, possibile presenza di eosinofili, basofili, macrofagi e cellule T. Non è presente necrosi della parete vasale, che è un segno distintivo della vasculite orticarioide. La cute indenne, risparmiata da lesioni orticarioidi nell'orticaria cronica spontanea, è caratterizzata dall'espressione di molecole di adesione, eosinofili e citochine. Tale attivazione può essere indotta da meccanismi immunologici, extra-immunologici 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 degranulazione e liberazione di mediatori proinfiammatori. Nelle forme da immunocomplessi (reazioni di tipo III) complessi immuni formati da antigeni di varia natura (es. virus, farmaci) e IgG causano l'attivazione del complemento e la successiva degranulazione 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 (FcεRIα) presente sulle cellule basofile, sono in grado di indurre liberazione di istamina; 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 attivatori delle 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 fibrinogenesi con conseguenti fibrinolisi ed aumento del D-dimero. (1,2)

## 1.5 Classificazione

Lo spettro delle manifestazioni cliniche dei diversi sottotipi di orticaria è molto ampio. Inoltre possono coesistere due o più sottotipi diversi di 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”, l'orticaria spontanea acuta è definita come il verificarsi di pomfi spontanei, angioedema o entrambi per meno di 6 settimane.

Se la durata è superiore alle 6 settimane si inquadra l'orticaria cronica.

Inoltre in base al fattore scatenante si può distinguere l'orticaria in:

- 1) Orticaria spontanea: quadri acuti o cronici, scatenati da cause non individuabili o da autoreattività, cioè da mastociti attivanti autoanticorpi dove non si riscontrano stimoli fisici o contatti con un agente esterno; comprende i casi che un tempo venivano definiti come "orticaria idiopatica" e "orticaria autoimmune" (causa nota).
- 2) Orticaria inducibile: comprende le forme di orticaria che vengono indotte da fattori esterni (freddo, caldo, sudore, esercizio fisico, etc.).

Tale classificazione ha importanza soprattutto a fini epidemiologici, ma nella pratica clinica quotidiana si osserva che spesso i pazienti affetti da orticaria spontanea cronica manifestano anche episodi di orticaria ritardata da pressione o dermografismo.

L'orticaria inducibile comprende i seguenti sottotipi:

1. Orticaria factitia o dermografismo sintomatico o orticaria dermografica: si caratterizza per la presenza di pomfi nelle sedi di maggior pressione o sfregamento (indumenti, zone di appoggio)
2. Orticaria da freddo: 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)
3. 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.
4. Orticaria solare: rara fotodermatosi da esposizione a radiazioni solari o artificiali. L'eruzione pomfoide si localizza nelle aree foto esposte, ma anche in quelle coperte
5. Orticaria da calore: si presenta nelle sedi di contatto con fonti di calore (recipienti molto caldi)
6. Angioedema vibratorio: si caratterizza per la presenza di lesioni eritemato-edematose sottocutanee in sedi sottoposte a stimoli meccanici ciclici (massaggi, rasoio, strumento a fiato)
7. Orticaria colinergica: 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
8. 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 alcune 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)

9. 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).(1,3,9)

L'orticaria vasculite, l'orticaria pigmentosa, le sindromi auto-infiammatorie e l'angioedema ereditario non sono considerate sottotipi di orticaria, a causa dei meccanismi fisiopatologici nettamente diversi. L'orticaria vasculite è un'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). L'angioedema ereditario è una patologia a carattere genetico autosomico dominante ad esordio giovanile e causata dalla carenza quantitativa o qualitativa dell'inibitore del fattore C1 del complemento (C1-INH). I fattori che la scatenano sono quelli che attivano la cascata del complemento (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.

### 1.5.1 Orticaria acuta

L'orticaria acuta può interessare tutte le età, inclusi bambini e giovani adulti. Può associarsi più spesso ad angioedema e ad anafilassi e le principali forme sono rappresentate dall'orticaria idiopatica (50% dei casi). I possibili fattori scatenanti sono rappresentati da: infezioni (nell'80% dei casi di orticaria in età pediatrica), farmaci, alimenti, punture d'insetto e cause di tipo fisico. Tra le cause iatrogene che possono scatenare l'orticaria acuta si annoverano: i beta-lattamici, i FANS e l'acido acetilsalicilico, gli ACE-inibitori, i mezzi di contrasto, sieri e vaccini. Tra i pazienti allergici alle penicilline circa il 10% di loro può presentare una reazione crociata con le cefalosporine. La reazione allergica è più rapida e grave nel caso in cui la somministrazione dei beta-lattamici sia parenterale e tale reazione si può verificare anche senza che vi siano stati precedenti episodi allergici.

La reazione allergica a mezzi di contrasto, soprattutto iperosmolari, può risultare in un quadro di angioedema e di possibile anafilassi. Altro possibile fattore scatenante l'angioedema è il lattice, il quale causa per lo più reazioni cutaneo-mucose e più raramente reazioni anafilattiche anche gravi a seguito di procedure banali come la cateterizzazione e l'uso di guanti. Sono inoltre possibili cross-reazioni tra il lattice ed alimenti (es. banana e kiwi).

Tra alimenti che possono causare comunemente l'orticaria si annoverano: pesce, maiale, uova, crostacei, latte, pomodori, fragole, arachidi e frutti esotici.

Anche le infezioni possono giocare un ruolo importante nel causare l'orticaria, soprattutto in ambito pediatrico. Tra queste sono presenti virus (EBV, CMV, HSV, HBV, HCV), batteri (Streptococco), rari parassiti (ascaridi) e molto raramente funghi. Altri possibili fattori coinvolti nell'orticaria pediatrica in corso di quadri infettivi sono rappresentati dalla concomitante assunzione di farmaci antipiretici o antibiotici. Inoltre nel bambino l'angioedema si trova frequentemente associato ad un background atopico.

### 1.5.2 Orticaria cronica

L'orticaria cronica non presenta dei segni clinici tipici ma è definita tale esclusivamente per la sua durata superiore a 6 settimane. La forma cronica di orticaria meno spesso è associata ad angioedema ed anafilassi e si presenta per lo più alla sera o al risveglio. La pseudo-allergia (reazioni da ipersensibilità non mediate da IgE) a FANS e cibi, qualora anamnesticamente rilevante, può essere un fattore causale importante per l'orticaria spontanea cronica (CSU). Al contrario, reazioni allergiche di tipo I sono una causa estremamente rara di CSU.

Circa il 10% delle orticarie acute diventa cronica e quest'ultima può avere una durata complessiva anche di diversi anni. Essa è indubbiamente una condizione clinica per cui spesso risulta necessaria una complessa valutazione del paziente al fine di permettere una corretta diagnosi, di individuare eventuali fattori eziologici predisponenti o esacerbanti, nonché di evidenziare lo stato di attività di malattia e la qualità di vita del paziente al fine di mettere a punto la migliore strategia terapeutica.

## 1.6 Diagnosi

La diagnosi clinica di orticaria è in genere agevole, mentre la diagnosi eziologica può essere molto complessa, in particolare nelle forme croniche dove fino all'80% dei casi rimane ad eziologia sconosciuta.

L'iter diagnostico per l'orticaria ha tre obiettivi: 1) la diagnosi differenziale con altre patologie: 2) la determinazione dell'attività, dell'impatto e del controllo della malattia e 3) l'identificazione dei fattori scatenanti. Riguardo al punto 1) pomfi o angioedema possono essere presenti anche in altre condizioni. Nei pazienti che presentano solo pomfi (ma non angioedema) devono essere escluse l'orticaria-vasculite e le malattie autoinfiammatorie come la sindrome di Schnitzler o le sindromi periodiche associate alla criopirina. Rispettivamente, nei pazienti che soffrono solo di angioedema ricorrente (ma non di pomfi), dovrebbe essere considerato come diagnosi differenziale l'angioedema da ACE inibitori mediato dalla bradichinina o l'angioedema indotto da cellule non mastociti. 2) Una valutazione dell'attività di base della malattia, della qualità della vita e del controllo della malattia è indispensabile per guidare le decisioni terapeutiche, fornendo una migliore comprensione del carico di malattia dei pazienti. 3) La raccolta dell'anamnesi è essenziale nei pazienti con orticaria, poiché i fattori scatenanti esacerbanti sono variabili. Nei pazienti con

malattia di vecchia data e non controllata sono necessari approfondimenti diagnostici per rilevare le cause sottostanti. Negli ultimi decenni, sono stati fatti molti progressi nell'individuare le cause dei diversi tipi e sottotipi di orticaria. Sono state descritte come cause di CU l'autoimmunità mediata da autoanticorpi diretti contro il recettore IgE ad alta affinità o da autoanticorpi IgE verso autoantigeni, la pseudo-allergia (reazioni di ipersensibilità non allergica) ad alimenti o farmaci e le infezioni acute/croniche (p. es., *Helicobacter pylori* o *Anisakis simplex*). Tuttavia, bisogna considerare che non possono essere studiati tutti i possibili fattori causali in tutti i pazienti e che le abitudini dietetiche e il tipo di infezioni variano in base a fattori geografici e culturali. Il secondo step nella diagnosi è rappresentato dall'esame obiettivo del paziente, e quindi la valutazione della sede di comparsa dei pomfi e presenza di angioedema, a cui si possono aggiungere test allergologici specifici (soprattutto nel caso dell'orticaria acuta) o esami ematochimici ed immunologici (soprattutto nel caso dell'orticaria cronica). In caso di CSU è opportuno richiedere esami ematochimici di routine tra cui: emocromo con formula, indici di flogosi, funzionalità epatica, renale, tiroidea, marker epatite, dosaggio della frazione C3 e C4 del complemento, triptasi; esame urine, ricerca di parassiti e *Helicobacter pylori* nelle feci. (Tabella I) 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. 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'eziologia 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 dermografismo, ossia irritazione della cute del dorso con una punta smussa, applicazione di pesi, ghiaccio, oggetti caldi, irradiazione con UV). (1,3,7,8)

## 1.7 Terapia

La terapia elettiva dell'orticaria è rappresentata dall'eliminazione dell'agente causale, individuabile esclusivamente attraverso un'esatta diagnosi. L'identificazione di una causa nella CU tuttavia risulta difficoltosa nella maggioranza dei casi, per esempio le infezioni possono essere una causa, un fattore aggravante o non essere correlate. L'unica prova di certezza del ruolo eziologico di un fattore sospetto è data dalla completa remissione dei sintomi dopo la sua eliminazione e del ripresentarsi dei sintomi alla reintroduzione dello stesso in un test di provocazione a doppio cieco. Nei casi in cui il fattore eziologico non è individuabile, si procede omettendo completamente

L'esposizione ai fattori scatenanti sospettati e sostituendoli con altre classi se indispensabili. I farmaci causanti reazione di ipersensibilità non allergica, come i FANS, possono non solo scatenare, ma anche aggravare una CSU preesistente.

Nell'orticaria inducibile si deve cercare di ridurre per quanto possibile lo stimolo fisico causante l'orticaria, per esempio riducendo la frizione nel caso del dermografismo sintomatico. Tuttavia in molti pazienti la soglia del fattore fisico è talmente bassa da far risultare una completa assenza di sintomi virtualmente impossibile. Come le infezioni gastrointestinali (es. *H. pylori*) e le infezioni batteriche nasofaringee, dovrebbero essere trattate in modo appropriato anche malattie infiammatorie croniche, come gastrite, reflusso gastroesofageo, stati infiammatori delle vie biliari e della colecisti. Andrebbero per quanto possibile ridotti stress psico-fisici e alimenti istamino-liberatori quali crostacei, vino rosso, frutta secca, formaggi stagionati e additivi alimentari per un minimo di 2-3 settimane. Inoltre può essere utile indurre tolleranza per es. nell'orticaria da freddo, colinergica e solare con una fototerapia a raggi UV-A di 3 giorni, sebbene i risultati possano durare soltanto per pochi giorni.

È importante tenere sotto controllo i sintomi, eventualmente instaurando una terapia sintomatica al minimo dosaggio necessario e per il più breve periodo possibile per ottenere un buon risultato. L'International European Academy of Allergology e il Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) hanno raccomandato un approccio graduale al trattamento della CSU, delineato in un algoritmo (Tabella II), con passaggi sequenziali da implementare a seconda della risposta terapeutica. L'importanza fondamentale dell'istamina nella patogenesi della CSU implica il ruolo centrale degli antistaminici H1 nel trattamento sintomatico. Gli antistaminici di seconda generazione (sg-AHs) alle dosi autorizzate sono il trattamento di prima linea e gli sg-AH ad alto dosaggio sono indicati come trattamento di seconda linea. L'ultima frontiera terapeutica è rappresentata dall'Omalizumab, anticorpo 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 (Fcε RI e II). Nei pazienti che non rispondono agli sg-AH, l'aggiunta di Omalizumab è raccomandata come trattamento di terza linea. L'aggiunta della ciclosporina al trattamento farmacologico è suggerita come quarto passaggio. Un breve ciclo di corticosteroidi sistemici può essere preso in considerazione in qualsiasi momento per il trattamento dell'esacerbazione acuta.

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. (1,4,5,6)

## 2. Obiettivi

Questo studio ha voluto mettere in evidenza le conoscenze del medico di medicina generale relativamente alle manifestazioni cliniche dell'orticaria e la sua personale esperienza in fatto di individuazione dei possibili fattori scatenanti l'orticaria nell'ambito del proprio ambulatorio medico in Alto Adige. In secondo luogo si sono voluti mettere in luce i diversi approcci terapeutici, andando a delineare la tendenza a prendere o meno in considerazione le linee guida sul trattamento ed i motivi delle scelte terapeutiche.

## 3. Metodi

Lo studio è stato condotto tra Giugno 2021 ed Agosto 2021 attraverso un questionario studio-specifico recapitato per e-mail ad un gruppo di medici di medicina generale dell'Alto Adige (n=43). E' stato richiesto ai medici di rispondere a 9 quesiti a scelta multipla relativi ad aspetti clinico-diagnostici dell'orticaria, in piccola parte teorici ed in gran parte volti a mettere in luce le scelte terapeutiche basate sulla propria esperienza clinica. I quesiti riguardavano diversi aspetti del trattamento farmacologico dell'orticaria, con particolare enfasi sulla gestione dei casi refrattari al trattamento di prima linea e sull'uso di antistaminici di prima generazione e corticosteroidi sistemici. I dati sono stati successivamente elaborati in modo descrittivo.

## 4. Risultati

Un totale di 43 partecipanti ha completato il questionario. Il 53,5% dei partecipanti ha dichiarato di avere un'età inferiore a 40 anni (n=23), seguiva un gruppo di medici di età compresa tra i 51 ed i 60 anni (n=8), un gruppo tra i 41 ed i 50 anni (n=7) ed infine uno superiore a 60 anni (n=5).

I risultati dello studio indicano che l'orticaria sia un problema clinicamente noto ai partecipanti allo studio, nella fattispecie il 97,7% (n=42) del totale ha saputo individuare la corretta descrizione relativa alla manifestazione clinica dei pomfi.

La maggior parte dei partecipanti ha indicato come cause di orticaria più frequentemente riscontrate in base alla propria esperienza clinica alimenti (76,7%, n=33) e cause iatrogene tra cui beta-lattamici, FANS, ASA, ACE-inibitori, mezzi di contrasto, sieri e vaccini (67,4%, n=29).

Seguivano come altre cause frequentemente riscontrate: punture d'insetto (39,5%, n=17), cause fisiche (34,9%, n=15), infezioni (20,9%, n=9). Venivano inoltre liberamente indicate in aggiunta come ulteriori risposte al quesito: psoriasi e secchezza (n=1), cause non chiare (n=1), detersivi e cosmetici (n=1) (Tabella III).

Più della metà dei partecipanti (55,8%, n=24) afferma di aver gestito nel proprio ambulatorio un paziente con orticaria o SOA più di 2 volte nell'ultimo anno; un gruppo di 18 medici (41,9%) avrebbe invece gestito 1 o 2 casi nell'ultimo anno; solo un partecipante ha dichiarato di non aver mai gestito un paziente con orticaria nell'ultimo anno.

Buona parte dei medici (55,8%, n=24) dichiara di prescrivere esami di approfondimento diagnostico (emocromo con formula, VES, PCR, altro) nel solo caso dell'orticaria cronica. Il 25,6% di loro (n=11) afferma invece di inviare dallo specialista dermatologo per eventuali esami di approfondimento. Una parte minore dei partecipanti prescrive gli esami sia per l'orticaria acuta che per la cronica (16,3%, n=7).

In base ai risultati dello studio, la maggior parte dei medici (83,7%) prescrive antistaminici di seconda generazione come trattamento per l'orticaria (n=36), il 46,5% di loro prescrive un breve ciclo di corticosteroidi sistemici (n=20), infine il 27,9% (n=12) prescrive antistaminici di prima generazione (Tabella IV). In caso di inefficacia degli antistaminici di seconda generazione, il 62,5% dei medici dichiara di aumentare il dosaggio fino a 2 volte la dose standard, il 32,5% cambierebbe invece ad altro antistaminico di seconda generazione ed il 5% afferma di aumentare il dosaggio fino a 4 volte (Tabella V). In base alla propria esperienza clinica, i medici che impiegano antistaminici di prima generazione hanno dichiarato come principali ragioni di prescrizione: prurito notturno/persistente (53,3%), insonnia/disturbi del sonno (40%), inefficacia degli antistaminici di seconda generazione (30%) ed infine ansia (6,7%) (Tabella VI). Tra le principali ragioni di impiego dei corticosteroidi, in primo luogo i partecipanti hanno indicato: angioedema (62,5%), pomfi giganti/diffusi (62,5%), seguite da esacerbazione acuta (35%) e come trattamento di prima linea (10%) (Tabella VII).

## 5. Discussione

Gli approcci terapeutici ai pazienti con orticaria differiscono tra medico e medico e possono essere influenzati da molti fattori, tra cui l'esperienza clinica, il contesto medico, la conoscenza e l'aderenza alle linee guida sull'orticaria.

Le linee guida internazionali EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (1) raccomandano un approccio graduale al trattamento dell'orticaria. La prima linea di trattamento raccomandata dalle linee guida è l'uso degli antistaminici di seconda generazione, a causa del loro basso costo, della disponibilità in tutto il mondo e delle prove di efficacia e sicurezza di alta qualità, documentate da diversi studi randomizzati controllati.

Le linee guida internazionali scoraggiano invece l'uso di antistaminici di prima generazione per adulti e bambini a causa di problemi di sicurezza e rischio di interazioni farmacologiche. Tuttavia, gli antistaminici di prima generazione continuano ad essere utilizzati in generale a causa della loro facile reperibilità come farmaci da banco, disponibilità e lunga conservazione nel tempo. In uno

studio cross-sectional condotto nel 2019 su un campione di 46 dermatologi italiani (5), il 39% degli intervistati ha dichiarato di utilizzare qualche volta gli antistaminici di prima generazione come trattamento di prima linea per l'orticaria, ed il 19% di loro ha dichiarato di utilizzarli frequentemente come prima linea. I motivi più comuni per l'uso di antistaminici sedativi erano disturbi del sonno ed ansia.

Comparabilmente ai risultati del suddetto studio, circa un terzo dei medici di medicina generale altoatesini intervistati ha dichiarato di utilizzare antistaminici di prima generazione nella pratica clinica: i motivi più comuni per il loro impiego sono disturbi del sonno e prurito notturno o persistente.

L'algoritmo terapeutico della linea guida suggerisce come seconda linea di provare una dose fino a quattro volte maggiore di un sg-AH. Evidenze sempre crescenti suggeriscono che i pazienti con orticaria che non rispondono alle dosi standard di sg-AH possono trarre beneficio dall'aumento di dose di sg-AH, sebbene non siano stati osservati risultati positivi in modo uniforme (10-12).

Inoltre, l'incremento di dosaggio degli sg-AH corrisponde ad un approccio off-label. I risultati dell'indagine di questo studio hanno mostrato che, nei pazienti non responsivi alle dosi autorizzate di sg-AH, è stato comunemente prescritto nella pratica clinica un aumento della dose dello stesso farmaco precedentemente somministrato a dosaggio standard, sebbene raramente sia stato eseguito un aumento della dose fino a quattro volte. Più frequentemente è stata invece prescritta una dose doppia.

## Bibliografia

1. T. Zuberbier et al. The EAACI/GAÇLEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–1414
2. Asero 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, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
4. Fein MN et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:61.
5. N Cassano, et al. Therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in clinical practice: results from a pilot survey. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2020 Nov 23
6. N Cassano, et al. Chronic spontaneous urticaria in clinical practice: A pilot survey about attitudes and perceptions on assessment, diagnostic work-up and dietary management. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2020 Nov 23
7. S Saini et al. Chronic spontaneous urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. *UpToDate* 2021
8. Khan D.A. et al. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education. *UpToDate* 2020
9. Zuberbier T et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:e1-29.
10. Maurer M, et al. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(8):1131-9.
11. Guillén-Aguinaga S, Jet al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153-65.
12. Curto-Barredo L. et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):444-56.

## Riconoscimenti

*Si ringraziano per il prezioso contributo a questo studio la Dott.ssa Elena Polestra, il Dott. Paolo De Bacco, il Dott. Giovanni Genovese e la Dott.ssa Susanne Katrin Hauer.*

# Appendice

TABELLA I. Test diagnostici raccomandati nei sottotipi più frequenti di orticaria (1)

Types	Subtypes	Routine diagnostic tests (recommended)	Extended diagnostic programme <sup>a</sup> (based on history) For identification of underlying causes or eliciting factors and for ruling out possible differential diagnoses if indicated
Spontaneous urticaria	Acute spontaneous urticaria	None	None <sup>b</sup>
	CSU	Differential blood count, ESR and/or CRP	Avoidance of suspected triggers (eg, drugs); Conduction of diagnostic tests for (in no preferred order): (i) infectious diseases (eg, <i>Helicobacter pylori</i> ); (ii) functional auto-antibodies (eg, autologous skin serum test); (iii) thyroid gland disorders (thyroid hormones and auto-antibodies); (iv) allergy (skin tests and/or allergen avoidance test, eg, avoidance diet); (v) concomitant CIndU, see below <sup>65</sup> ; (vi) severe systemic diseases (eg, tryptase); (vii) other (eg, lesional skin biopsy)
Inducible urticaria	Cold urticaria	Cold provocation and threshold test <sup>c,d</sup>	Differential blood count and ESR or CRP, rule out other diseases, especially infections <sup>16,8</sup>
	Delayed pressure urticaria	Pressure test and threshold test <sup>c,d</sup>	None
	Heat urticaria	Heat provocation and threshold test <sup>c,d</sup>	None
	Solar urticaria	UV and visible light of different wavelengths and threshold test <sup>c</sup>	Rule out other light-induced dermatoses
	Symptomatic dermographism	Elicit demographism and threshold test <sup>c,d</sup>	Differential blood count, ESR or CRP
	Vibratory angioedema	Test with vibration, for example Vortex or mixer <sup>d</sup>	None
	Aquagenic urticaria	Provocation testing <sup>d</sup>	None
	Cholinergic urticaria	Provocation and threshold testing <sup>d</sup>	None
Contact urticaria	Provocation testing <sup>d</sup>	None	

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

<sup>a</sup>Depending on suspected cause.

<sup>b</sup>Unless strongly suggested by patient history, for example allergy.

<sup>c</sup>All tests are carried out with different levels of the potential trigger to determine the threshold.

<sup>d</sup>For details on provocation and threshold testing see.<sup>69</sup>

TABELLA II. Algoritmo di trattamento dell'orticaria raccomandato dalle linee guida (1)

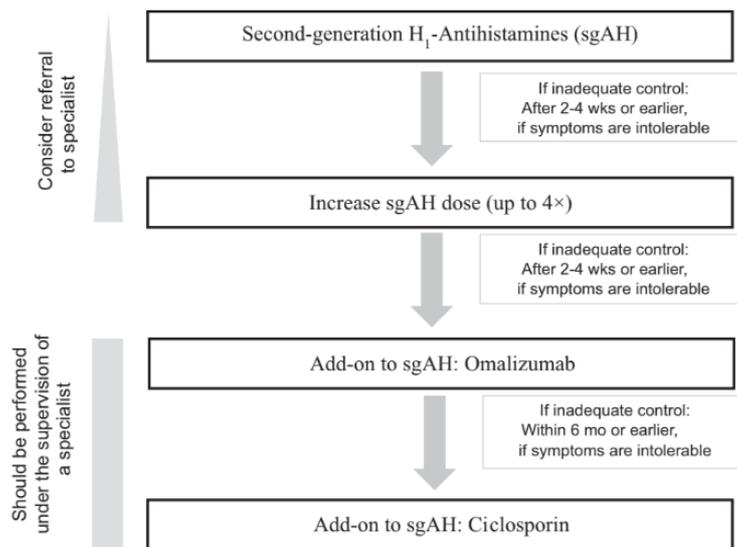


TABELLA III. Cause più comuni di orticaria individuate in base all'esperienza clinica

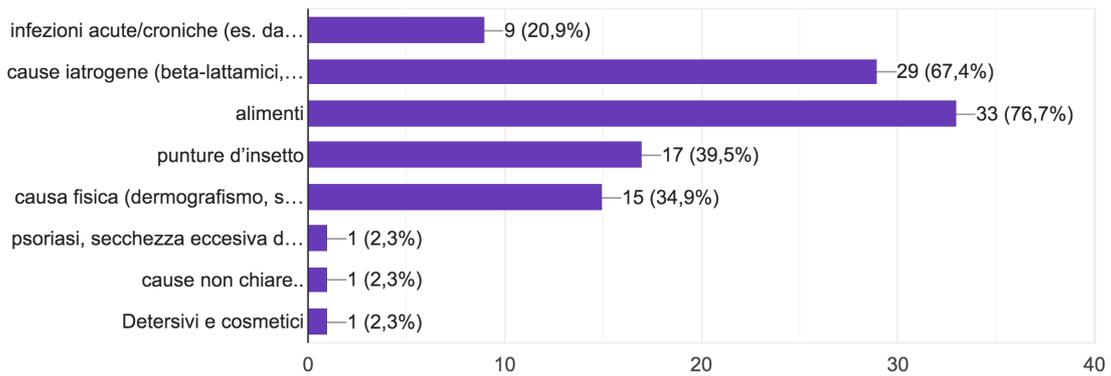


TABELLA IV. Farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento dell'orticaria

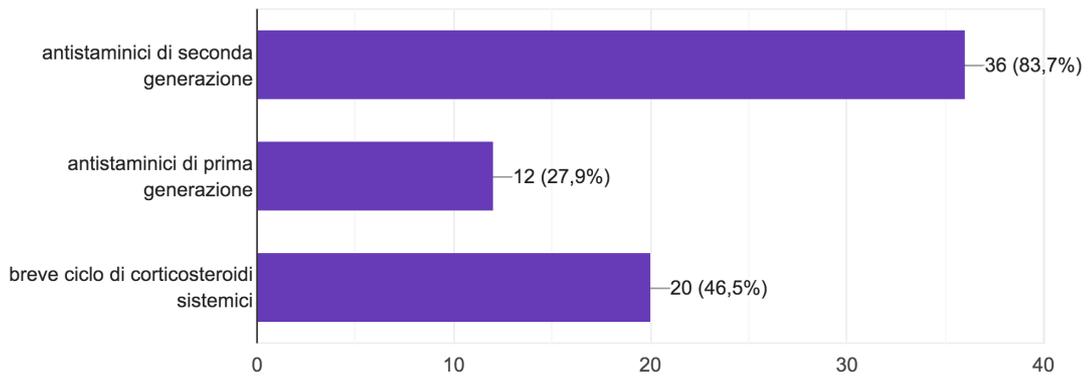


TABELLA V. Alternative terapeutiche in caso di inefficacia degli antistaminici di seconda generazione

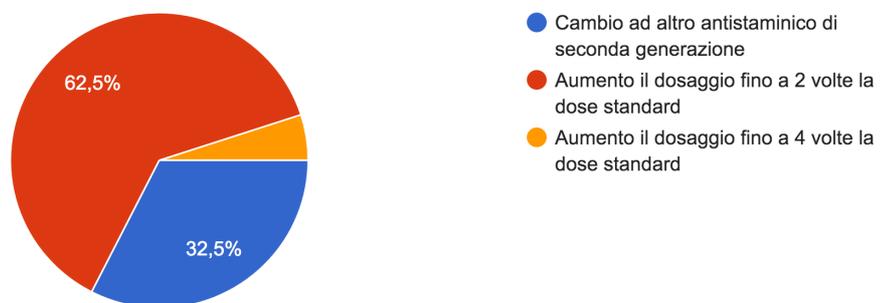


TABELLA VI. *Principali ragioni per l'utilizzo di antistaminici di prima generazione*

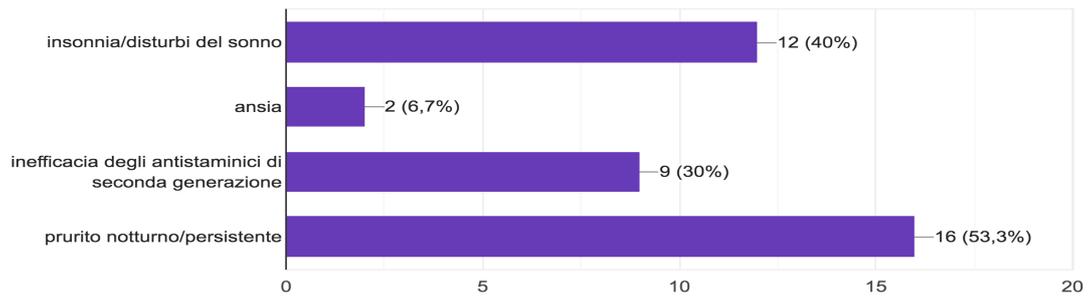


TABELLA VII. *Principali ragioni per l'utilizzo di corticosteroidi*

