

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

Facoltà di Medicina e Chirurgia



DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE

XXII CICLO

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

Incidenza dei sottotipi di orticaria fisica e validazione dei relativi test in una coorte di pazienti con orticaria cronica afferenti alla Cattedra di Immunologia Clinica ed Allergologia dell'Università di Napoli Federico II

RELATORE
Ch.mo Prof.
Arturo Genovese

CANDIDATO
Dott.ssa
Caterina Galeotalanza

INDICE

ORTICARIA CRONICA

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA	PAG.	3
RELEASABILITY DEI MASTOCITI UMANI	PAG.	5
FENOTIPI FUNZIONALI BASOFILI	PAG.	7
QUADRO ISTOPATOLOGICO	PAG.	9
FATTORI HISTAMINE RELEASING	PAG.	11
ORTICARIA CRONICA AUTOIMMUNE	PAG.	13
ORTICARIA CRONICA E PATOLOGIE TIROIDEE	PAG.	16

ORTICARIA FISICA

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA	PAG.	18
MECCANISMI PATOGENETICI	PAG.	19
SOTTOTIPI DI ORTICARIA FISICA	PAG.	21

MATERIALI E METODI DELLO STUDIO

RISULTATI

DISCUSSIONE

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

BIBLIOGRAFIA

TABELLE E FIGURE

ORTICARIA CRONICA

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA

Il termine orticaria identifica un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche accomunate dal pattern monomorfo delle manifestazioni cutanee con lesioni eritemato-edematose pruriginose, associate ad angioedema nel 40% dei pazienti¹. Forme acute e croniche interessano complessivamente il 15-30% della popolazione in USA² ed il 20% in UE³. Le forme croniche - persistenti o recidivanti, con manifestazioni quotidiane o plurisettimanali per oltre 6 settimane- interessano lo 0,5-1% nella popolazione statunitense, indipendentemente dallo stato di atopia, con F/M=2:1. I dati epidemiologici europei confermano l'ampia diffusione dell'orticaria cronica, ed in Spagna la prevalenza 0,6%⁴ segue quella di rinite, asma e reazioni allergiche a farmaci⁵.

La durata media delle manifestazioni nelle forme croniche di orticaria è 3-5 anni, >1 anno nel 70% dei pazienti e > 5 anni nel 14%⁶; indipendentemente dal sottotipo e dalla terapia effettuata è riportata risoluzione dopo 6 mesi dall'esordio nel 50% dei pazienti, dopo 36 mesi nel 20%, dopo 60 mesi nel 20% con almeno un episodio di recidiva in oltre il 50% dei pazienti in apparente remissione spontanea⁷. Le forme croniche di orticaria hanno impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, paragonabile a quello di malattia coronarica cronica, dermatite atopica o psoriasi severe^{8,9} riducendo la performance professionale dei soggetti affetti del 20-30% e determinando elevati costi sanitari diretti ed indiretti per la gestione terapeutica¹⁰. La concomitante presenza di angioedema, per il coinvolgimento degli strati profondi di derma e tessuto sottocutaneo, la presenza di reazione mucosale e la lenta risoluzione clinico-istologica (oltre 72 ore), caratterizza le forme di orticaria di maggiore gravità¹ e durata⁷. Altri fattori prognostici negativi sono il riscontro di basopenia ematica¹¹, l'eziologia autoimmune con risposta ASST+¹², l'evidenza citofluorimetrica di iperespressione del marcatore di attivazione basofila CD63¹³ e le forme fisiche di orticaria^{14,8}.

La classificazione EAACI/GA-LEN/EDF 2006 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ European Union-founded Network of Excellence/ European Dermatology Forum)¹⁵, validata dalle Linee Guida definite nel corso della *Consensus Conference* sull'Orticaria di Berlino (2008), riconoscendo l'eterogeneità dell'orticaria, ha individuato tre raggruppamenti: *forme spontanee* distinguibili in rapporto alla durata delle manifestazioni in forme acute (≤ 6 settimane) e forme croniche di orticaria (≥ 6 settimane);

forme di orticaria fisica che, sebbene di natura cronica, sono riproducibili con l'applicazione di stimoli di natura fisica; *altre forme di orticaria*, incluse l'orticaria acquagenica, l'orticaria colinergica, l'orticaria da contatto e l'orticaria/ anafilassi indotta da esercizio fisico (Tabella 1). L'utilizzo clinico di tale classificazione ha lo scopo di rendere univoci i dati epidemiologici di prevalenza, distribuzione e decorso dei diversi tipi e sottotipi di orticaria³ indipendentemente dalle complesse dinamiche eziopatogenetiche delle forme croniche. La definizione dei meccanismi coinvolti nella cronicizzazione dell'orticaria è largamente incompleta e frammentaria, e rappresentano preliminari elementi di complessità l'eterogeneità dei mastociti umani e dei fenotipi funzionali basofili con non univoci pattern secretori dopo stimoli immunologici o non immunologici, l'aspecificità del quadro istologico, l'identificazione di fattori sierici *Histamine Releasing* (HR), con attività immunologica IgE-mediata o non IgE-mediata. Escluse le forme vasculitiche e fisiche sulla base di caratteristiche cliniche (durata dei pomfi, presenza di sintomi sistemici) ed istologiche (tipologia, sede dell'infiltrato)² (Figura 1) l'orticaria cronica con manifestazioni spontanee viene distinta dal punto di vista patogenetico in almeno due sottogruppi: una forma autoimmune (CAU) alla cui identificazione hanno contribuito l'identificazione di autoanticorpi IgG anti-FcεRI¹⁶⁻¹⁸ e di IgG anti-IgE^{19,20} rispettivamente nel 35-40% e nel 5-10% dei pazienti con orticaria cronica, la dimostrazione dell'attività funzionale HR *in vitro* di tali autoanticorpi e dell'attivazione preferenziale *in vivo* di mastociti cutanei^{1,21}, ed una forma "idiopatica"(CIU) nel restante 55% dei pazienti con mancato riscontro di tali autoanticorpi.

Le orticarie di tipo fisico sono orticarie croniche, elicetabili con l'applicazione di un predefinito stimolo fisico (microtraumatismo, pressione, vibrazione, variazione di temperatura, irradiazione solare)²² con manifestazioni isolate o associate alle forme spontanee²³. La definizione delle relazioni esistenti tra forme spontanee e forme inducibili di orticaria cronica è complicata dalla inadeguata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici dell'attivazione non immunologica dei mastociti e dalla mancanza di un modello patogenetico unitario della risposta mastocitaria alla stimolazione esterna. Inoltre, l'indisponibilità di test diagnostici standardizzati per le forme di orticaria fisica ha determinato frammentarietà dei dati scientifici ed incongruenze nella valutazione degli stessi²⁴.

RELEASABILITY DEI MASTOCITI UMANI

I mastociti umani sono una eterogenea popolazione di cellule residenti²⁵ con differenze istochimiche (contenuto in proteasi neutre)²⁶, ultrastrutturali microscopiche (morfologia dei granuli secretori)²⁷ e contenuto in citochine²⁸. L'acquisizione del fenotipo morfo-funzionale maturo dipende dalla presenza di SCF ed altre citochine (IL-3, IL-4, IL-9, IL-10 etc..) nei siti anatomici della differenziazione degli elementi progenitori, cellule CD34+ staminali pluripotenti²⁹.

L'attivazione dei mastociti per via immunologica o non immunologica determina rilascio di istamina, serotonina, proteoglicani (eparina, condroitin solfato E), proteasi (Chimasi, triptasi, carbossipeptidasi, catepsina G) ed induce la sintesi *de novo* di citochine (IL-1, TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, NGF)²⁵ tra le quali IL-4 e TNF- α con prolungate cinetiche di trascrizione e secrezione in risposta ad appropriati stimoli³⁰, e mediatori lipidici (PGD₂, LTC₄, PAF ed in misura minore LTB₄)³¹.

L'attivazione immunologica dei mastociti, mediante i classici quattro tipi di reazione dell'immunità acquisita, coinvolge strutture recettoriali membranarie, con specificità di riconoscimento antigenico e trasduzione del *signaling* (Tabella 2). Prototipo dell'attivazione immunologica è il *signaling* mediato da Fc ϵ RI di cui sono state definite le caratteristiche dell'interazione ligando-recettore, i *pathway* molecolari della trasduzione del segnale, le modifiche della fisiologia cellulare che portano alla degranolazione ed alla sintesi di mediatori infiammatori. L'attivazione non immunologica si realizza mediante recettori superficiali oppure meccanismi non recettoriali di modulazione della risposta mastocitaria, quali il *pathway* metabolico della ciclossigenasi/acido arachidonico e la ionoforesi^{7,32}. I mastociti espongono in membrana recettori proteici in grado di interagire con fattori dell'immunità innata (C_{3a}, C_{5a} del sistema del complemento), citochine e chemochine (IL-1, IL-3, GM-CSF, MIP-1a e MIP-1b, RANTES), fattori di crescita (c-kit), neuropeptidi (Sostanza P, oppioidi), Toll-like receptors^{32,7}.

L'eterogeneità immunologica e biochimica dei mastociti³³ e la differente *releasability* di mediatori preformati (Istamina e proteasi) e neosintetizzati sono state dimostrate studiando sperimentalmente la risposta secretoria di mastociti residenti a sede cardiaca (Human Heart Mast Cells, HHMC), polmonare (Human Lung Mast Cells HLMC) e cutanea (Human Skin Mast Cells, HSMC) dopo *cross-linking* di Fc ϵ RI con anticorpi policlonali anti-IgE e dopo

stimolo con C₅a ricombinante, sostanza P, morfina e composto 48/80³⁴. Dopo stimolazione massimale con anti-IgE, HSMC sintetizzano PGD₂>> LTC₄, mentre HHMC rilasciano LTC₄ e PGD₂. I HSMC presentano la più elevata sensibilità e capacità di risposta a stimoli non immunologici con rilascio di H dopo stimolazione con Sostanza P, morfina, C₅a e protamina, laddove HHMC vengono attivati e rilasciano H dopo esposizione con C₅a e composto 48/80 e HLHC non mostrano responsività a C₅a.

In pazienti con orticaria cronica sono documentate elevate concentrazioni tissutali di H in campioni bioptici sia di cute lesionale sia di cute sana^{35,36}, conseguenti ad accumulo localizzato di mastociti³⁷, induzione della sintesi di mediatore da parte di mastociti cutanei o per reclutamento di basofili dal circolo ematico³⁸. Tuttavia, nei pazienti con orticaria cronica i mastociti cutanei nei campioni di cute lesionale sono numericamente invariati³⁸ o solo moderatamente aumentati (2.4 volte rispetto all'incremento di 5-48 volte osservato nella mastocitosi)³⁷ e la persistente attivazione cellulare riflette l'incremento del rilascio di H osservato *in vitro* in presenza di autoanticorpi anti-FcεRI ed anti IgE^{16-18,39,40} nel subset di pazienti con CAU; oppure nei pazienti con CIU consegue a disregolazione del *pathway* di attivazione di FcεRI⁴¹ e/o all'attività di altri fattori HR (citochine, chemochine, trombina, etc.). In analogia alle alterazioni subcellulari descritte nei fenotipi funzionali basofili, recentemente incremento della risposta secretoria spontanea di H con Ig-E è stato correlato ad alterazioni del *signaling* di FcεRI (aumentata espressione di Syk) descritte in mastociti ottenuti da colture di cellule CD34+ di pazienti con orticaria cronica e basofili responder⁴². Nei pazienti con orticaria cronica il rilascio di H da HSMC dopo stimoli non immunologici (codeina solfato e composto 48/80) è aumentato in fase attiva di malattia, e tale incremento persiste solo parzialmente alla codeina, ma non al composto 48/80 in fase di remissione clinica^{43,44} suggerendo che il background infiammatorio della fase attiva di malattia possa modificare la *releasability* cellulare, con ripristino della soglia fisiologica di stimolazione alla risoluzione del processo patologico sottostante.

FENOTIPI FUNZIONALI BASOFILI

I basofili sono leucociti specializzati, ricircolanti nel torrente ematico ma capaci di accumularsi nei distretti periferici durante la *late phase* delle reazioni allergiche. Strettamente correlati agli eosinofili, tali cellule condividono con i mastociti alcune proprietà morfo-funzionali, tra le quali sintesi e degranolazione di H, espressione di antigeni superficiali (CD45, CD55, CD59, CD63) e recettori (H_2 , PGD₂R), attivazione immunologica FcεRI-mediata. Accanto agli aspetti istologici (morfologia, localizzazione) caratteristiche contraddistintive dei basofili sono l'espressione di recettori di superficie per citochine e fattori di crescita (Rec IL-3, IL-5, GM-CSF), recettori di chemochine coinvolte nel *trafficking* leucocitario (CCR1, CCR2, CXCR1, CXCR2), l'inespressione di c-kit, che regola differenziazione, proliferazione e sopravvivenza dei mastociti, il ristretto profilo di citochine tipo Th₂ (IL-4, IL-13), la sintesi preferenziale di LTC₄ e PAF in grado di amplificare la risposta infiammatoria reclutando ed attivando neutrofilo ed eosinofili.

L'identificazione immunoistochimica di basofili sia nell'infiltrato dermico di cute lesionale sia in campioni bioptici di cute sana di pazienti con orticaria cronica^{45,46}, superando il limite del mancato riconoscimento istologico tradizionale⁴⁷ dovuto alla troppo rapida degranolazione leucocitaria, dimostra l'attivo reclutamento di basofili dal circolo ematico. Tali cellule, in pazienti con orticaria cronica, presentano aumentata espressione dei marker di attivazione cellulare CD63, CD69, CD230⁴⁸.

Numerose osservazioni sperimentali hanno dimostrato eterogenea *releasability* dei basofili in condizioni fisiologiche in relazione a determinanti genetiche⁴⁹ e l'iper-releasability in soggetti con asma e dermatite atopica⁵⁰⁻⁵². Nei pazienti con orticaria cronica l'attività secretoria basofila appare ridotta o soppressa dopo cross linking con anti-IgE e anti-FcεRI⁵³, normale dopo stimoli indipendenti da FcεRI (ionofori, composto 48/80, FMLP, bradichinina, MCP-1)⁵³⁻⁵⁵, aumentata in presenza di fattori sierici HR non Ig⁵⁵. Tali osservazioni, unitamente al riscontro di basopenia ematica ed alla sua correlazione inversa con la severità dell'orticaria⁵⁶ confermano il ruolo dell'attivazione FcεRI-mediata dei basofili nell'automantenimento delle forme croniche di orticaria. Nella CAU la soppressione dell'attività HR FcεRI-mediata dei basofili è correlata alla desensibilizzazione recettoriale da cronica occupazione autoanticorpale di FcεRI¹. Una re-interpretazione di tale fenomeno deriva dalla identificazione di alterazioni del *signaling* di attivazione cellulare quali principali

determinanti del fenotipo funzionale basofilo⁵⁷. Basofili “non-releaser”, con ridotti livelli della kinasi Syk, il principale regolatore dell’attività HR basofila, de granulano <5% del contenuto totale di H dopo stimoli FcεRI-mediati ed aumentata *releasability* a vari HRF è stata associata a ridotta espressione (cinque volte rispetto i normali valori) dei livelli del regolatore negativo SHIP-1⁵⁸.

Nei pazienti con orticaria cronica un profilo bimodale di risposta HR anti-IgE in pazienti con orticaria cronica⁵² caratterizza due subset di pazienti con differente espressione di SHIPs (src homology2-containing inositolo phosphatases), confermando l’esistenza di alterazioni strutturali di tali proteine precedentemente osservate⁵⁹: nel subset di pazienti anti-IgE non responders (CIU NR) con rilascio <10% del contenuto totale di H dopo stimolazione ottimale anti-IgE i livelli di SHIP-2 sono aumentati; nel subset di pazienti responders (rilascio >10% del contenuto totale di H) i livelli di SHIP-1 sono ridotti. La segregazione dell’attività HR basofila nei due pattern descritti non correla con variazioni dell’espressione di Syk, ed in particolare con il subset CIU NR, modificando il paradigma della prevalente regolazione Syk-mediata dell’attività HR dei basofili⁵⁷.

I fenotipi funzionali basofili appaiono stabili e non correlati a presenza e/o livelli sierici di autoanticorpi in pazienti con malattia attiva mentre in fase di remissione clinica l’attività secretoria basofila aumenta indipendentemente dal titolo autoanticorpale⁶⁰.

QUADRO ISTOPATOLOGICO

Nei campioni bioptici di cute lesionale di pazienti con orticaria cronica l'infiltrato infiammatorio perivascolare ricco di neutrofili^{61,62}, quantità variabili di eosinofili attivati o di *major basic protein* (espressione della degranolazione)^{62,63}, basofili^{45,46}, monociti e macrofagi attivati³⁷, linfociti T CD₄⁺^{47,64,65} presenta le caratteristiche istopatologiche e molecolari della *late phase* di una reazione allergica a sede cutanea⁵⁷. L'attivo coinvolgimento del complemento e del fattore C₅a, implicato anche nella chemiotassi leucocitaria, contraddistingue le fenomenologia dell'orticaria dalla *late phase* delle reazioni allergiche⁶⁶. Differenze quantitative più che qualitative dell'infiltrato cellulare rendono le forme autoimmuni di orticaria cronica (CAU) scarsamente distinguibili sul piano istologico dalle forme senza coinvolgimento patogenetico di autoanticorpi (CIU): nelle forme autoimmuni si riscontra predominanza di granulociti con ridotto numero di eosinofili e minore incremento dei livelli di citochine; nelle forme senza auto-anticorpi si osserva maggiore positività per la Triptasi (espressione di minore degranolazione cellulare)⁶⁷. Nei pazienti con risposta positiva al Test al Siero Autologo (ASST+) il riscontro di mRNA di IFN- γ , IL-4 ed IL-5 testimonia l'attivazione linfocitaria mista TH₁/TH₂ (o alternativamente TH₀) associata ad infiltrazione di neutrofili e up-regolazione del sistema delle chemochine sia in biopsie di cute lesionale sia in biopsie di cute sana⁴⁶.

Del tutto peculiare il quadro istologico dell'orticaria vasculitica, dominato dall'infiltrazione di PMN e dagli aspetti leucocitoclastici con residui cariorettici nella parete delle venule dermiche, trombosi e necrosi fibrinoide in conseguenza della precipitazione a livello dei piccoli vasi di CIC, dell'attivazione del sistema complementare e dei fenomeni di chemiotassi leucocitaria.

Le caratteristiche cellulari e molecolari del microambiente infiammatorio sede della reazione orticariosa contribuiscono a recidiva e longevità delle manifestazioni cliniche². La persistente attivazione dei mastociti cutanei determina le elevate concentrazioni tissutali di istamina documentate nei campioni bioptici sia di cute lesionale sia di cute sana^{35,36}. L'Istamina è responsabile dei fenomeni vasoattivi (vasodilatazione ed aumento della permeabilità capillare), per interazione con i rec. H₁ dell'endotelio delle venule post-capillari e delle fibrocellule muscolari lisce dei vasi, e della stimolazione neurochimica delle terminazioni sensitive periferiche. Sperimentalmente l'iniezione intradermica di H riproduce la fugace

lesione eritemato-edematosa ed il prurito del pomfo. Le attività biologiche dell'H non si limitano alla *early phase* della reazione allergica e l'espressione cellulare eterologa dei quattro recettori istaminergici (H_1 , H_2 , H_3 , H_4) media complesse funzioni biologiche, tra le quali l'infiammazione e la risposta immunitaria (Tabella 3). Le citochine rilasciate prontamente (IL-1, IL-4 e TNF- α) attivano l'endotelio vascolare e stimolano la chemotassi leucocitaria, up-regolando sequenzialmente l'espressione di molecole di adesione sull'endotelio (P-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1)⁶⁸ e di β_2 -integrine sui leucociti. La risposta infiammatoria viene amplificata dal rilascio di mediatori -citochine, chemochine, metaboliti infiammatori dell'acido arachidonico- da mastociti e basofili attivati, dalle cellule endoteliali ed epiteliali e dai leucociti infiltrati con differente contributo di tali mediatori all'insorgenza ed al mantenimento delle manifestazioni cliniche nelle varie forme di orticaria cronica ⁶⁹ (Tabella 4).

FATTORI HISTAMINE RELEASING

Numerose osservazioni sperimentali hanno documentato l'attività HR, IgE- dipendente o IgE indipendente, di un eterogeneo gruppo di mediatori cellulari⁷⁰. IgG anti-FcεRI¹⁶⁻¹⁸ e anti-IgE^{19,20} con attività HR si riscontrano rispettivamente nel 35-40% e nel 5-10% dei pazienti con orticaria cronica. Gli autoanticorpi anti-FcεRI HR appartengono prevalentemente alle sottoclassi IgG₁ ed IgG₃⁷¹, hanno siti di legame sulla porzione esterna della catena α¹⁶ ed attivano i mastociti mediante *bridging* e dimerizzazione di strutture recettoriali adiacenti con cinetica complemento-dipendente^{39,72}. *In vitro* il rilascio di Istamina dai basofili è funzione della concentrazione di C_{5a} ed è inibita da anticorpi anti-C_{5a}^{40,73}. La prevalenza degli isotipi autoanticorpali IgG₁ ed IgG₃ fissanti il complemento ed il coinvolgimento del rec. di C_{5a}, non espresso da mastociti mucosali, suggeriscono l'attivazione preferenziale *in vivo* dei mastociti cutanei^{1,21}.

La classificazione del siero dei pazienti con orticaria cronica nei cinque gruppi⁶⁷ in base al riscontro di autoanticorpi anti-FcεRI immunoreattivi funzionali (HR)(26%), autoanticorpi anti-FcεRI immunoreattivi non HR (15%), autoanticorpi anti-IgE (9%), fattori non immunoglobulinici HR specifici per mastociti (9%) ed assenza di riconoscibili fattori (41%) esemplifica la molteplicità e diversità di molecole dotate di attività funzionale HR e ribadisce la distinzione delle proprietà immunoreattive degli autoanticorpi da quelle funzionali. Autoanticorpi immunoreattivi anti-FcεRI non HR ad HRA (Histamine Release Assay) sono stati dimostrati nel siero di pazienti con LES (20%), dermatomiosite (36%), pemfigo volgare(39%), pemfigoide bolloso (13%) ed in una piccola quota di pazienti con orticaria fisica⁷³. La mancanza di attività funzionale di tali autoanticorpi consegue alla prevalenza delle sottoclassi IgG₂ ed IgG₄, incapaci di attivare il complemento^{71,72}, alla indisponibilità *in vivo* dei siti di legame riconosciuti *in vitro* dagli autoanticorpi, alla eterodimerizzazione FcεRI -Fcγ RII, con *signaling* inibitorio⁷⁴.

Anticorpi naturali IgM anti-FcεRI, cross-reattivi con la tossina tetanica, ed identificati nel siero di soggetti sani ed in preparati commerciali di immunoglobuline⁷⁵ hanno attività funzionale HR dopo pre-incubazione dei basofili con IL-3 e rimozione delle IgE, suggerendo la possibilità di attivazione dei mastociti limitata a specifiche condizioni (Conditional Autoimmunity).

Le multidirezionali interazioni cellulari e molecolari del microambiente infiammatorio sede della reazione cutanea contribuiscono alla cronicizzazione dell'orticaria² ed i HRF rilasciati da cellule mononucleate attivate sono causalmente associati alle forme croniche di orticaria in assenza di autoanticorpi, CIU⁷. Attività HR è stata associata a chemochine e citochine rilasciate da cellule mononucleate attivate: IL-1, IL-3, GM-CSF, macrophage inflammatory protein 1a e 1b⁷⁶, *monocyte chemotactic and activating factor*, RANTES, una proteina >30 Kda, specifica per l'attivazione mastocitaria^{77,67,39}, una citochina di derivazione monocitaria modulante la secrezione di citochine da basofili, eosinofili e linfociti T^{78,79}. Citochine linfocitarie con attività HR vengono rilasciate a seguito dell'attivazione di T cells^{80,81} da parte di mastociti APC⁸². Inoltre, recenti osservazioni sperimentali correlano attivazione e degranulazione basofila di H al rilascio di *major basic protein* da eosinofili attivati con anti-FcεRII/CD23⁸³, confermando i precedenti riscontri di fattori sierici attivanti gli eosinofili nel 70% dei pazienti con orticaria cronica.

Infine, la presenza di segni indiretti di generazione di trombina (elevati livelli plasmatici di Fattore VIIa, frammenti 1+2 di protrombina) e di D-dimero⁸⁴ i cui livelli plasmatici correlano con la gravità delle manifestazioni cliniche dell'orticaria- e l'osservazione che tale Ser-proteasi, indipendentemente dalla coesistenza di anticorpi anti-FcεRI ed anti-IgE, ha proprietà immunoreattive ed induce aumento della permeabilità vascolare, attivazione dei mastociti e rilascio di C₅a^{85,86} portano ad identificare nell'attivazione della via estrinseca della coagulazione un meccanismo patogenetico aggiuntivo della cronicizzazione dell'orticaria⁸⁶.

ORTICARIA CRONICA AUTOIMMUNE

IgG anti-FcεRI¹⁶⁻¹⁸ e di IgG anti-IgE^{19,20} si riscontrano rispettivamente nel 35-40% e nel 5-10% dei pazienti con orticaria cronica. Tali autoanticorpi hanno attività funzionale HR *in vitro* di tali autoanticorpi e *in vivo* attivano preferenzialmente mastociti cutanei^{1,21} definendo il subset di pazienti con orticaria cronica autoimmune (CAU).

Sebbene per la conferma diagnostica di malattia autoimmune⁸⁷ manchi la riproduzione nel modello animale, osservazioni sperimentali dirette ed indirette ed evidenze circostanziali sostengono l'ipotesi della patogenicità di tali autoanticorpi.

Gli anticorpi determinano rilascio di H da mastociti e basofili^{16-18,39,40} ed il trasferimento passivo del siero di soggetti affetti in volontari sani riproduce la positività del Test al Siero Autologo con risposta pomfoide^{16,88}. Gli autoanticorpi anti-FcεRI funzionali (*Histamine Releasing*) non sono presenti in soggetti sani o in pazienti con altre forme di orticaria^{16-18,39,40}. I livelli plasmatici degli autoanticorpi correlano con la severità di malattia⁸⁸ e la rimozione degli anticorpi determina la remissione clinica^{89,90}.

L'evidenza di alterazioni del *pathway* di p21Ras, coinvolto nell'attivazione di TCR e IL-2R, supporta indirettamente l'ipotesi che aberrazioni nel *signaling* di attivazione linfocitaria favoriscano fenomeni autoimmuni nelle forme croniche di orticaria per attività di linfociti T autoaggressivi⁹¹ e/o produzione di autoanticorpi. Nei pazienti con orticaria cronica spontanea sono stati descritti up-regulation dell'espressione e dell'attività funzionale di p21Ras (indicata dal rapporto membrana/citoplasma del fattore di regolazione hSOS1) con differente redistribuzione membrana/citoplasma di hSOS1 tra pazienti con orticaria e controlli sani dopo stimolazione linfocitaria e ridotta espressione di hSOS1 in pazienti autoreattivi, ASST+⁹².

Evidenze circostanziali in supporto della patogenesi autoimmune nel subset di pazienti con orticaria cronica e autoanticorpi sono la stretta associazione con il fenotipo HLA DRB1*04(DR4) e DQB1*0302(DQ8), già osservato in altre malattie autoimmuni⁹³, il frequente riscontro di patologie autoimmuni della tiroide⁹⁴⁻⁹⁵, autoanticorpi anti-tiroide, la elevata incidenza di ANA+ con pattern *speckled*⁶⁶.

Nella pratica clinica l'identificazione dei pazienti con CAU presuppone la positività del Test al Siero Autologo (ASST, Autologous Serum Skin Test). Erroneamente utilizzato quale metodo per identificare il subset di pazienti con autoanticorpi funzionali, ASST valuta

l'autoreattività⁹⁷ e, dunque, la presenza di fattori sierici in grado di agire sulla microrete vascolare cutanea direttamente o indirettamente mediante rilascio di mediatori dai mastociti cutanei e/o altre popolazioni cellulari.

In soggetti adulti con orticaria cronica spontanea la prevalenza della risposta ASST+ mostra ampio intervallo di valori (4,1% - 76,5%, valore medio 45,5%) per la mancanza di criteri uniformi nella selezione dei pazienti e nella stratificazione clinica dell'orticaria, la scarsa standardizzazione della metodologia di esecuzione e la variabilità dei criteri interpretativi della risposta⁹⁷. Esclusa la biunivocità tra autoreattività ed autoimmunità, il Test al Siero Autologo, confrontato con i test funzionali *in vitro* ha limitata specificità, modesto valore predittivo positivo, ma elevato valore predittivo negativo (92,8%)⁹⁸ che rende la risposta ASST- un marker dell'assenza di autoanticorpi funzionali circolanti. Il subset di pazienti con orticaria spontanea/ASST+ presenta aumentata frequenza di autoanticorpi (ANA, FR, Ab anti-tiroide)^{99,66} o malattie a patogenesi autoimmunitaria: tiroidite autoimmune⁹⁶, malattia celiaca, artrite reumatoide, malattia di Greaves¹⁰⁰, diabete mellito tipo I¹⁰¹, gastrite atrofica con anticorpi anti-cellule parietali gastriche¹⁰². Tuttavia, la frequente associazione tra autoreattività e anticorpi anti-TPO^{96,103,104} non mostra concordanza con l'attività dell'orticaria¹⁰⁵ e la persistenza della risposta ASST+ dopo remissione dell'orticaria indipendentemente dal titolo anticorpale tiroideo esclude che il Test al Siero Autologo possa essere utilizzato quale marcatore di attività di malattia nel suddetto subset di pazienti. La risposta ASST+ è associata a maggior numero e distribuzione di pomfi, più elevati *scores* di prurito e sintomi sistemici¹⁰⁶, maggiore frequenza di recidiva¹², maggiore assunzione di antistaminici¹⁰⁷, più frequente riscontro di angioedema¹⁰⁸, ma non determina significative differenze negli *scores* della qualità di vita dei pazienti rispetto alla risposta ASST-¹⁰⁹. Inoltre, la prevalenza piuttosto elevata di risposta positiva al Test al Siero Autologo (30-50%) in soggetti con intolleranza multipla a FANS e/o antibiotici¹¹⁰, in pazienti con asma/rinite allergica o in pazienti con iper-reattività delle vie respiratorie non atopici¹¹¹⁻¹¹⁴ ed in controlli sani^{111,112} ha suggerito l'ipotesi che la risposta ASST+ sia un fenomeno aspecifico¹¹⁵ o costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di orticaria cronica in specifici subset di pazienti.

La conferma diagnostica di orticaria autoimmune è complicata dalla mancanza di un test standardizzato da solo capace di distinguere la reattività sierica autoanticorpale da altri fattori bioattivi (citochine, chemochine HR)⁵⁷. La specificità dell'identificazione di IgG anti-FcεRI ed anti-IgE mediante ELISA e Western Blot ha mostrato non univoca concordanza

con la dimostrazione di attività HR ai test *in vitro*^{40,71,73}. Pertanto, la misurazione citofluorimetrica dell'espressione di marcatori di attivazione quali CD63 o CD203c rappresenta una interessante prospettiva diagnostica, sebbene non ancora validata rispetto ai test funzionali. Dimostrata la correlazione lineare diretta tra espressione di CD63 e rilascio di H¹¹⁶, il livello di espressione di CD63 è significativamente più elevato in pazienti con orticaria cronica/ASST+ rispetto a pazienti con orticaria cronica/ASST-, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite o rispetto ai controlli sani¹¹⁷. Diversamente dal CD63, espresso non solo da basofili e mastociti attivati, ma anche da monociti e piastrine, il CD230c è espresso soltanto da mastociti, basofili e precursori CD34+ del sangue periferico¹¹⁸ ed appare up-regolato nei pazienti con orticaria autoimmune¹¹⁹.

ORTICARIA CRONICA E PATOLOGIE TIROIDEE

Nella ipotesi originaria della “Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity” l’associazione tra tireopatia autoimmune ed orticaria cronica era basata sulla elevata prevalenza (14,4%) di tiroidite autoimmune con alterazioni dei livelli anticorpali nei pazienti con orticaria cronica e sulla remissione clinica dell’orticaria dopo terapia sostitutiva tiroidea⁹⁴. Numerosi studi successivi hanno confermato una più elevata frequenza complessiva di autoanticorpi anti-tiroidei rispetto ai controlli sani (26,7-29,28% vs 3.3-5,5%) nei pazienti con orticaria cronica^{120,121} (Tabella 5), riscontro di Ab anti-TG ed anti-TPO rispettivamente nel 22,2% e nel 26,8% dei pazienti con orticaria cronica¹²², l’esistenza di correlazione tra auto-anticorpi anti-TPO, positività del Test al Siero Autologo, risposta HR dei test funzionale *in vitro*⁹⁶. L’indipendenza della remissione clinica dell’orticaria dalla normalizzazione dei livelli autoanticorpali tiroidei¹⁰⁵ ne esclude, tuttavia, l’attività patogena ed il frequente riscontro di tali anticorpi anti-tiroide in pazienti con orticaria cronica autoimmune viene considerato un epifenomeno dell’alterata tolleranza immunologica¹²³ di cui orticaria cronica e tiroidite autoimmune rappresentano manifestazioni associate ma indipendenti¹²⁴. Altri Autori, confermando l’elevata frequenza di patologie autoimmuni della tiroide sia in adulti che in bambini con orticaria cronica, indipendentemente dallo stato di funzionalità tiroidea e dal livello di autoanticorpi hanno ipotizzato alla base dell’orticaria cronica una reazione immunitaria di tipo cellulare a sede originariamente ghiandolare, sostenuta da piccoli gruppi di linfociti T V β -8 ristretti, attraverso il rilascio di citochine e/o chemochine¹²⁵, ma la presenza di tale sottopopolazione linfocitaria T oligoclonale, descritta in biopsie di cute lesionale ed a livello ghiandolare in pazienti con tiroidite di Hashimoto, non è stata confermata mediante PCR¹²⁶. Alcuni Autori hanno descritto in pazienti con orticaria cronica e tiroidite autoimmune una maggiore prevalenza di infezione da *Helicobacter Pylori*, rispetto ai pazienti senza tiroidite, suggerendo che il mimetismo molecolare tra la perossidasi di *H. Pylori* e quella tiroidea possa determinare una reazione crociata autoimmune con manifestazioni a livello tiroideo¹²⁷. La elevata frequenza di tiroidite autoimmune in pazienti con orticaria cronica spontanea sarebbe, dunque, almeno in parte dovuta all’infezione batterica gastrica, che ha prevalenza nella popolazione generale 50% e nei pazienti con orticaria cronica 30%. Sebbene non vi siano dati conclusivi, la mancata correlazione tra eradicazione dell’infezione e remissione dell’orticaria¹²⁸ porta ad escludere un diretto

coinvolgimento di tale batterio nella patogenesi dell'orticaria cronica spontanea, mentre la riduzione della tolleranza immunologica indotta da *H. Pylori* potrebbe attribuire a tale infezione un ruolo indiretto nell'indurre la formazioni di autoanticorpi con varia specificità, compresi anti-FcεRI¹²⁹.

In letteratura è descritta, inoltre, l'associazione di orticaria cronica e Malattia di Graves¹⁰⁰ ma non vi è dimostrazione di diretta patogenicità degli anticorpi anti TSH-recettore (ATRA), né dell'esistenza di relazioni strutturali o funzionali tra ATRA ed anti-FcεRI.

In pazienti con orticaria cronica ed alterazioni dei livelli di anticorpi anti-tiroide, anche eutiroidei, remissione dell'orticaria è stata ottenuta dopo terapia con L-Tiroxina a dosaggi soppressivi (TSH<0,50 mU/L)¹³⁰ e dopo normalizzazione dell'iperfunzione tiroidea in pazienti con Malattia di Graves¹³¹. Nei pazienti con tiroidite autoimmune la risoluzione delle manifestazioni cutanee è stata attribuita alla interruzione del feedback positivo tra cronica stimolazione, infiammazione ghiandolare ed esposizione al sistema immunitario di antigeni normalmente sequestrati¹³². La soppressione del TSH, riducendo la funzionalità ghiandolare ma anche la flogosi e l'esposizione antigenica, sarebbe in grado di modificare la *releasability* a fattori subliminari endogeni e/o esogeni, la cui soglia è stata ridotta dalla reazione autoimmune. Inoltre, l'esistenza di relazioni bidirezionali tra sistema immunitario e sistema neuro-endocrino ha suggerito l'ipotesi di una modulazione diretta da parte del TSH sulla risposta immunitaria, ed in particolare una attività di tipo stimolatorio nei confronti di linfociti T, linfociti B e cellule dendritiche, con continuo rilascio in circolo di interleuchine e citochine, soprattutto IL-2, da parte di linfociti tiroidei o extratiroidei¹³³.

ORTICARIA FISICA

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA

Le orticarie di tipo fisico sono distinte entità cliniche, elicetabili con l'applicazione di un predefinito stimolo fisico (microtraumatismo, pressione, vibrazione, variazione di temperatura, irradiazione solare)²². L'identità nosologica di questo raggruppamento presuppone l'identificazione di caratteristiche cliniche (cronicità di decorso, nesso temporale con l'applicazione dello stimolo, breve durata dei pomfi- ad eccezione dell'orticaria da pressione ritardata-, incompleta risposta alla terapia farmacologica standard), l'esistenza di una relazione causale con l'applicazione di forze di natura meccanica (dermografismo, pressione, vibrazione), termica (freddo, caldo), elettromagnetica (radiazioni solari) e la riproducibilità delle manifestazioni cutanee dopo test di provocazione (Tabella 6). La diagnosi implica la discriminazione sia dalle forme spontanee di orticaria cronica sia da altri tipi di orticaria inducibile (orticaria acquagenica, orticaria da contatto, orticaria colinergica, orticaria/anafilassi indotta da esercizio fisico) e si basa su dati clinico-anamnestici e sulla risposta ai test di provocazione.

L'inadeguata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e la mancanza di test diagnostici standardizzati hanno determinato frammentarietà dei dati scientifici ed incongruenze nella valutazione degli stessi²⁴. Le fonti letterarie degli scorsi decenni riportano prevalenza complessiva delle varie forme di orticaria fisica 17-20%, ed in particolare frequenza di dermografismo 7-10%, quella di orticaria da contatto freddo e orticaria da pressione ritardata nel complesso 3-5%^{134,135}. Tali dati concordano con prevalenza (20,5%, inclusa orticaria colinergica) e distribuzione della frequenza dei sottotipi di orticaria fisica (Tabella 7) definiti in recenti studi epidemiologici⁵. Altri Autori hanno stimato che la prevalenza delle orticarie di tipo fisico nei pazienti con orticaria cronica corrisponda al 35-45%². Ciascun sottotipo di orticaria fisica, da solo o in associazione ad altre forme¹³⁶⁻¹³⁸ può rappresentare l'espressione esclusiva o prevalente dell'orticaria, o essere descritto in concomitanza di manifestazioni spontanee^{22,23}. Relativamente alla durata delle manifestazioni cliniche, uno studio prospettico ha mostrato remissione dopo un anno di osservazione nel 16% dei pazienti con orticaria fisica rispetto al 47% dei pazienti con diagnosi di CIU osservati per lo stesso periodo¹³⁹.

MECCANISMI PATOGENETICI

I meccanismi fisiopatologici della risposta mastocitaria agli stimoli fisici sono ancora in gran parte ignoti ma un ruolo critico è stato storicamente attribuito alla flogosi neuro-chimica. Le terminazioni nervose sensitive amieliniche della giunzione dermo-epidermica informano il SNC degli stimoli percepiti dalla periferia cutanea e sono dotate di attività efferente con rilascio antidromico di sostanza P, CGRP (calcitonin gene-related peptide), VIP (vasoactive intestinal protein). Sperimentalmente, l'iniezione intradermica di sostanza P determina reazione eritemato-edematosa locale per effetto di variazioni dirette di calibro e permeabilità del microcircolo cutaneo¹⁴⁰ o a seguito dell'attivazione non immunologica di mastociti localizzati in prossimità delle strutture neurosensitive per interazione della Sostanza P con gli specifici recettori superficiali.

L'osservazione che i mastociti isolati da afferenze sensitive conservano reattività alla stimolazione esterna ed ai fattori ambientali sia *in vitro* che *in vivo*¹⁴¹⁻¹⁴⁵ suggerisce l'esistenza di modalità dirette di identificazione e risposta funzionale alle forze fisiche. Proteine/canali di membrana con attività mecano sensitiva sono espresse da cellule eccitabili e non eccitabili¹⁴⁶ e le famiglie di meccanosensori noti partecipano alla fisiologia cellulare modulando i flussi ionici transcellulari di Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺. L'attivazione mastocitaria mediata da tali canali è correlata alle variazioni di [Ca]_i cui consegue degranulazione di H e rilascio di mediatori infiammatori. La famiglia dei recettori TRP è costituita da 3 sottofamiglie di canali cationici (TRPC, TRPM, TRPV) con attività non selettiva, ma elettiva per i flussi ionici di Ca⁺⁺. Il sottogruppo recettoriale TRPV (transient receptor potential vanilloid) include sei proteine polimodali¹⁴⁶, responsive a segnali patologici di tipo termico, meccanico ed osmotico ed in particolari condizioni attivate da stimoli para-fisiologici¹⁴⁷ espresse eterologamente sia da cellule eccitabili (neuroni sensitivi periferici, sistema di conduzione cardiaco) sia da cellule non eccitabili, inclusi i mastociti cutanei^{147,148} (Tabella 8). Il canale TRPV1 è attivato dall'esposizione a temperature patologicamente elevate (>42°C)^{149,150}, bassi valori di PH e ligandi infiammatori; un omologo murino di TRPV1 viene attivato dal *signaling* conseguente alla interazione di fattori di crescita (IGF1) o neuropeptidi con il proprio recettore^{151,152}. L'apertura del canale TRPV2 si realizza in presenza di temperature molto elevate, con

soglia superiore a quella di TRPV1 (circa 52°C)^{151,153}. Trascritti del gene di TRPV2 sono espressi in tessuti periferici, incluse cellule del sistema immunitario, suggerendo il coinvolgimento di tali meccanosensori nella patogenesi della risposta funzionale delle cellule non sensoriali alla stimolazione con temperature patologicamente elevate. I mastociti cutanei esprimono TRPV2^{147,148} ed, in presenza di opportuna stimolazione, l'apertura del canale previa acquisizione della conformazione oligomerica (tetramero), media il flusso intracellulare di Ca⁺⁺ associato alla degranulazione ed al rilascio di mediatori pro-infiammatori. In analogia con quanto descritto per TRPV1^{149,152}, è stata ipotizzata l'esistenza di meccanismi sensibilizzanti i canali TRPV2 periferici, con *signaling* che riducono la soglia di apertura del canale a temperature nel range fisiologico¹⁴⁷. Il canale ionico TRPV3 si attiva in presenza di temperature elevate (31-35°) ed è sensibilizzato da precedenti incrementi della temperatura¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Il canale TRPV4, i cui trascritti sono presenti in modelli mastocitari¹⁴⁷ è attivato da temperature fisiologiche (24-33°C), dalla esposizione a soluzioni iposmolari e dalla stimolazione con forze meccaniche di pressione e sfregamento^{154,158-160}. L'acquisizione della conformazione attiva (canale aperto) a seguito di modifiche strutturali realizzantisi all'interfaccia proteina/lipidi (deformazione del bilayer fosfolipidico)¹⁴⁶ e l'espressione da parte dei mastociti cutanei^{147,148} collega patogeneticamente tali canali proteici membranari con funzione di meccanosensori alle orticarie di tipo fisico.

SOTTOTIPI DI ORTICARIA FISICA

Dermografismo semplice e sintomatico

Risposta dermografica allo sfregamento cutaneo si riscontra nel 1,5-5% della popolazione generale¹¹⁴, con prevalenze più elevate (24%) in età pediatrica¹⁶¹ ed una significativa predominanza femminile. Tale reazione eritemato-edematosa localizzata si differenzia dal dermografismo sintomatico, inducibile, per definizione, dall'applicazione di forze di intensità inferiori a quelle necessarie ad evocare il semplice dermografismo¹⁶² e caratterizzato dal sintomo prurito. Biopsie cutanee lesionali in pazienti con dermografismo evidenziano reperti infiammatori aspecifici, infiltrazione superficiale perivascolare di leucociti, con prevalenza di neutrofilo ed esigua quota di eosinofili, scarsa deposizione extracellulare di MBP (major basic protein) ed elastasi¹⁶³, intensa espressione endoteliale di P-selectina sia a livello della cute lesionale che nelle biopsie di cute sana⁶⁸. L'attività di controllo esercitata dagli antistaminici anti-H₁ sul prurito piuttosto che sull'eritema¹⁶⁴, suggerisce che il dermografismo semplice rappresenti eminentemente una risposta diretta del microcircolo cutaneo (aumento della permeabilità capillare, vasodilatazione) agli stimoli esterni, mediata dal rilascio di neuropeptidi (sostanza P, VIP, etc..) dalle terminazioni sensitive periferiche, mentre nella patogenesi del dermografismo sintomatico svolga un ruolo critico l'attivazione mastocitaria ed il rilascio di istamina.

I meccanismi patogenetici del dermografismo coinvolgono l'attivazione locale del complemento o della cascata della coagulazione in conseguenza del microtraumatismo cutaneo, la stimolazione dei mastociti su base neurogena e l'apertura di canali ionici/meccanosensori membranari¹⁶⁵ in grado di trasdurre il *signaling* innescato dalla deformazione tissutale e dalle modifiche strutturali realizzantesi all'interfaccia proteina/lipidi (deformazione della membrana cellulare) nei fenomeni della degranulazione e rilascio di medatori pro-infiammatori^{146,147}.

La risposta dermografica associata a prurito è il sottotipo più frequente di orticaria fisica, interessa prevalentemente giovani adulti e, nei casi non trattati o poco responsivi alla terapia farmacologica standard ha durata media 6,5 anni²⁴, influenzando negativamente la qualità di vita dei pazienti¹¹⁵. Pur mancando dati epidemiologici certi relativi alla diffusione nella popolazione generale, la prevalenza in età pediatrica è stimata 10%¹⁶¹ e in

pazienti con orticaria cronica idiopatica 22%¹⁶⁶, senza significative variazioni negli atopici¹¹⁵. Il dermografismo è stato associato a malattie infettive, acariasi, diabete mellito, ipo- ed ipertiroidismo, assunzione di farmaci (penicillina, atorvastatina, famotidina) ed un nesso temporale è stato descritto tra la comparsa di dermografismo ed episodi di reazioni avverse ai farmaci o eventi psichici stressanti.

Ai fini diagnostici la dimostrazione della risposta dermografica mediante sfregamento della cute con un oggetto smussato va associato all'utilizzo del dermografometro¹⁶⁷, uno strumento calibrato in grado di applicare ad una limitata superficie cutanea valori predefiniti di forza meccanica di sfregamento.

Orticaria da pressione ritardata

Nei pazienti con orticaria da pressione ritardata (Delayed Pressure Urticaria, DPU) l'applicazione di una pressione su una limitata area cutanea determina la comparsa di lesioni eritemato-edematose dure, pruriginose o dolenti¹⁶⁷. La concomitante tumefazione del sottocute rende tale sottotipo di orticaria fisica indistinguibile dall'angioedema nelle forme con coinvolgimento del palmo delle mani o della pianta dei piedi¹⁶⁸. Il quadro istopatologico dell'orticaria da pressione ritardata, caratterizzato da un infiltrato infiammatorio ricco di neutrofili ed eosinofili attivati, con estesa deposizione di major basic protein (MBP), quantità variabile di elastasi¹⁶³ e Cys-Leucotrieni coinvolti nel mantenimento delle manifestazioni cliniche^{69,108,169} ha le caratteristiche della *late phase* delle reazioni IgE-mediate.

Le manifestazioni cliniche si sviluppano lentamente, compaiono tipicamente dopo 3-12 ore dall'applicazione dello stimolo pressorio, perdurano 8-48 ore e nella fase attiva si associano a sintomatologia sistemica con febbre e malessere generale, talora ostruzione del flusso urinario¹⁷⁰. L'orticaria da pressione ritardata rappresenta il 2% delle forme croniche di orticaria e si associa frequentemente alle manifestazioni spontanee, aggravando il quadro clinico nelle sedi di pressione¹⁶⁸. Tale sottotipo di orticaria prevale nel sesso maschile (M/F=2/1), ha esordio in età giovane adulta (30 anni), durata media delle manifestazioni 6-9 anni²⁴ e influenza in maniera negativa la qualità di vita dei pazienti, limitando lo svolgimento di comuni attività quotidiane come passeggiare o mantenere la stazione eretta per periodi prolungati⁸. Il test diagnostico tradizionale (Sand bag shoulder), basato sulla sospensione alla spalla di un peso di 7 Kg su una superficie di 3 cm, presenta scarsa riproducibilità dei risultati e difficoltà nella definizione della soglia di risposta individuale. In

letteratura sono descritte metodologie alternative di provocazione mediante applicazione ortogonale di cilindri metallici di peso e diametro variabili su dorso, cosce o avambraccia, e l'utilizzo del dermografometro²². In base alle dimensioni ed ai tempi di esecuzione del test, i valori di pressione applicati alla superficie corporea presentano ampia variabilità: cilindri con diametro 1,5 cm e peso 2,29 Kg e 4,79 kg, posti perpendicolarmente sul dorso per 15 minuti, determinano una pressione rispettivamente di 127 kPa e 227 kPa¹⁷¹; cilindri metallici con peso 2,5 e 3,5 kg applicati per 20 min sulla superficie anteriore della coscia determinano pressioni pari a 139 kPa e 194k Pa¹⁶⁶.

Una metodica alternativa consiste nell'applicazione perpendicolare su diversi punti del dorso di un dermografometro calibrato a 100 g/mm² per 5, 15, 33, 70 e 100 secondi. La comparsa dopo 6 ore di una lesione papulare nella sede di applicazione del dermografometro per 70 sec (corrispondente all'applicazione di 981 kPa) viene considerata diagnostica per orticaria da pressione ritardata con sensibilità e specificità rispettivamente 83% e 73% rispetto ai risultati ottenuti con altri tempi di applicazione¹⁶⁶.

Orticaria da contatto freddo/ caldo

L'orticaria da contatto freddo consegue all'esposizione corporea a basse temperature, o più precisamente ad una improvvisa riduzione della temperatura in corrispondenza di una limitata area cutanea²⁴. Rappresenta il 5-30% delle orticarie di tipo fisico¹⁶⁸ e si manifesta prevalentemente in donne giovani, in aree geografiche dal clima freddo, con durata media dell'orticaria 4.2 anni²⁴. Nove differenti tipi di orticaria da contatto freddo vengono classificati in base alla relazione temporale tra stimolo e lesioni cutanee (reazioni immediate o ritardate), all'estensione delle manifestazioni (forme localizzate o forme estese) e all'insorgenza di reazioni sistemiche o lesioni in aree corporee non esposte allo stimolo termico²⁴. Le forme idiopatiche vanno distinte dalle manifestazioni cutanee scatenate dal freddo ad eziologia paraneoplastica, immuno-ematologica (crioglobulinemia, malattie da agglutinine fredde, criofibrinogenemia, emoglobinuria parossistica a frigore, emolisi a freddo), infettiva virale e/o batterica. Uno studio ha dimostrato la risoluzione delle manifestazioni cliniche dopo terapia antibiotica nel 20-50% dei pazienti²⁴. L'assenza di manifestazioni sistemiche e la risposta ai test di provocazione differenziano le forme idiopatiche e secondarie di orticaria da contatto freddo dalle cosiddette criopirinopatie: orticaria da freddo familiare (Familial cold-autoinflammatory syndrome, FCAS), sindrome di Muckle-Wells e sindrome infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID),

conseguenti a mutazioni del gene CSA1 (cold-induced autoinflammatory syndrome 1 gene), codificante per un complesso proteico coinvolto nelle risposte infiammatorie del sistema immunitario innato, detta criopirina. Nella FCAS lesioni papulari dopo esposizione a basse temperature, non pruriginose ma associate a dolore urente concomitano a manifestazioni sistemiche (febbre, cefalea, artralgie, mialgie) sono espressione di danno vasculitico, e non sono elicetabili con test di provocazione. Risposta negativa all'ice-cube test si osserva anche nella sindrome di Muckle-Wells, ad esordio perinatale caratterizzata da orticaria-vasculite spontanea o dopo esposizione a basse temperature, amiloidosi renale, danni neurologici, sordità, febbre, artrite.

La diagnosi di orticaria da contatto freddo si basa sulla risposta ai test di provocazione: "ice cube test" e impacchi freddi, bagni in acqua fredda gravati dal rischio di insorgenza di reazioni sistemiche. Attualmente utilizzato solo con finalità di ricerca scientifica, il TempTest consente di effettuare test di provocazione standardizzati e riproducibili, identificando la soglia di temperatura ed i tempi di applicazione necessari per l'insorgenza delle manifestazioni cliniche^{172, 173}. La disponibilità di modelli in grado di testare contemporaneamente 12 differenti temperature tra 4° e 40°C (TempTest3.0, emosystem GmbH, Berlin) rende auspicabile l'estensione e la validazione dell'uso di tale strumento anche per finalità diagnostiche cliniche.

Orticaria da contatto caldo si manifesta con insorgenza di lesioni eritemato-edematose pruriginose e/o urenti dopo breve esposizione diretta di una limitata superficie corporea ad oggetti o aria calda¹⁷⁴. Temperatura efficace e intervallo temporale di esposizione alla fonte di calore presentano ampie variazioni interindividuali e nello stesso paziente in relazione alla terapia effettuata ed alla fase di attività dell'orticaria. L'orticaria da contatto caldo va differenziata, preliminarmente, dall'orticaria colinergica conseguente ad un incremento (>0,7° C) della temperatura corporea e caratterizzata dall'insorgenza di micropapule lenticolari o a testa di spillo pruriginose e molto effimere, localizzate prevalentemente al tronco, con coinvolgimento di arti superiori e volto ma risparmio di pieghe e acrosedi e talora accompagnate da disturbi generali (cefalea, vomito, asma, coliche addominali) e sincopali.

I test di provocazione tradizionali includono l'utilizzo di cilindri di vetro o metallo riscaldati con acqua calda (T circa 45°) ed applicati all'avambraccio per 5 minuti e l'esecuzione di bagni in acqua calda. In analogia all'orticaria da contatto freddo, l'estensione nella pratica clinica del TempTest può fornire uno strumento per standardizzare la procedura diagnostica,

determinare i tempi di stimolazione e la soglia di temperatura in grado di evocare la risposta orticariosa.

Orticaria/angioedema vibratorio

Questa rara forma di orticaria fisica è caratterizzata dalla comparsa di edema e prurito dopo pochi minuti di esposizione diretta di una limitata superficie corporea ad un oggetto vibrante^{175,176}. L'orticaria/angioedema vibratorio può insorgere per esposizione professionale a forze meccaniche (utilizzo di martelli pneumatici) ma sono descritti casi sporadici dovuti a trasmissione di vibrazioni¹⁷⁷. Le manifestazioni cutanee vengono elicitate, a scopo diagnostico, ponendo a stretto contatto l'avambraccio del paziente con il piatto di un vortex mixer da laboratorio per 10 minuti, a velocità 780 rpm¹⁷⁸, 1380 rpm¹⁷⁹ o 1000 rpm²². L'insorgenza di edema circonferenziale dell'avambraccio entro 10 minuti dal termine del test è considerato diagnostico e viene dimostrato dalla variazione della circonferenza del braccio misurata in tre punti (polso, metà avambraccio, gomito) rispetto ai valori determinati prima del test.

MATERIALI E METODI DELLO STUDIO

Lo studio ha incluso pazienti adulti con orticaria cronica in corso di valutazione bioumorale e strumentale, afferiti ad un ambulatorio dedicato alla diagnostica dell'orticaria fisica nel triennio di attività Giugno 2006-Luglio 2009. Sono stati considerati eleggibili i pazienti con dato anamnestico di nesso temporale e causale tra manifestazioni cliniche ed esposizione a stimoli di tipo fisico; sono stati esclusi i pazienti con manifestazioni cliniche in atto ovvero con orticaria spontanea non controllata dopo sospensione di farmaci anti-H₁ da almeno tre giorni e corticosteroidi da almeno sette giorni. Nel periodo di attività 2006-2009 sono stati sottoposti ai test per orticaria fisica 258 pazienti, prevalentemente di sesso femminile (F 186, M 72) di età compresa tra 18 e 78 anni. Preliminare all'esecuzione dei test di provocazione la compilazione di un questionario ha consentito di selezionare i pazienti in base a caratteristiche cliniche dell'orticaria (durata, stagionalità, tipologia e localizzazione dei pomfi), eventuale rapporto temporale con agenti causali e fattori scatenanti (autoanticorpi e malattie autoimmuni d'organo o sistemiche, stimoli fisici, infezioni, assunzione di farmaci, stress emotivi), presenza di angioedema, risposta alle terapie sintomatiche (antistaminici, stabilizzatori della membrana) ed eziopatogenetiche (corticosteroidi e/o immunosoppressori) attualmente incluse nei protocolli terapeutici utilizzati. I test diagnostici per i sottotipi di orticaria fisica, ad eccezione dei test per orticaria solare, sono stati effettuati utilizzando un protocollo che ha standardizzato metodologia di esecuzione, tempi di osservazione e criteri di interpretazione dei risultati tra gli operatori (Tabella 9). Il test al cicloergometro per il primo step della diagnosi di orticaria colinergica è stato effettuato solo in pazienti selezionati eleggibili, ovvero non cardiopatici, non ipertesi, non obesi. I test sono stati effettuati in regime ambulatoriale in ambiente ospedaliero, considerato il potenziale rischio di reazioni sistemiche connesso ad alcune procedure descritte in letteratura, stabilendo un controllo clinico dopo 24 ore per verificare la comparsa di reazioni ritardate locali o sistemiche.

La diagnosi di dermografismo sintomatico è stata effettuata mediante utilizzo di un dermografometro calibrato (HTZ Limited, Vulcan Way, New Addington, Croydon, Surrey, UK) in presenza di reazione eritemato-edematosa pruriginosa nella sede di applicazione di una pressione inferiore o uguale a 36g/mm² (353 kPa)¹⁶⁴. Tale strumento è stato progettato per scegliere l'intensità della forza meccanica di sfregamento/unità superficie cutanea da 20 a 160 g/mm² attraverso una scala modulabile da 0 a 15 unità arbitrarie e consente di misurare la soglia di risposta allo stimolo dermografico e monitorarne le variazioni.

RISULTATI

Lo studio ha inteso definire la prevalenza dell'orticaria fisica e la distribuzione dei relativi sottotipi in una coorte di pazienti con orticaria cronica. I dati in nostro possesso hanno evidenziato positività all'applicazione di almeno uno stimolo fisico in 125/258 pazienti (48,5%) e pluripositività in 17/258 (6,5%). L'utilizzo sistematico del Dermographic Tester (HTZ Limited, Vulcan Way, New Addington, Croydon, Surrey, UK) ha consentito di differenziare il dermatografismo sintomatico dal dermatografismo semplice (rilevatezza cutanea >2 mm non pruriginosa nelle aree sottoposte a confricazione). Nella nostra valutazione si sono realizzati i criteri diagnostici del dermatografismo sintomatico (comparsa di reazione eritemato-edematosa localizzata associata a sensazione di prurito nella sede di applicazione di uno stimolo meccanico di sfregamento di intensità pari o inferiore a $36\text{g}/\text{mm}^2 = 353\text{ kPa}$) in 35/258 pazienti (13,56%). La forma di orticaria fisica più frequente è risultata il dermatografismo, positivo in 104/258 pazienti (40% del totale) o più precisamente dermatografismo semplice in 69/258 pazienti (26,74%) e dermatografismo sintomatico in 35/258 (13,56%) seguito dall'orticaria da contatto freddo il cui test è risultato positivo in 22/258 pazienti (8,52%), quindi dall'orticaria da pressione ritardata positiva in 11/258 pazienti (4,26%), dall'orticaria da contatto con stimolo caldo positiva in 5/258 pazienti (1,93%), ed infine dall'orticaria da stimolo vibratorio positiva in 1/258 pazienti (0,38%). In 133 pazienti (51,55%) tutti i test effettuati hanno dato risposta negativa. Il test al cicloergometro per il primo step diagnostico dell'orticaria colinergica è risultato positivo in 39/234 pazienti eleggibili al test (16,66%)(Figura 2 e 3). Includendo il solo dermatografismo sintomatico tra i sottotipi di orticaria fisica, la prevalenza dell'orticaria fisica nella coorte di pazienti con orticaria cronica studiata è 28,6% (74/258). La prevalenza dell'orticaria fisica e dei suoi sottotipi registrati nello studio è stata confrontata con le frequenze di malattia indicate in letteratura nell'ultimo decennio (Tabella 10)

L'accuratezza diagnostica dei test di provocazione inclusi nel protocollo diagnostico dell'orticaria fisica è stata valutata misurandone selettività (sensibilità, specificità), valore predittivo positivo e valore predittivo negativo. Confrontando le risposte ai test con il dato anamnestico di nesso temporo-causale tra orticaria e stimolo fisico per ciascun sottotipo di orticaria fisica sono state differenziate prevalenza apparente e prevalenza reale nella popolazione studiata (Tabella 11).

Lo studio ha valutato l'associazione tra orticaria fisica ed angioedema studiando la distribuzione delle risposte ai test nei pazienti con tale dato anamnestico. Novantacinque pazienti su 258 (36.8%) hanno riferito in associazione all'orticaria almeno un episodio con lesioni riferibili ad angioedema (edema labiale e/o palpebrale) e 9 pazienti hanno riferito esclusivamente episodi di angioedema (3.5% del totale), complessivamente 104/258 pazienti (40%) presentava anamnesi positiva per angioedema. La frequenza delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nel subset di pazienti con tale dato anamnestico è risultata la seguente: 25/104 pazienti (24,03%) hanno presentato dermografismo semplice e 11/104 (10,57%) dermografismo sintomatico; 11/104 pazienti (10,57%) positività al test con il contatto freddo; in 6/104 (5,76%) è risultato positivo il test per DPU ed in 3/104 pazienti (2,88%) il test con stimolo da contatto caldo; in un paziente (0,96%) è risultato positivo il test con vortex per l'orticaria/angioedema vibratoria. Nel 57,69% (60/104) dei pazienti con anamnesi di angioedema vi è stata risposta negativa a tutti i test effettuati, mentre all'esecuzione del test al cicloergometro si è osservata l'insorgenza di una tipica reazione orticariosa in 17/104 (16,34%)(Tabella 12). L'esecuzione dei test per orticaria fisica non ha determinato in nessun paziente la comparsa di angioedema. I risultati relativi ai test nel subset di pazienti con angioedema sono stati confrontati con quelli dei pazienti con orticaria cronica della coorte (Figura 4).

L'anamnesi e le indagini di laboratorio effettuate nei pazienti con orticaria cronica della coorte hanno evidenziato la presenza di distiroidismo nel 16,66% dei pazienti (43/258) e la distribuzione delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti distiroidici è risultata la seguente: 12/43 pazienti presentano dermografismo semplice (27,90%) e 5/43 (11,62%) dermografismo sintomatico; in 4/43 pazienti (9,30%) è risultato positivo il test per DPU; in 3/43 pazienti (6,97%) il test con stimolo freddo ed in 1 paziente/43 (2,32%) è risultato positivo il test con stimolo caldo. Il test al cicloergometro ha dato luogo a manifestazioni tipiche in 6/43 pazienti (13,95%) e in 22/43 pazienti (51,16%) si è registrata risposta negativa a tutti i test effettuati. La distribuzione delle risposte ai test diagnostici per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti con distiroidismo è stata confrontata con quella riscontrata nella coorte (Tabella 13) (Figura 5).

Inoltre, nel contesto della problematica relazione tra orticaria cronica e tireopatia è stata studiata la frequenza dell'orticaria fisica nei sottogruppi anatomico-funzionali di tireopatia della coorte. E' stata valutata preliminarmente la distribuzione delle risposte ai test nelle tireopatie con autoanticorpi anti-TPO ed anti-TG e nelle patologie tiroidee prive di tali

autoanticorpi, distinguendo i 43 pazienti con distiroidismo in due gruppi: 16 pazienti con autoanticorpi anti-TPO e/o anti -TG (**Gruppo A**) e 27 pazienti senza autoanticorpi documentabili (**Gruppo B**). I test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei due raggruppamenti hanno dato i seguenti risultati: nel **Gruppo A** 5 pazienti con dermatografismo semplice, un paziente con risposta positiva al test per DPU ed uno con orticaria da contatto freddo, nessun paziente positivo per dermatografismo sintomatico e orticaria da contatto caldo, 9 pazienti con risposta negativa a tutti i test effettuati, 2 pazienti con risposta orticarioide al cicloergometro; nel **Gruppo B** 7 pazienti con dermatografismo semplice, 5 con dermatografismo sintomatico, 3 con DPU, 2 pazienti con orticaria da freddo, 1 paziente con positività al test con contatto caldo, 13 pazienti con risposta negativa a tutti i test effettuati e 4 pazienti con risposta orticariosa tipica al cicloergometro (Figura 6). La distribuzione delle risposte ai test nei gruppi A e B di distiroidismo è stata confrontata con quella registrata nei pazienti della coorte (Tabella 14)(Figura 7)

I pazienti con distiroidismo sono stati, quindi, differenziati in sottogruppi anatomico-funzionali: tireopatia autoimmune in 16 pazienti, gozzo diffuso semplice in 14 pazienti, gozzo uni/multi nodulare in 10 pazienti, un paziente con malattia di Basedow-Greaves e due pazienti con iperfunzione ghiandolare non autoimmune. (Figura 8). La frequenza della patologie tiroidee riscontrate nella coorte di pazienti con orticaria cronica è stata confrontata con quella della popolazione generale partenopea (Figura 9). 21/43 pazienti distiroidei (48,83%) e precisamente 9 pazienti del gruppo A e 12 del gruppo B (9 con gozzo semplice, uno con gozzo nodulare, uno con ipertiroidismo ed il paziente con Malattia di Basedow) riferivano anamnesi positiva per angioedema (Figura 10 e 11), con la seguente distribuzione di risposte ai test: 4/21 pazienti (19,04%) con dermatografismo semplice, un paziente (4,76%) con dermatografismo sintomatico ed uno con orticaria da pressione ritardata, 2/21 pazienti (9,52%) con orticaria da contatto freddo, 14/21 pazienti (66,66%) con risposte negative a tutti i test effettuati.

L'esecuzione dei test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei sottogruppi anatomico-funzionali di tireopatia ha dato i seguenti risultati: dermatografismo semplice in 5 pazienti con tiroidite autoimmune, 2 pazienti con gozzo diffuso semplice, in 3 pazienti con gozzo nodulare e nei 2 pazienti con iperfunzione ghiandolare; dermatografismo sintomatico in 4 pazienti con gozzo semplice ed un paziente con gozzo nodulare; DPU in un paziente con tiroidite autoimmune, 3 pazienti con ipotiroidismo da gozzo nodulare ed in un paziente con ipertiroidismo; orticaria da contatto freddo in un paziente con tiroidite autoimmune, un

paziente con gozzo semplice ed un paziente con iperfunzione tiroidea; orticaria da contatto caldo in un paziente con gozzo semplice. Tutti i test effettuati sono risultati negativi in 9 pazienti con tiroidite autoimmune, 8 pazienti con gozzo semplice, 4 con gozzo nodulare e nel paziente con Malattia di Basedow. Il test al cicloergometro per l'orticaria colinergica è risultato positivo in 2 pazienti con gozzo semplice, un paziente con gozzo nodulare ed un paziente con iperfunzione ghiandolare (Figura 12)

Durante il periodo di osservazione, i pazienti distiroidei inclusi nella coorte hanno effettuato trattamento farmacologico finalizzato al ripristino dell'eutiroidismo con L-Tiroxina a dosaggi sostitutivi o soppressivi, I¹³¹ e Tapazole in relazione ai livelli di TSH. La rivalutazione dopo 36 mesi dell'attività dell'orticaria nei pazienti distiroidei ha evidenziato **remissione clinica** in 31/43 pazienti (72,09%), 11 pazienti con tiroidite autoimmune (Gruppo A) e complessivamente 20 del Gruppo B: 7 pazienti con gozzo nodulare, 10 con gozzo semplice, entrambi i pazienti con iperfunzione ghiandolare e il paziente con Malattia di Basedow; **persistenza dell'orticaria** in 12/43 pazienti (27,9%), 5 appartenenti al Gruppo A e 7 del Gruppo B: 3 con gozzo nodulare e 4 con gozzo semplice (Tabella 15)(Figura 13 e 14). I pazienti in **remissione clinica** dall'orticaria presentano normalizzazione dei valori di TSH: 21 effettuano ancora terapia farmacologica (8/11 pazienti con tiroidite, 9/10 pazienti con gozzo semplice, 3/7 pazienti con gozzo nodulare, uno dei due pazienti con ipertiroidismo) e 10 hanno sospeso il trattamento farmacologico da 3-12 mesi senza recidiva delle manifestazioni orticariose (3/11 pazienti con tiroidite, 1/10 pazienti con gozzo semplice, 4/7 pazienti con gozzo nodulare, il paziente con malattia di Basedow e uno dei due pazienti con ipertiroidismo). Tra i pazienti con **persistenza dell'orticaria** sono ancora in trattamento farmacologico per il controllo della funzione tiroidea 2/5 pazienti del gruppo A, 3/4 pazienti con gozzo semplice e 1 paziente con gozzo nodulare, mentre hanno sospeso la terapia 3/5 pazienti del gruppo A, un paziente con gozzo semplice e 2 pazienti con gozzo nodulare. Independentemente dal controllo della funzione ghiandolare e dall'attività dell'orticaria i pazienti del gruppo A presentano persistenza degli anticorpi anti-TPO e anti-TG.

Infine, per valutare il ruolo prognostico dei sottotipi di orticaria fisica è stata valutata la distribuzione delle risposte ai test nei pazienti in remissione e nei pazienti con persistenza delle manifestazioni cliniche, con le seguenti frequenze di risposta: nei 31 **pazienti in remissione**, 6 pz presentavano dermografismo semplice, 2 pazienti erano positivi per il dermografismo sintomatico, 2 pazienti per l'orticaria da pressione ritardata, 2 pazienti erano positivi al test per orticaria da contatto freddo, un paziente al test con orticaria da contatto

caldo, in 19 pazienti i test effettuati hanno dato esito negativo; nei 12 pazienti con **persistenza dell'orticaria**, 6 pazienti presentavano dermografismo semplice, 3 pazienti erano positivi per il dermografismo sintomatico, 2 pazienti al test per orticaria da pressione ritardata, 1 paziente al test con contatto freddo e 3 pazienti erano negativi a tutti i test effettuati (Figura 15).

DISCUSSIONE

Lo studio ha inteso definire la prevalenza dell'orticaria fisica e la frequenza dei relativi sottotipi in una coorte di pazienti con orticaria cronica. In mancanza di un protocollo diagnostico standard validato dalla comunità scientifica internazionale, i test di provocazione adottati nello studio hanno utilizzato metodologie semplici, poco invasive, di basso costo, facilmente ripetibili. Nel complesso tali test, sebbene poco sensibili, si sono dimostrati piuttosto specifici (Sp 95,52%- 99,47%) con basso rischio di false positività, caratterizzati da valori predittivi discreti (ad eccezione del test con peso per DPU) della presenza/assenza dei sottotipi di orticaria fisica in relazione all'esito positivo/ negativo del test.

Le differenze tra prevalenza reale e prevalenza apparente misurate per ciascun sottotipo di orticaria fisica nello studio è indicativa dell'esistenza di una quota di pazienti con manifestazioni orticariose in risposta a stimoli fisici con soglia di elicitazione differente da quella testata, e variabile in relazione allo stato di attività dell'orticaria, alle pregresse terapie effettuate ed alla concomitanza di altre affezioni. Tali differenze tra prevalenza apparente e reale dei sottotipi di orticaria fisica dipendono, inoltre, dalle caratteristiche della popolazione d'origine, dalla accuratezza nella raccolta dei dati anamnestici e dalla selettività dei test diagnostici.

Relativamente alla caratterizzazione clinica dell'orticaria di tipo fisico, i dati dello studio, registrando la presenza anamnestica di angioedema solo nel 30,76% dei pazienti con risposte positive ai test, ne confermano la minore frequenza rispetto all'orticaria cronica idiopatica già descritta in letteratura. Inoltre, l'analisi delle risposte positive ai test nel subset di pazienti con angioedema mostra che la più frequente risposta alla stimolazione esterna è rappresentata dal dermografismo semplice, ma tra i sottotipi di orticaria fisica dermografismo sintomatico e orticaria da contatto freddo hanno la stessa frequenza (10,57%). Confrontando la distribuzione delle risposte ai test nei pazienti con angioedema e nei pazienti della coorte si osserva nei primi predominanza di risposte negative ai test (57,69% vs 51,55%, $\Delta=6,14$) e maggiore frequenza di risposte positive al test di stimolo per orticaria da contatto freddo (10,57% vs 8,52%, $\Delta=2,05$), DPU (5,76% vs 4,26%, $\Delta=1,5$) e orticaria da contatto caldo (2,88% vs 1,93%, $\Delta=0,95$); minore frequenza di risposta positiva,

invece, si è osservata per il dermografismo sintomatico (10,57% vs 13,56%, $\Delta=-2,99$) (Tabella 12) (Figura 4).

Lo studio ha valutato la frequenza e la distribuzione dei sottotipi di orticaria fisica nei pazienti con tireopatia e nei sottogruppi anatomico-funzionali di distiroidismo, nel contesto della problematica relazione esistente tra orticaria cronica e patologie della tiroide. La prevalenza di patologie della tiroide nella coorte di pazienti con orticaria cronica per i sottogruppi di distiroidismo considerati è risultata maggiore che nella popolazione generale (Grafico 9) ma la tireopatia con autoanticorpi anti-TPO ed anti-TG (16/258=6,20%) è risultata meno frequente di quanto descritto in letteratura in pazienti con orticaria cronica idiopatica.

I dati desumibili dallo studio necessitano di conferme in un maggiore numero di pazienti, ma allo stato consentono alcune osservazioni. Nei pazienti distiroidei, rispetto alla coorte, si è osservata maggiore frequenza di orticaria da pressione ritardata (9,30% vs 4,26% $\Delta=5,04$) e minore frequenza di dermografismo sintomatico (11,62% vs 13,56%, $\Delta=-1,94$) e orticaria da contatto freddo (6,97% vs 8,52%, $\Delta=-1,55$), mentre non sono emerse significative differenze nella frequenza di risposta negativa ai test (51,16% vs 51,55%, $\Delta=-0,39$) e nella frequenza dell'orticaria da contatto caldo (2,32% vs 1,93% $\Delta=0,39$) (Figura 5)

Nella valutazione della correlazione clinico-eziologica tra orticaria fisica e tireopatia la distribuzione delle risposte ai test nei Gruppi A e B di distiroidismo, discriminati dagli autoanticorpi anti-TPO ed anti-TG, ha mostrato predominanza di risposte positive nei pazienti del gruppo B con differenze nella frequenza di orticaria da contatto freddo (7,40% vs 6,25%, $\Delta=1,15$), orticaria da contatto caldo (3,70% vs 0), orticaria da pressione ritardata (11,11% vs 6,25%, $\Delta=4,86$) e dermografismo sintomatico (negativo in tutti i pazienti del gruppo A) (Figura 6 e 7). In entrambi i gruppi il dermografismo semplice rappresenta la più frequente risposta alla stimolazione con forze fisiche (31,25%vs 25,92%), con prevalenza complessiva maggiore che nei pazienti della coorte (27,90% vs 26,74%), ma la risposta cutanea alla stimolazione esterna in assenza di prurito va interpretata alla luce della patogenesi prevalentemente reattiva vascolare di tale risposta, e nei pazienti distiroidei, va in parte riferito al coinvolgimento degli ormoni tiroidei nella regolazione delle funzioni cardiovascolari. I dati osservazionali dello studio suggeriscono preliminarmente l'esistenza di correlazioni cliniche tra gozzo semplice e dermografismo sintomatico e tra gozzo nodulare ed

orticaria da pressione ritardata poiché in tali forme di tireopatia segregano rispettivamente l'80% ed il 75% delle risposte positive ai test specifici (Figura 12).

La rivalutazione dell'attività dell'orticaria ha evidenziato che il 72,09% dei pazienti con tireopatia è in remissione clinica, ma la frequenza di guarigione nei sottogruppi anatomico-funzionali di patologia tiroidea appare differente (71,42% nei pazienti con gozzo semplice, 70% nei pazienti con gozzo nodulare e 68,75% nei pazienti con tiroidite autoimmune, 100% nei pazienti con malattia di Basedow e ipertiroidismo)(Figura 13 e 14). Tutti i pazienti distiroidei hanno effettuato terapia con L-Tiroxina a dosaggio sostitutivo o soppressivo, I¹³¹ o Tapazole per almeno un anno. I pazienti in remissione clinica hanno ripristinato lo stato di eutiroidismo e 10/31 pazienti hanno sospeso la terapia da 3-12 mesi senza recidiva di orticaria. L'attività dell'orticaria nei pazienti con tireopatia autoimmune pare indipendente dagli autoanticorpi anti-TPO ed anti-TG, documentabili sia nei pazienti in remissione che nei pazienti con persistenza dell'orticaria. In sintesi, tali dati suggeriscono che la terapia ormonale ed il ripristino dell'eutiroidismo influenzano positivamente la remissione clinica dell'orticaria, ma il contributo della normalizzazione dei valori di TSH alla guarigione sembra essere inferiore nei pazienti con tireopatia autoimmune.

Rimane da verificare se la maggiore persistenza di orticaria nei pazienti con tireopatia autoimmune (31,25%) rispetto ai pazienti con gozzo nodulare (30%) e gozzo semplice (28,57%) sia da ascrivere alla quota di pazienti con orticaria cronica autoimmune, frequentemente associata alla presenza di tiroidite autoimmune e/o autoanticorpi tiroidei.

Relativamente al valore prognostico dei sottotipi di orticaria fisica rispetto alla cronicizzazione dell'orticaria, confrontando la frequenza delle risposte ai test in pazienti in remissione clinica ed in pazienti con persistenza di manifestazioni cliniche è emersa remissione entro 36 mesi nell'86,36% dei pazienti con risposta negativa a tutti i test per orticaria fisica effettuati; nel 66,6% dei pazienti con orticaria da contratto freddo, nel 50% dei pazienti con dermatografismo semplice e orticaria da pressione ritardata, in tutti i pazienti con orticaria da contatto caldo, ma soltanto nel 40% dei pazienti con dermatografismo sintomatico che risulta essere il sottotipo di orticaria fisica più frequentemente associato (60% dei pazienti) a manifestazioni cliniche con durata superiore a tre anni (Figura 15).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le orticarie di tipo fisico sono forme croniche di orticaria conseguenti dell'attivazione non immunologica di mastociti cutanei, elicetabili con l'applicazione di un predefinito stimolo fisico²². Osservazioni sperimentali hanno evidenziato la maggiore sensibilità alla stimolazione non immunologica dei mastociti cutanei rispetto agli altri fenotipi morfo-funzionali³⁴, e nei pazienti con orticaria attiva è stata dimostrata aumentata *releasability* di H dopo stimoli non immunologici (codeina solfato e composto 48/80), solo parzialmente persistente in fase di remissione clinica^{43,44}. I meccanismi fisiopatologici della risposta mastocitaria agli stimoli fisici sono in gran parte ignoti ed un ruolo critico è stato storicamente attribuito alla flogosi neuro-chimica. L'osservazione che i mastociti isolati da afferenze sensitive conservano reattività alla stimolazione esterna ed ai fattori ambientali sia *in vitro* che *in vivo*¹⁴¹⁻¹⁴⁵ suggerisce l'esistenza di modalità dirette di identificazione e di risposta funzionale alle forze fisiche. L'espressione di meccanosensori/canali ionici TRPV da parte dei mastociti cutanei¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, l'acquisizione della conformazione attiva (canale aperto) a seguito di modifiche strutturali realizzanti all'interfaccia proteina/lipidi (deformazione del bilayer fosfolipidico) e la capacità di tali proteine di attivare i mastociti, con degranolazione e rilascio di mediatori proinfiammatori attraverso la variazione del $[Ca^{++}]_i$ ^{146,147} definiscono un modello patogenetico unitario delle forme fisiche di orticaria, basato sull'alterata *releasability* dei mastociti cutanei a stimoli non immunologici subliminari (forze fisiche) e sull'attivazione cellulare diretta in presenza di *signaling* (ligandi infiammatori, fattori di crescita IGF1 o neuropeptidi)^{149,151,152} in grado di modificare la soglia di apertura dei meccanosensori/canali ionici esposti in membrana.

Lo studio ha contribuito alla definizione dei dati epidemiologici (prevalenza globale e frequenza dei sottotipi di orticaria fisica) e clinici (durata dei sottotipi, correlazione con i quadri d'impegno mucosale e dermico profondo, associazione con altre condizioni patologiche) delle forme fisiche di orticaria valutando la risposta ai test di provocazione in 258 pazienti con orticaria cronica. Ai fini della validazione del protocollo diagnostico sono state misurate selettività e riproducibilità delle procedure ed analizzati criticamente i limiti metodologici ed i fattori in grado di influenzarne l'accuratezza diagnostica. Nel complesso, i test di provocazione per le forme fisiche di orticaria del protocollo hanno utilizzato procedure semplici, poco invasive, di basso costo, facilmente ripetibili, rivelandosi poco sensibili, ma

specifici e con valori di predittività dei sottotipi di orticaria fisica discreti, ad eccezione del test con peso per l'orticaria da pressione ritardata. Le differenze nelle stime di prevalenza reale e prevalenza apparente misurate di ciascun sottotipo di orticaria fisica sono suggestive dell'esistenza di una quota di pazienti responsiva a stimoli fisici con soglia di elicitazione della risposta differente da quella testata, variabile in relazione allo stato di attività dell'orticaria, alle pregresse terapie effettuate ed alla concomitanza di altre affezioni e dipendono, inoltre, dalle caratteristiche della popolazione d'origine, ovvero dalla accuratezza della raccolta dei dati anamnestici, e dalla selettività dei test diagnostici.

In riferimento ai singoli test di provocazione, la scarsa sensibilità dell'ice cube test e del test con stimolo caldo sono influenzate dalla difficoltà a mantenere costante la temperatura al valore efficace nell'intervallo temporale di applicazione dello stimolo, per effetto della dispersione termica. Data la correlazione tra sensibilità dei test diagnostici e soglia di risposta ai test si ritiene che maggiore accuratezza diagnostica possa conseguire all'utilizzo sistematico del TempTest, che fissa la temperatura ad un valore costante.

La sensibilità del test per l'orticaria da pressione ritardata incluso nel protocollo può essere migliorata modificando il cut-off di risposta, previo utilizzo di un peso inferiore o effettuando in parallelo il test con dermografometro. La calibratura a 100 g/mm^2 e l'applicazione per 70 secondi (corrispondente a 981 kPa), a dispetto di una maggiore difficoltà di esecuzione, conferiscono sensibilità 83% e specificità 73%¹⁶⁶ al test di provocazione per DPU. Tuttavia, si ritiene opportuno sottolineare che solo l'utilizzo di strumenti dermografici digitalizzati consentirebbe di verificare la reale corrispondenza tra il valore soglia e la risposta clinica, in quanto una quota non misurabile di pressione esercitata dall'operatore nell'applicazione dei dermografometri attualmente disponibili rende arbitrarie le unità inizialmente predefinite.

I dati dello studio evidenziano la maggiore frequenza complessiva di patologie della tiroide nei pazienti con orticaria cronica rispetto alla popolazione generale (16,6% vs 5-10%) mostrando, tra i pazienti distiroidei della coorte, una prevalenza di tiroidite autoimmune e/o di autoanticorpi superiore a quella stimata nella popolazione partenopea d'origine (37% vs 20%). Nella coorte di pazienti con orticaria cronica dello studio la frequenza di tiroidite autoimmune e/o autoanticorpi anti-TPO ed anti-TG (6,2%) è risultata inferiore a quella descritta in letteratura¹²⁰⁻¹²².

I dati dello studio suggeriscono la scarsa associazione tra orticaria fisica ed autoanticorpi anti-TG ed anti-TPO, l'esistenza di correlazioni clinico-eziologiche tra sottotipi di orticaria fisica e sottogruppi di tireopatia ed il differente contributo della normalizzazione del TSH

alla remissione dell'orticaria nei vari sottogruppi di tireopatia. In letteratura è descritta remissione dell'orticaria in pazienti con alterazioni dei livelli di anticorpi anti-tiroide anche eutiroidei dopo terapia con L-Tiroxina a dosaggi soppressivi o semi soppressivi (0,50 mU/L < TSH < 2 mU/L)^{125,130} ed in pazienti con Malattia di Graves dopo normalizzazione dell'iperfunzione tiroidea¹³¹, in conseguenza dell'interruzione del feedback positivo tra cronica stimolazione e rilascio di antigeni sequestrati¹³² ed in relazione all'attività immunomodulatoria diretta del TSH con stimolazione dei linfociti T e B e delle cellule dendritiche e continuo rilascio in circolo di interleuchine e citochine, soprattutto IL-2¹³³. Le osservazioni cliniche dello studio confermano l'influenza positiva della normalizzazione del TSH sulla remissione clinica dell'orticaria, ma sembrano evidenziare un maggiore contributo in pazienti privi di autoanticorpi anti-TG ed anti-TPO.

Nel complesso le osservazioni cliniche dello studio, sebbene preliminari e necessitanti di conferme, aderiscono ad un modello di attivazione non immunologica dei mastociti cutanei nelle orticarie fisiche, e supportano l'ipotesi che l'induzione delle manifestazioni cliniche in tali forme di orticaria consegua a signaling - processi patologici infiammatori o fattori neuro-ormonali, come il fattore di crescita IGF1 o neuropeptidi^{149,151,152} in grado di modificare reversibilmente la *releasability* dei mastociti cutanei, riducendo la soglia di apertura dei canali ionici/meccanosensori membranari¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ a stimoli subliminari come le forze fisiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan AP. : Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-474.
2. Greaves M.W., Teo Tan Kian: Chronic urticaria: recent advances. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33: 134-143.
3. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. *et al.*: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
4. Gaig P. Olona M., Munoz Lejarazu D. *et al.*: Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(3): 214-220.
5. Ferrer M.: Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 21-26.
6. Toubi E., Kessel A., Avshovich N.: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-873.
7. Beltrani V.S.: An overview of chronic urticaria. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2002; 23: 147-167.
8. O'Donnell B., Lawlor F. Simpson J. *et al.*: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
9. Grob J.J., Revuz J., Ortonne J.P. *et al.*: Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289-295.
10. Delong L.K., Culler S.D., Saini S.S *et al.*: Annual direct and indirect costs of chronic idiopathic urticaria : a cost analysis of fifty non-immunocompromised patients. *Archives of Dermatology* 2008; 144: 35-39.
11. Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S. *et al.*: Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 337-341.
12. Caproni M., Volpi W., Giomi B. *et al.*: Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 288-290.
13. Irinyi B., Szeles G., Gyimesi E. *et al.*: Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144(3): 217-225.
14. Taskapan O., Kukub A., Karabudak O.: Evaluation on autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 754-758.

15. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., *et al.*: EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-320.
16. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H *et al.*: Autoantibodies against the high- affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-1604.
17. Fiebiger E., Maurer D., Holub H., *et al.*: Serum IgG autoantibodies direct against the α chain of Fc ϵ RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96: 2606-2612.
18. Tong L.J., BalaKrishnan G., Kochan J.P. *et al.*: Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461-465.
19. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J. *et al.*: Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213-217.
20. Grattan C.E.H., Francis D.M., Hide M. *et al.*: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
21. Sabroe R.A., Greaves M.W.: Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813-819.
22. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau C., *et al.*: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias- EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64(12): 1715-1721.
23. Fleischer M., Grabbe J.: Physical urticaria. *Hautarzt* 2004; 55(4): 344-349.
24. Zuberbier T., Maurer M.: Urticaria: Current opinion about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196-205.
25. Welle M.: Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 233-245.
26. Irani A.M., Schwartz L.B.: Neutral proteases as indicators of human mast cell heterogeneity. *Monogr Allergy* 1990; 27: 146-162.
27. Craig S.S., Schechter N.M., Schwartz L.B.: Ultrastructural analysis of human T and TC mast cells identified by immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 1988; 58: 682-691.
28. Bradding P., Okayama Y., Howarth P.H *et al.*: Heterogeneity of human mast cells based on cytochrome content. *J Immunol* 1995; 155: 297-307.
29. Kitamura Y., Sonoda T., Nakano T. *et al.*: Probable dedifferentiation of mast cells in mouse connective tissues. *Curr Top Dev Biol* 1986; 20P: 325-332.
30. Gordon J.R., Galli S.J.: Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF- α /cachectin. *Nature* 1990; 346: 274-276.

31. Harvima I.T., Horsmanheimo L., Naukkaarinen A. *et al.*: Mast cells proteinases and cytokines in skin inflammation. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 61-67.
32. Hennino A., Berard F., *et al.* Pathophysiology of Urticaria. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2006; 30: 3-11.
33. Marone G., Lichtetenstein L.M., Galli S.J.: Mast cells phenotypes in tissues. In: *Mast cells and basophils*. Eds. Academic Press, Harcourt Publishers, Harcourt Place, 32 Janestown Road, London UK 2000; 97-107.
34. Patella V., De Crescenzo G., Ciccarelli A., *et al.*: Human heart mast cells: a definitive case of mast cells heterogeneity . *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 386-393.
35. Kaplan AP., Horakova Z., Katz SI.: Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 350-4.
36. Phanuphak P., Schocket AL., Arroyave CM. : Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:371-375.
37. Haas N., Hermes B., Henz BM.: Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6(2): 137-138.
38. Smith C.H., Kepley C., Schwartz L.B., *et al.*: Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(3): 360-364
39. Niimi N., Francis D., Kermani F. *et al.*: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-1006
40. Kikuchi Y., Kaplan A.P.: A role for C5a in augmenting IgG dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 114-118.
41. Vonakis B. M., Saini S.S.: New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 206: 709-716.
42. Saini S.S., Paterniti M., Vasagar K., *et al.*: Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously de granulate upon IgE-sensitization: relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009; 132(3): 342-348.
43. Jacques P., Lavoie A., Bedard P.M. *et al.*: Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cells histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1139-1143.
44. Cohen R.W., Rosenstreich D.L.: Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 802-807.

45. Ying S., Robinson D., Meng Q. *et al.*: C-C chemokines in allergen- induced late phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hours eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24- hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines(monocyte chemoattractant protein -3 and RANTES). *J Immunol* 1999; 163: 3976-84.
46. Caproni M., Giomi B., Volpi W., *et al.*: Chronic idiopathic urticaria: Infiltrating cells and related cytokines in autologous-serum induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114: 284-292.
47. Natbony S.F., Phillips M.E., Elias J.M., *et al.*: Histologic studies of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 177-183.
48. Vasagar K., Vonakis B.M., Viksman *et al.*: Evidence of *in vivo* basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S257.
49. Marone G., Poto S., Giuliano R. *et al.*: Control mechanisms of human basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 974-979.
50. Casolaro V., Spadaro G., Marone G.: Human basophil releasability . VI Changes in basophil releasability in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(5): 1108-1111.
51. Marone G., Giuliano R., Lembo G. *et al.*: Human basophil releasability. II Changes in basophil releasability in patients with atopic dermatitis. *J Invest Derm* 1986; 87(1): 19-23.
52. Vonakis B.M., Vasagar K., Gibbons S.P. jr *et al.*: Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 441-448.
53. Kern F., Lichtenstein L.M.: Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976; 57: 1369-1377.
54. Sabroe R.A., Francis D.M., Barr R.M., *et al.*: Anti-FcεRI auto-antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 651-658.
55. Luquin E., Kaplan A., Ferrer M.: Increased responsiveness of basophil of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 456-460.
56. Grattan C.E.H., Walpole D., Francis D.M. *et al.*: Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: Basophilia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1417-1424.
57. Vonakis B.M., Saini S.S.: Syk-deficient basophils from donors with chronic idiopathic urticaria exhibit a spectrum of releasability. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 262-264.

58. Vonakis B.M., Gibbons S., Sora R. *et al.*: Scr-homology 2 domain-containing inositol 5 γ phosphatase is negatively associated with histamine release to human recombinant histamine –releasing factor in human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 822-831.
59. Saini S.S., Vasagar K., Huang F. *et al.*: Signaling defects in basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S178.
60. Eckman J.A., Hamilton R.G., Gober L.M *et al.*: Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1956-1963.
61. Haas N., Toppe E., Henz B.: Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 41-46.
62. Sabroe R., Poon E., Orchard G., *et al.*: Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-Fc ϵ RI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 484-493.
63. Peters M., Schroeter A., Kephart G., *et al.*: Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 39-43
64. Mekori Y.A., Giorno R.C., Anderson P.: Lymphocyte subpopulations in skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 681-684
65. Elias J., Boss E., Kaplan A.: Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 914-918.
66. Kaplan A.P., Greaves M. W.: Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 777-787.
67. Sabroe R., Fiebiger E., Francis D. *et al.*: Classification of anti-Fc ϵ RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-499.
68. Zuberbier T., Schadendorf D., Haas N., *et al.*: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 86-89.
69. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P. *et al.*: Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 327-334.
70. Gangur V., Oppenheim J.J.: Are chemokines essential or secondary participants in allergic responses? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 569-581.
71. Soundararajan S., Kikuchi K., Joseph K. *et al.*: Functional assessment of pathogenetic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 815-821.

72. Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P.: Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-172.
73. Fiebiger E., Hammaerschmid F., Stingl G. *et al.*: Anti FcεRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure function relationship. *J Clin Invest* 1998;101: 243-251.
74. Tam S. W., Demissie S., Thomas D. *et al.*: A bispecific antibody against human IgE and human FcγRII that inhibits antigen-induced histamine release by human mast cells and basophils. *Allergy* 2004; 59: 772-780.
75. Horn M.P., Pachlounik J.M., Vogel M. *et al.*: Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-FcεRIα autoantibodies? *FASEB J* 2001; 15: 2268-2274.
76. Alam R., Forsythe P.A., Stafford S., *et al.*: Macrophage inflammatory protein-1α activates basophils and mast cells. *J Exp Med* 1992; 176: 781-786.
77. Kermani F., Niimi N., Francis D.M.: Characterization of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 452.
78. Mac Donald S.M., Rafnar T., Langdon J. *et al.*: Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science* 1995; 296: 688-690.
79. Claveau J., Lavoie A., Brunet C. *et al.*: Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 132-137.
80. Goodarzi K., Goodarzi M., Tager A.M., *et al.*: Leukotriene B4 and BLT1 control cytotoxic effector T cell recruitment to inflamed tissues. *Nat Immunol* 2003; 4: 965-973
81. Bhattacharya S. P., Drucker I., Reshef T., *et al.*:..... *J Leukoc Biol* 1998; 63: 337-341.
82. Frandji P., Mourad W., Tkaczyk C., *et al.*: IL-4 mRNA transcription is induced in mouse bone marrow-derived mast cells through an MHC classII-dependent signaling pathway. *Eur J Immunol* 1998; 28: 844-855.
83. Puccetti A., Bason C. Simeoni S. *et al.*: In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against FcεRII/CD 23 induces histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1599-1607
84. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P. *et al.*: Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2007; 63: 176-180.
85. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P. *et al.*: Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation and its intradermal injection causes wheal-and-flare reaction much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1113-1117.

86. Asero R., Tedeschi A., Coppola R. *et al.*: Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 705-710.
87. Rose N.R., Bona C.: Defining criteria for autoimmune disease (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14: 426-430.
88. Grattan C., Francis D.: Autoimmune urticaria. *Adv Dermatol* 1999; 12: 311-40.
89. Grattan C., Francis D., Slater N. *et al.*: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-1080.
90. O'Donnell B.F., Barr R.M., Kobza Black A. *et al.*: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria *J Allergy Clin Immunol* 1998; 138: 101-106
91. Marrack P., Kappler J., Kotzin B.L.: Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med* 2001; 7(8): 899-905.
92. Confino-Cohen R., Aharoni D., Goldberg A. *et al.*: Evidence for aberrant regulation of the p21 Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 349-356.
93. O'Donnell B.F., O'Neill C.M., Francis D.M., *et al.*: Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 853-858.
94. Leznoff A., Sussman G.L.: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
95. Kaplan A.P., Finn A.: Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4: 286-292.
96. O'Donnell B., Francis D., Swana G. *et al.*: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005; 153: 331-335.
97. Kostantonou G.N., Asero R., Maurer M., *et al.*: EAACI/GA²LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-1268.
98. Sabroe R.A., Grattan C.E.H., Francis D. *et al.*: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-452.
99. Ryhal B., DeMera R.S., Shoenfeld Y. *et al.*: Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 16-20.
100. Irani C., Gordon N.D., Zwimann B. *et al.*: Chronic urticaria/angioedema and Graves' disease: coexistence of 2 antireceptor antibody-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 874
101. Asero R., Orsatti A. Tedeschi A. *et al.*: Autoimmune chronic urticaria associated with type 1 diabetes and Greaves disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1088-1089

102. Mete N., Gulbahar O., Aydin A. *et al.*: Low B12 levels in chronic idiopathic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 292-299
103. Asero R.: Sex differences in pathogenesis of chronic urticaria. *J allergy Clin Immunol* 2003; 111: 425-426.
104. Magen E., Mishal J., Schlesinger M. *et al.*: Eradication of *Helicobacter Pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-571.
105. Fusari A., Colangelo C., Bonifazi F. *et al.*: The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60: 256-258.
106. Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M. *et al.*: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443-450.
107. Staubach P., Onnen K., Vonend A. *et al.*: Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006; 212: 150-159.
108. Nettis E., Pannofino A., Cavallo E. *et al.*: Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 212-213.
109. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. *et al.*: Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 294-298.
110. Asero R., Tedeschi A., Lorini M., *et al.*: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerance to NSAIDs *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 468-472.
111. Mari A.: Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 29-39.
112. Guttman-Yassky E., Bergman R., Maor C. *et al.*: The autologous serum skin test for autoantibodies is associated with hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007; 74: 293-296.
113. Comi A.L., Tedeschi A., Lorini M. *et al.*: Novel clinical and serological aspects in non allergic asthma. *Resp Med* 2007; 101: 2526-2533.
114. Tedeschi A., Comi A.L., Lorini M. *et al.*: Autologous serum skin test reactivity in patients with non allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 849-853.
115. Taskapan O., Harmanyeri Y.: Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *JEADV* 2006; 20: 58-62.

116. Szegedi A., Irinyi B., Gal M., *et al.*: Significant correlation between CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2006; 155: 67-75.
117. Gyimesi E., Sipka S., Danko K. *et al.*: Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes – an useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004; 151: 388-396.
118. Buhning H-J., Streble A., Valent P. : The basophil specific ectoenzyme E-NPP3(CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 317-329.
119. Yasnowsky K.M., Schoen D.J., Vedanthan P.K. *et al.*: Chronic urticaria sera increase basophil CD230c surface expression. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 179.
120. Verneuil L., Leconte C., Ballet J.J. *et al.*: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98-103.
121. Cebeci F., Tanrikut A., Topcu E. *et al.*: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006; 16(4): 402-405.
122. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L.: *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 143-146.
123. Rotterm M.: Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69-72.
124. Doutre M.S.: Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30(1): 31-37
125. Monge C., De Marco P., Burman K.D. *et al.*: Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 473-475.
126. Kandeel A.A., Zeid M., Helm T. *et al.*: Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; 21(5): 335-347.
127. Bakos N., Hillander M.: Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42: 613-615.
128. Burova G., Mallet A., Greaves M.: Is *Helicobacter Pylori* a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl.S1): 42.
129. Greaves M.: Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter Pylori*- not directly causative but could there be a link. *Allergy Clin Immunol Int* 2001; 13: 23-26.
130. Rumbyrt J., Katz J.L., Schocket A.L.: Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-905.

131. Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E. et al.: Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 342-345
132. Schocket A.: Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(2): 90-95.
133. Aversano M., Caiazza P., Iorio G. et al.: Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-Thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; 60:489-493.
134. Casale T.B., Sampson H.A., et al. Guide to Physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 758-763.
135. Sibbad G.R.: Physical urticaria. *Dermatol Clin* 1984; 3: 57-69.
136. Grabbe J.: Pathomechanisms in physical urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6(2)135-136.
137. Dice J.P.: Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225-246.
138. Torchia D., Francalanci S., Bellandi S., et al.: Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J* 2008; 84: e1-e2.
139. Kozel M.M., Mekkes J.R., Bossuyt P.M., et al.: Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 387-391.
140. Wallengren J., Isaksson A.: Urticarial dermographism: Clinical features and response to psychosocial stress. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 493-498.
141. Church M.K., Okayama Y., el-Lati S.: Mediator secretion from human skin mast cell provoked by immunological and non-immunological stimulation. *Skin Pharmacol* 1991; 4: 15-24.
142. Eggleston P.A., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M.: A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1043-1048.
143. Noli C., Miolo A.: The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001; 12: 303-313.
144. Silber G., Proud D., Warner R. et al.: In vivo release of inflammatory mediators by hyperosmolar solutions. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 606-612
145. Soter N. A., Wasserman S.I.: Physical urticaria/angioedema : an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 358-365.
146. Kung C.: A possible unifying principle for mechanosensation. *Nature* 2005; 436: 647-654.
147. Stokes A.J., Shimoda L. M.N., Koblan-Huberson M., et al.: A TRPV2-PKA signaling module for transduction of physical stimuli in mast cells. *J Exp Med* 2004; 200: 137-147.
148. Bradding P., Okayama Y., Kambe N., et al: Ion channel gene expression in human, skin, and cord blood-derived mast cell. *J Leuk Biol* 2003; 73: 614-619.

149. Caterina M.J., Schumacher M., Tominaga M. *et al.*: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.
150. Julius D., Basbaum A.I.: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
151. Kanzaki M., Zhang Y.Q., Mashima H., *et al.*: Translocation of a calcium-permeable cation channel induced by insulin-like growth factor-I. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 165-170.
152. Trevisani M., Smart D., Gunthorpe M.J. *et al.*: Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci* 2002; 5: 546-551.
153. Caterina M.J., Rosen T.A., Tominaga M., *et al.*: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999; 398: 436-441.
154. Benham C.D., Gunthorpe M.J., Davis J.B.: TRPV channels as temperature sensors. *Cell Calcium* 2003; 33: 479-487.
155. Peier A.M., Reeve A.J., Andersson A., *et al.*: A heat sensitive TRP channel expressed in Keratinocytes *Science* 2002; 296: 2046-2049.
156. Smith G.D., Gunthorpe M.J., Kelsell R.E., *et al.*: TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* 2002; 418: 186-190.
157. Xu H., Ramsey I.S., Kotecha S.A., *et al.*: TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 2002; 418: 181-186.
158. Guler A.D., Lee H., Iida T., *et al.*: Heat-evoked activation of the ion-channel, TRPV4. *J Neurosci.* 2002; 22: 6408-6414.
159. Watanabe H., Vriens J., Suh S.H., *et al.*: Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 47044-47051.
160. Alessandri-Haber N., Yeh N.J.J., Boyd A.E., *et al.*: Hypotonicity induces TRPV4-mediated nociception in rat. *Neuron* 2003; 39: 497-511.
161. Martorell A., Sanz J., Ortiz M., *et al.*: Prevalence of dermographism in children. *J Invest All Clin Immunol* 2000; 10: 166-169.
162. Breathnach S.M., Allen R., Ward A.M. *et al.*: Symptomatic dermographism : natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 463-476.
163. McEvoy M.T., Peterson E.A., Kobza-Black A., *et al.*: Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographism and delayed pressure urticaria lesions. *Br J Dermatol* 1995; 133: 853-860.

164. Magerl M., Schmolke j., Metz M., *et al.*: Prevention of sign and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e137-e140.
165. Kiorpelidou D., Gaitanis G., Bassukas ID.: Darier's sign: a model for studying dermographism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 271-272.
166. Barlow R. J., Warburton F., Watson K., *et al.*: Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-958.
167. Lawlor F., Black A.K.: Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 247-258.
168. Khan D.A.: Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 439-446.
169. Berkun Y., Shalit M.: Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000; 55: 203-204.
170. Nettis E., Colanardi M.C., Soccio A.L. *et al.*: Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1279-1282.
171. Lawlor F., Barr R., Kobza-Blackn A. *et al.*: Arachidonic acid transformation is not stimulated in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121: 317-321.
172. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M. *et al.*: Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1224-1225.
173. Mlynek A., Magerl M., Siebenhaar F. *et al.*: Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009; 161: 472-474
174. Chang A., Zic J.A.: Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 354-356.
175. Lawlor F., Black A.K., Brathnach A.S., Greaves M.W.: Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol* 1989; 120: 93-99.
176. Mathelier-Fusade P., Vermeulen C., Leynadier F.: Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 750-752.
177. Patruno C., Ayala F., Cimmino G., *et al.*: Vibratory angioedema in a saxophonist. *Dermatitis* 2009; 20(6): 346-347.
178. Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M. *et al.*: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 68: 1563-1568.
179. Keahey T.M., Indrisano J., Lavker R.M. *et al.*: Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 831-838.

Tipo	Sottotipo	Definizione
Orticaria spontanea	Orticaria spontanea acuta	Pomfi e/o angioedema spontanei <6 settimane
	Orticaria spontanea cronica	Pomfi e/o angioedema spontanei >6 settimane
Orticaria fisica	Orticaria da contatto freddo	Stimolo: oggetti/aria/fluidi/vento freddo
	Orticaria da pressione ritardata	Stimolo: pressione verticale
	Orticaria da contatto caldo	Stimolo: fonte di calore localizzata
	Orticaria solare	Stimolo: raggi UV e/o luce visibile
	Dermografismo	Stimolo: forze meccaniche di sfregamento
	Orticaria/angioedema vibratorio	Stimolo: vibrazione
Altri tipi di orticaria	Orticaria acquagenica	Stimolo: acqua
	Orticaria colinergica	↑ T corporea interna da esercizio fisico, cibo
	Orticaria da contatto	Contatto con sostanze urticanti
	O/Anafilassi da esercizio fisico	Stimolo: esercizio fisico

Tab. 1. Classificazione dei sottotipi di orticaria, modificata da Zuberbier T., Asero R. et al, 2009

Tipo Reazione	Meccanismo	Struttura Mastocita	Esempio
Tipo I	IgE-mediata	FcεRI	Punture imenotteri Alimenti:arachidi, uova, latte, crostacei Farmaci:penicillina, insulina suina, destrano Latice Superallergeni: proteina A (Staphylococcus Aureus) proteina L (Peptostreptococcus Magnus) siero proteina Fv (HAV, HBV,HCV) glicoproteina gp120 (HIV-1) Helicobacter Pylori
Tipo II	IgG anti FcεRI IgG anti IgE IgG (IgM)/Ag	FcεRI *	Orticaria cronica autoimmune
Tipo III	CIC	FcγRI (CD64)** FcγRIII (CD16)**	Orticaria vasculitica: Malattie infettive virali e batteriche Connettivopatie Criopatie Crioglobulinemia mono/policonale mista (tipo II) Crioglobulinemia poli/policonale mista (tipo III) Reazione trasfusionale
Tipo IV	T-cell mediata	MHC tipo I e II CD 86 CD 40	Osservazioni sperimentali

Tab. 2: Rappresentazione schematica dei meccanismi di attivazione immunologica dei mastociti.

Note: * Reazione complemento dipendente, mediata dal coinvolgimento del recettore di C5a;

** Reazione associata ad attivazione non immunologica, complemento mediata (C3a, C5a).

	H₁	H₂	H₃	H₄
Localizzazione Gene	CR 3	CR 5	CR 20	CR 18
Espressione	Diffusa	Diffusa	SNC e SNP Macrofagi	Eosinofili, Basofili Mastociti, DC, Linfociti
G-protein coupling	G α_{11}	G α_s	G α_{i6}	G α_{i6}
Signaling	\uparrow Ca ²⁺ Fosfolipasi A ₂ , Fosfolipasi C, NF- kB	\uparrow c-AMP Fosfolipasi C PKC, c-fos	\uparrow Ca ²⁺ \downarrow c-AMP MAP- Kinasi	\uparrow Ca ²⁺ \downarrow c-AMP MAP-Kinasi
Attività Immunologiche	Rilascio citochine Maturazione DC Differenziazione T- cells	\downarrow Rilascio citochine Immunomodulazio ne Maturazione DC	\downarrow Rilascio citochine	Chemotassi mastociti, eosinofili, MoDC, linfociti Modulazione attività DC
Neurotrasmissione	Inibizione attività neurologiche	Neuroendocrine	Neurotras- missione centrale e periferica	
Funzioni Biologiche	Attività cardiovascolare Broncocostrizione Risposta infiammatoria Proliferazione cellulare	Secrezione gastrica Attività cardiovascolare Secrezione bronchiale Angiogenesi	Flogosi Neurogena	Flogosi allergica

Tab. 3: Rappresentazione schematica delle attività biologiche dell'H mediate dai recettori istaminergici

Tipo Orticaria	Mediatori e fattori
Dermografismo	Istamina, Triptasi, ECP, NP
Orticaria da pressione	Istamina LTs, ECP, MBP, IL-3, IL-6, TNF- α
Orticaria da freddo	Istamina, LTs, Chinine, PAF, PGD2, ECP, IL-3, IL-6, TNF- α , ECF, NCF
Orticaria solare / orticaria colinergica	Istamina, Triptasi, ECP, MBP, ECF
Orticaria cronica	Istamina, LTs, ECP, MBP, IL-3, TNF- α

Tab. 4: Tipi di orticaria, mediatori e fattori, modificata da Di Lorenzo G., Pacor M.L. et al, 2006.

	Pazienti		% anticorpi antitiroide		Anticorpi antitiroide studiati	
	Orticaria cronica	Controlli sani	Orticaria cronica	Controlli sani	Orticaria cronica	Controlli sani
Leznoff et al.	140	427	12.1	5.6	TMA	TMA
Leznoff and Susman	624		14		TMA+TG	
Turkas et al.	94	80	11.7	3.7	TG	TG
Turktas et al.	94	80	9.5	3.7	TMA	TMA
Gaig et al.	170		14.7		TG+TPO	
Zauli et al.	52		23		TG+TPO+TSI	
Ryhal et al.	25	75	20		TG+TPO	
Verneuil et al	45	30	26.7	3.3	TG+TPO+TSI	TG+TPO
Palma-Carlos et al.	56	56	28.5		TG+TPO	TG+TPO
Cebeci F., et al.	150	181	29.3	5.5	TG+TPO	TG+TPO

Tab. 5: Schema riassuntivo della frequenza di autoanticorpi tiroidei in pazienti con orticaria cronica riportata in letteratura, da Cebeci F, 2006

Sottotipo	Test Diagnostico	Sede Test	Interpretazione
Orticaria Fisica			
Dermografismo sintomatico	Moderato sfregamento cutaneo con oggetto smussato Dermografometro (36 gr/mm ²)	Regione superiore dorso Superficie volare avambraccio	Reazione eritemato-edematosa* e prurito* nella sede di applicazione dopo 10 minuti
Orticaria da contatto freddo	Ice-cube in sottile busta di plastica per 5 minuti TempTest (4° C) per 5 minuti	Superficie volare avambraccio	Reazione eritemato-edematosa* pruriginosa nella sede di applicazione dopo 10 minuti
Orticaria da contatto caldo	Fonte di calore (oggetto caldo) TempTest (45° C) per 5 minuti	Superficie volare avambraccio	Reazione eritemato-edematosa* pruriginosa nella sede di applicazione dopo 10 minuti
Orticaria da pressione ritardata	Peso 7kg/3 cm per 15 min. Cilindri metallici (φ 1.5 cm e peso 2.5 kg o φ 6.5 cm e peso 5 kg) per 15 minuti Dermografometro (100 gr./mm ²) per 70 secondi	Spalla Regione superiore dorso/Coscia Superficie volare avambraccio	Eritema e angioedema* nella sede di applicazione dopo 6 ore
Orticaria solare	UVA 6 J/cm ² e UVB 60mJ/cm ² Luce visibile	Natiche	Reazione eritemato-edematosa* pruriginosa dopo 10 minuti
Orticaria /angioedema vibratorio	Vortex (1000 rpm) per 10 minuti	Superficie volare avambraccio	Angioedema dopo 10 minuti
Orticaria colinergica	<u>Test 1:</u> Cyclette, tapis roulant fino a sudorazione e per altri 15 min. Se il test è positivo: <u>Test 2:</u> Bagno a 42 ° C per 15 min. dopo che T corporea > 1° C		Reazione eritemato edematosa e prurito immediatamente e dopo 10 minuti

Tab. 6: Rappresentazione schematica dei test diagnostici dei sottotipi di orticaria fisica, da Magerl M et al., 2009.

*Lo step successivo implica la definizione della soglia di risposta allo stimolo

Sottotipo Orticaria fisica	Numero Pazienti	Prevalenza (%)
Dermografismo	24	9,7
Orticaria da freddo	11	4,4
Orticaria da pressione ritardata	4	1,6
Orticaria da caldo	4	1,6
Orticaria solare	1	0,4
Orticaria /angioedema vibratorio	0	0
Orticaria colinergica	5	2,0
Orticaria acquagenica	2	0,8

Tab. 7: Distribuzione della frequenza dei sottotipi di orticaria fisica, orticaria colinergica e orticaria acquagenica, da Ferrer M., 2009.

Channel	CBMC control	CBMC anti-IgE	CBMC Dex	Skin MC	Lung MC
P2X					
P2X1	20.3	9.7	7.3	12.4	30.3
P2X2	—	—	—	—	—
P2X3	—	—	—	—	—
P2X4	5.6	6.6	4.9	M	2.2
P2X5	—	—	—	—	—
P2X6	—	—	—	—	—
P2X7	—	1.0	1.0	—	—
TRPC					
TRPC1	—	—	—	7.4	—
TRPC2 to 7	—	—	—	—	—
TRPV					
TRPV1	—	—	—	—	—
TRPV2	11.8	10.5	11.8	7.8	18.2
TRPV3	nd	nd	nd	nd	nd
TRPV4	—	—	—	—	—
TRPV5	—	—	—	—	—
TRPV6	nd	nd	nd	nd	nd
TRPM					
TRPM1	—	—	—	—	—
TRPM2	1.3	1.1	1.3	—	2.2
TRPM3	—	—	—	—	—
TRPM4	—	—	—	—	—
TRPM5	nd	nd	nd	nd	nd
TRPM6	—	—	—	—	—
TRPM7	nd	nd	nd	nd	nd
TRPM8	nd	nd	nd	nd	nd
CNG^a					
CNGA1 to 4	—	—	—	—	—
CNGB1 & B3	—	—	—	—	—
HCN^b					
HCN1 to 4	—	—	—	—	—

Tab. 8: Espressione di mRNA di canali ionici/meccanosensori in mastociti HLMC, di derivazione polmonare (HLMC), cutanea (Skin MC), di derivazione del cordone ombelicale (CBMC), da Bradding P., 2003.

Sottotipo orticaria	Test diagnostico	Sede applicazione	Valutazione risposta positiva
Dermografismo semplice	Penna smussata	Regione superiore dorso	Reazione eritemato-edematosa lineare (circa 2mm) dopo 10 min dalla secuzione del test.
Dermografismo sintomatico	Dermographyc tester (36g/mm)	Regione superiore dorso	Reazione eritemato-edematosa e prurito dopo 10 minuti dall'esecuzione del test
Orticaria da pressione ritardata	Peso 7Kg/3 cm² per 10 min.	Coscia	Reazione eritemato-edematosa pruriginosa dopo 6 ore dall'esecuzione del test nella sede di applicazione del peso. Controllo dopo 24 ore
Angioedema vibratorio	Vortex (1000rpm) a contatto per 5 min.	Superficie volare avambraccio	Angioedema circonferenziale avambraccio, misurato in tre punti(gomito, metà avambraccio, polso) dopo 10 minuti dall'esecuzione del test
Orticaria da freddo	Ice-cube test modificato: Cilindro di vetro pieno di acqua ghiacciata applicato per 5 min.	Superficie volare avambraccio	Reazione eritemato-edematosa pruriginosa nella sede di applicazione del test dopo 10 minuti dall'esecuzione. Controllo dopo 24 ore
Orticaria da caldo	Contatto con cilindro di vetro pieno di acqua calda (50-55° C.) per 5 minuti	Superficie volare dell'avambraccio	Reazione eritemato-edematosa pruriginosa nella sede di applicazione del test dopo 10 minuti dall'esecuzione
Orticaria colinergica (Test I)	Test al cicloergometro: fino alla sudorazione (>0,7°C T corporea), e per altri 15 minuti		Reazione eritemato-edematosa e prurito immediatamente e dopo 10 minuti dal termine del test

Tab. 9 Schema riassuntivo del protocollo diagnostico dei test di provocazione effettuati presso l'ambulatorio di orticaria fisica per la diagnosi dei sottotipi di orticaria fisica e dell'orticaria colinergica.

Studi clinici	Frequenza orticaria fisica	D.	O. F	O. C	DPU	O/A. V	O. C
Nettis E. et al, 2003	14%						
Silvares M.R et al, 2007			0,8%		3,2%		3,2%
Ferrer M., 2009	20,5%	9,7%	4,4%	1,6%	1,6%		2%
Kulthanan K et al, 2007	14%						
Gregoriou S. et al., 2009	17,1%						
Weller K. et al., 2010	10-30%						1-10%
Shankar K . et al., 2010	18,2%	4,7%	2%	0,7%	10,2%		4,7%
Nostro studio	28,6%	13,56%	8,52%	1,93%	4,26%	0,38%	16,6%*

Tab. 10 : Schema riassuntivo dei valori di prevalenza dell'orticaria fisica, dei suoi sottotipi e dell'orticaria colinergica in pazienti con orticaria cronica descritti in recenti studi clinici.

Note : * valutata al I° test diagnostico

D., dermatografismo; O.F., orticaria da contatto freddo; O.C., orticaria da contatto caldo; D.P.U, orticaria da pressione ritardata; O/A. V., orticaria/ angioedema vibratorio; O.C., Orticaria colinergica

	Se	Sp	VPP	VPN	P.A	P.R
Dermografismo sintomatico	45,61%	95,52%	74,28%	86,09%	13,56%	22,09%
Orticaria da contatto freddo	20,89%	95,81%	63,63%	77,54%	8,52%	22,09%
Orticaria da contatto caldo	6%	99,47%	80%	75,49%	1,93%	25,58%
Orticaria da pressione ritardata	6,38%	96,95%	54,54%	64,37%	4,26%	36,43%
O/A vibratorio	n.c	n.c	n.c	n.c	0,38%	n.c
O. Colinergica (I° Test diagnostico)	32,25%	88,95%	51,28%	78,46%	16,66%	26,49%

Tab. II: Schema riassuntivo dei valori di sensibilità (Se), specificità (Sp), valore predittivo di esito positivo (VPP) e valore predittivo di esito negativo (VPN) dei test di provocazione inclusi nel protocollo diagnostico dell'orticaria fisica, e dei valori di prevalenza apparente (P.A) e prevalenza reale (P.R.) dei sottotipi di orticaria fisica ed orticaria colinergica, calcolati sulla base della risposta ai test e dei dati anamnestici.

Sottotipo orticaria fisica	Frequenza risposta pz coorte	Frequenza risposta pz con angioedema
Dermografismo semplice	26,74%	24,03%
Dermografismo sintomatico	13,56%	10,05%
Orticaria da contatto freddo	8,52%	10,57%
Orticaria da contatto caldo	1,93%	2,88%
Orticaria da pressione ritardata	4,26%	5,76%
Orticaria /angioedema vibratorio	0,38%	0,96%
Orticaria colinergica (1° test diagnostico)	16,66% *	16,34%
Test negativi	51,55%	57,69%

Tab. 12 : Schema riassuntivo delle frequenze di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nella coorte di pazienti con orticaria cronica e nel subset di pazienti con angioedema.

* Frequenza calcolata su 234 pz eleggibili al test.

Sottotipo orticaria fisica	N. risposte pz distiroidei	% risposta pz distiroidei	N. risposte pz coorte	% risposta pz coorte
Dermografismo semplice	12	27,90	69	26,74
Dermografismo sintomatico	5	11,62	35	13,56
Orticaria da contatto freddo	3	6,97	22	8,52
Orticaria da contatto caldo	1	2,32	5	1,93
Orticaria da pressione ritardata	4	9,30	11	4,26
Orticaria/Angioedema vibratorio	0	-	1	0,38
Orticaria colinergica	6	13,95	39	16,6
Test Negativi	22	51,16	133	51,55

Tab. 13: Schema riassuntivo della frequenza delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti con distiroidismo e nella coorte di pazienti con orticaria cronica, espresse come numero di risposte e frequenza relativa a ciascun raggruppamento.

	% Risposte pazienti Gruppo A	% Risposte pazienti Gruppo B	% Risposte pazienti Coorte
Dermografismo semplice	31,25	25,92	26,74
Dermografismo sintomatico	–	18,51	13,56
Orticaria da contatto freddo	6,25	7,40	8,52
Orticaria da contatto caldo	–	3,70	1,93
Orticaria da pressione ritardata	6,25	11,11	4,26
O/A vibratorio	–	–	–
Orticaria colinergica	12,5	14,81	16,6
Test negativi	56,25	48,14	51,55

Tab. 14: Schema riassuntivo delle frequenze di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti distiroidei del Gruppo A, del Gruppo B e nella coorte, espresse come percentuale di ciascun raggruppamento.

Sottogruppo distiroidismo	Remissione	% Pz distiroidei	% Pz sottogruppo distiroidismo	Persistenza orticaria	% Pz distiroidei	% Pz sottogruppo distiroidismo
Gruppo A	11	25,58	68,75	5	11,62	31,25
Gruppo B	20	46,51	74,07	7	16,27	25,92
Gozzo semplice	10		71,42	4		28,57
Gozzo nodulare	7		70	3		30
M. Basedow	1		100	-		
Iperitiroidismo	2		100			

Tab. 15: Schema riassuntivo delle frequenze di remissione e persistenza dell'orticaria cronica nei sottogruppi di patologia tiroidea, espresse come numero di pazienti, percentuale dei pazienti distiroidei e percentuale del sottogruppo anatomico-funzionale di patologia tiroidea.

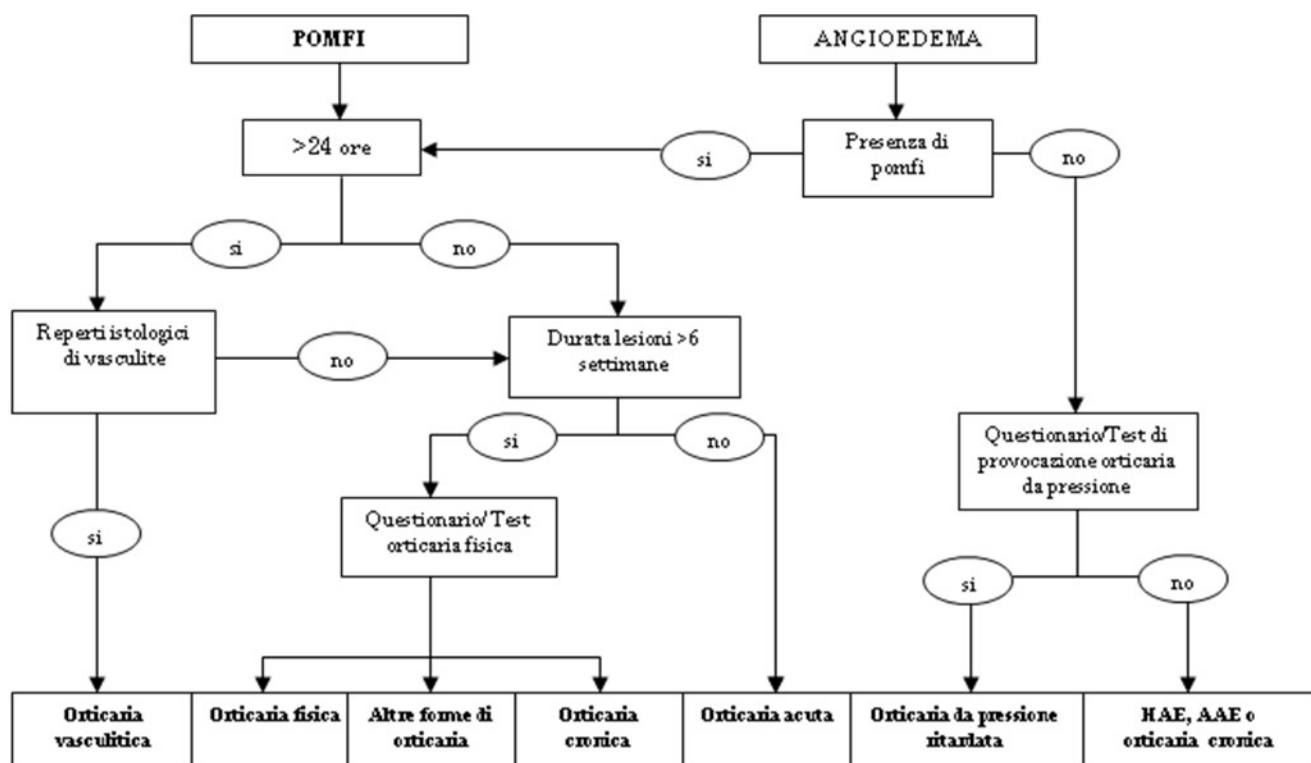


Fig. 1: Algoritmo diagnostico dell'orticaria. HAE, angioedema ereditario; AAE, angioedema acquisito da deficit di C₁-INH esterasi.

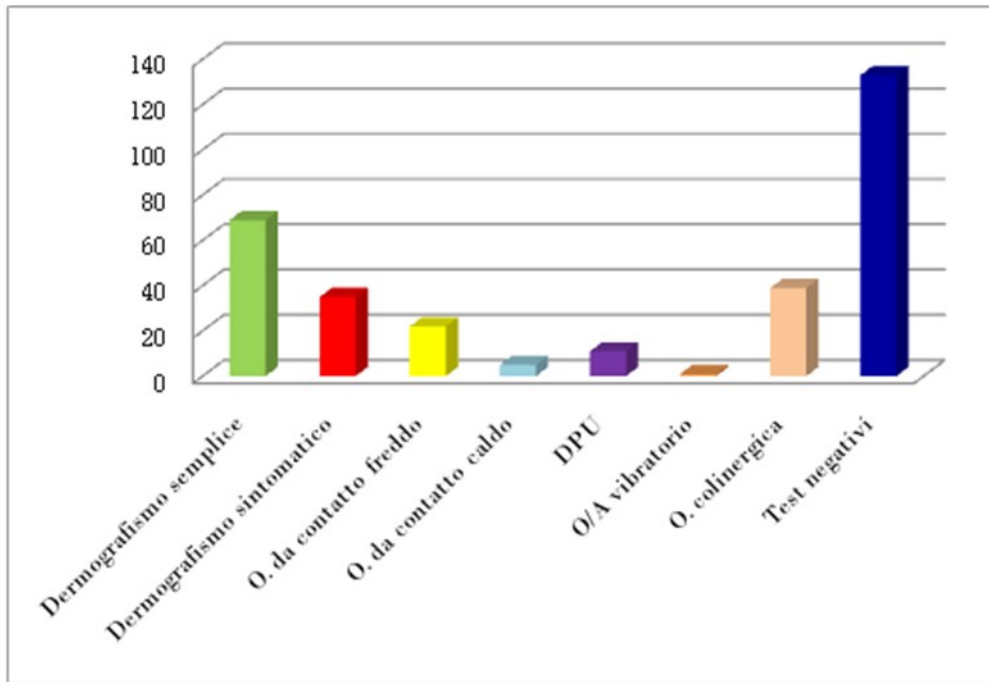


Fig. 2: Rappresentazione della distribuzione delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica in una coorte di pazienti con orticaria cronica, espressa come numero di risposte

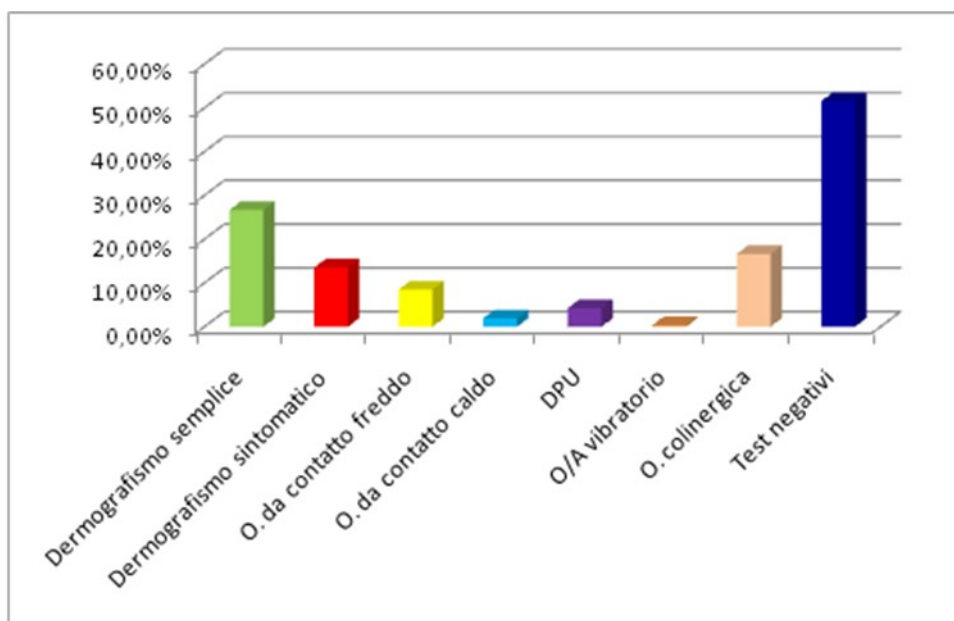


Fig. 3: Rappresentazione della frequenza di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica in una coorte di pazienti con orticaria cronica, espressa come percentuale dei pazienti sottoposti ai test.

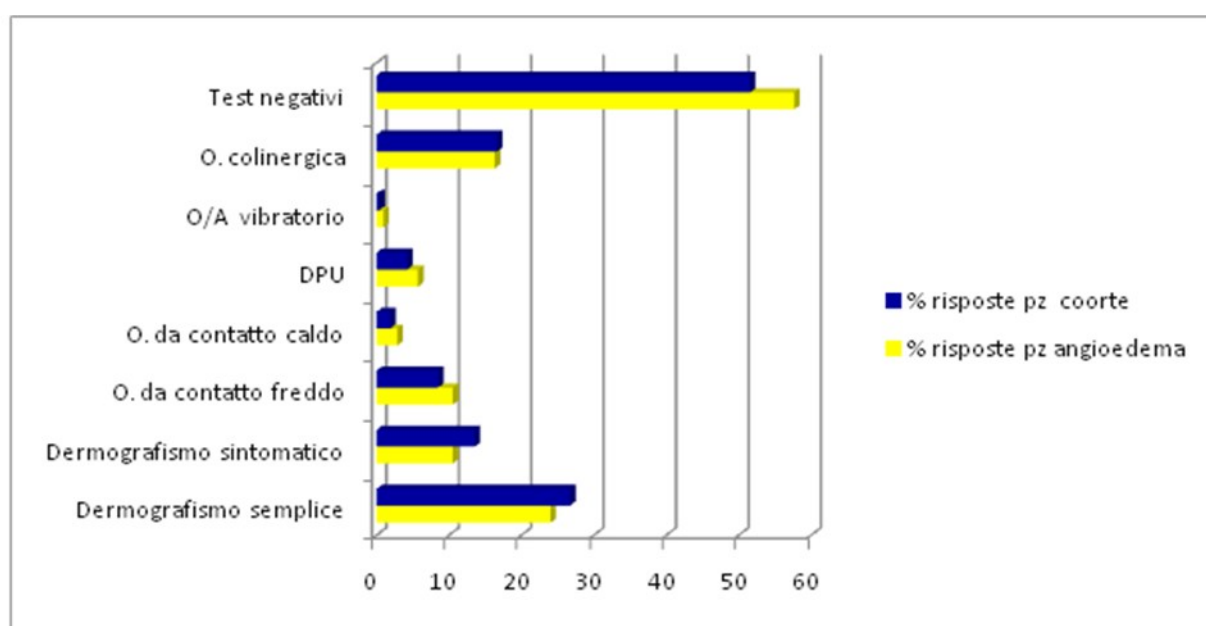


Fig. 4: Rappresentazione delle frequenze di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nella coorte di pazienti con orticaria cronica e nel subset di pazienti con anamnesi di angioedema.

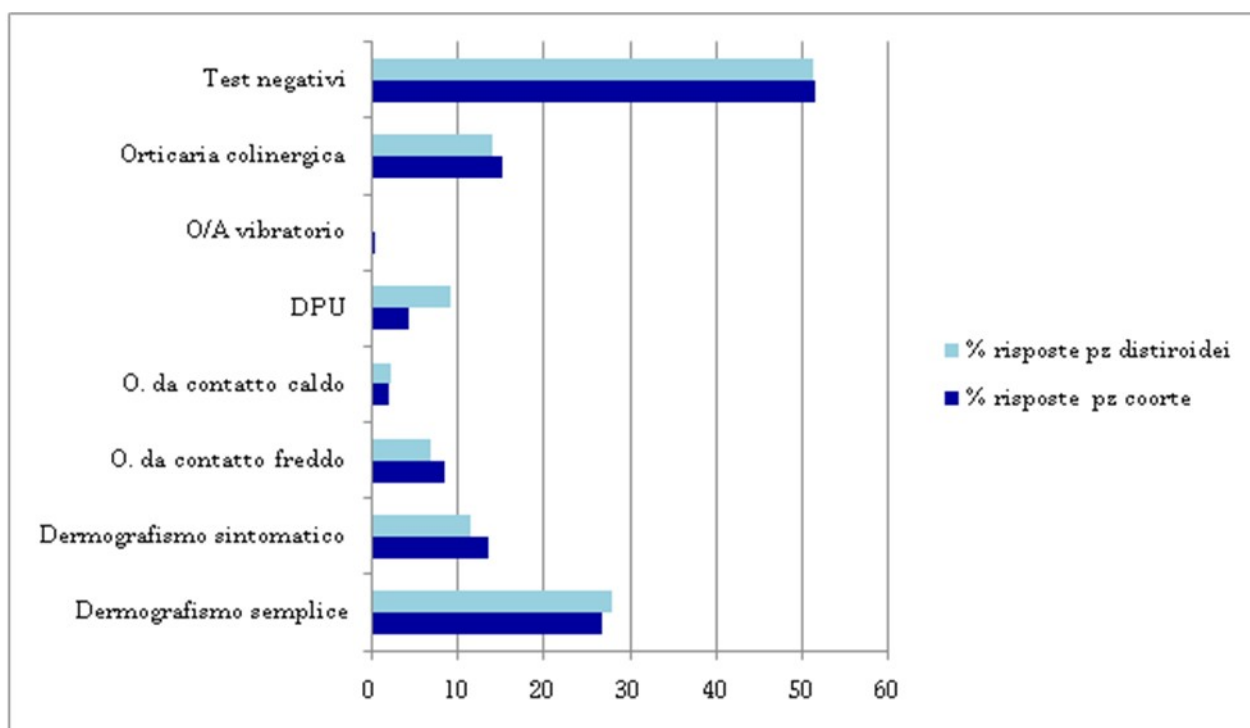


Fig.5 Rappresentazione delle frequenze di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti con distiroidismo e nella coorte di pazienti con orticaria cronica.

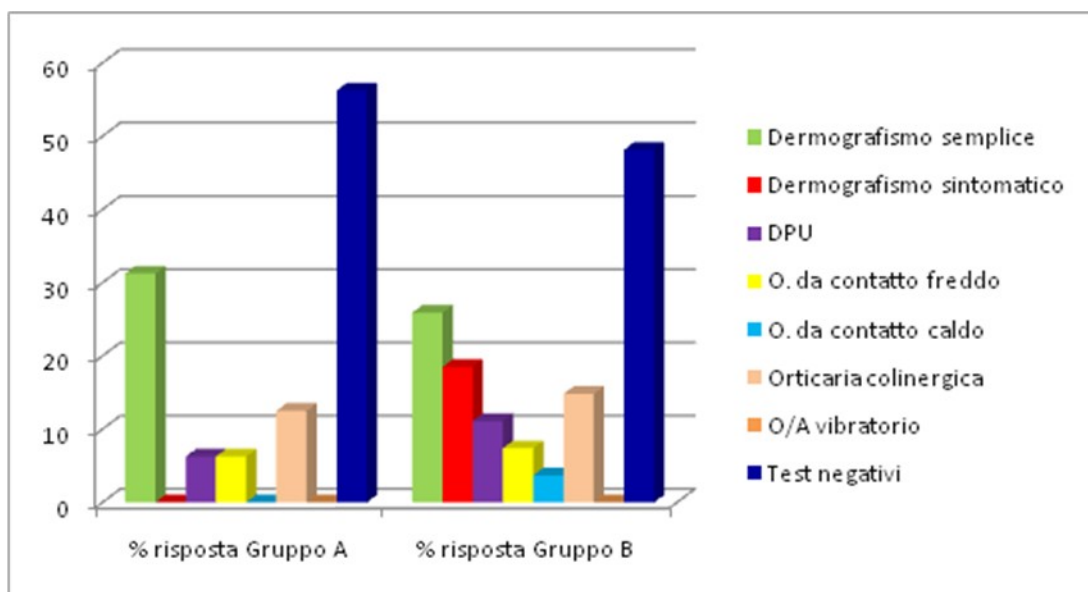


Fig. 6: Rappresentazione delle frequenze di risposta ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti distiroidei del Gruppo A e del Gruppo B, espressa come percentuale relativa a ciascun raggruppamento.

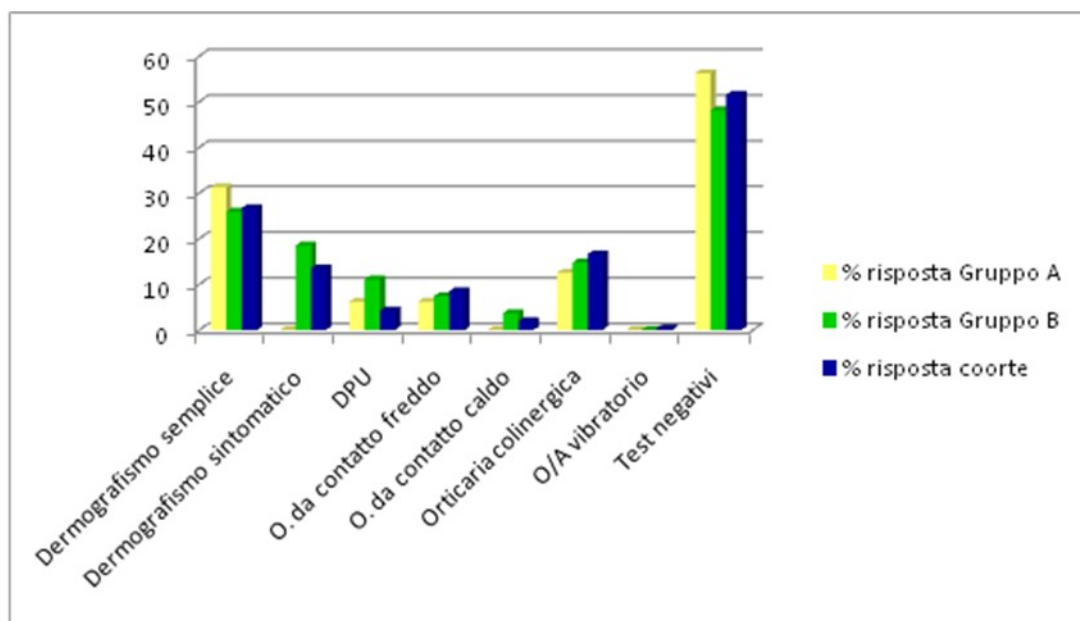


Fig. 7: Rappresentazione della distribuzione delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti distiroidei del Gruppo A, del Gruppo B e nella coorte di pazienti con orticaria cronica, espressa come frequenza di risposta relativa a ciascun raggruppamento.

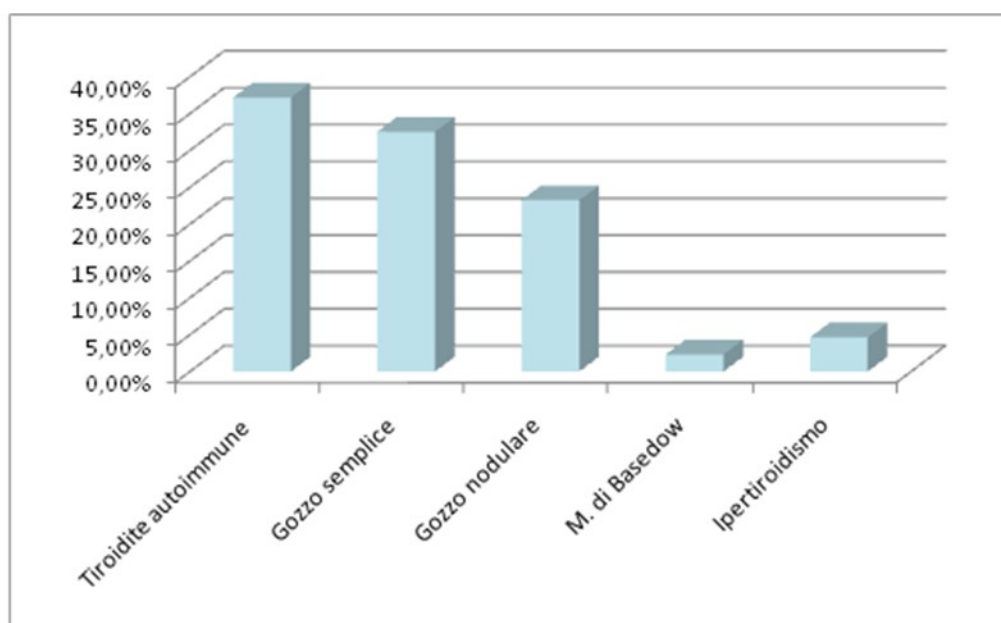


Fig. 8: Rappresentazione della frequenza dei sottogruppi anatomico-funzionali di distiroidismo nei pazienti con orticaria cronica e tireopatia della coorte.

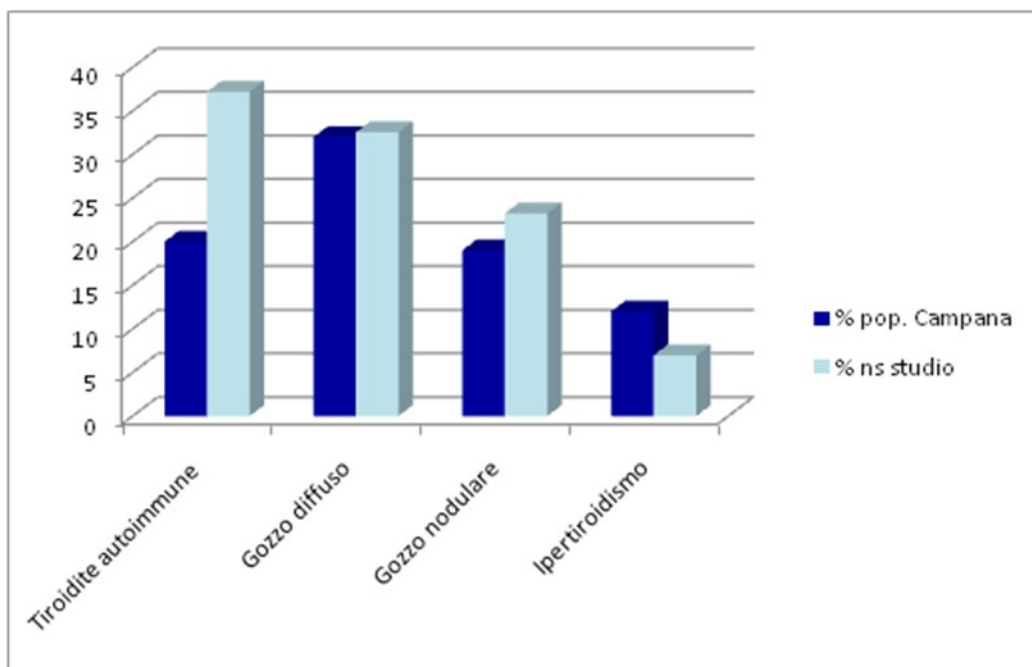


Fig 9: Rappresentazione della prevalenza dei sottotipi anatomico-funzionali di tireopatia nella coorte di pazienti con orticaria cronica e nella popolazione partenopea

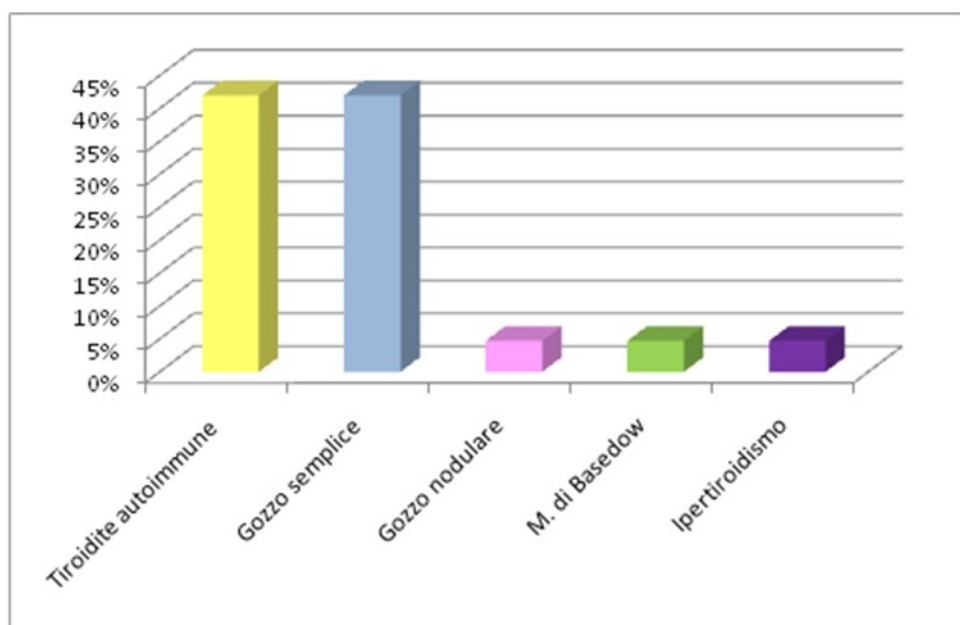


Fig. 10: Rappresentazione della distribuzione dell'angioedema nei sottogruppi anatomico-funzionali di distiroidismo, espressa come percentuale dei casi di angioedema.

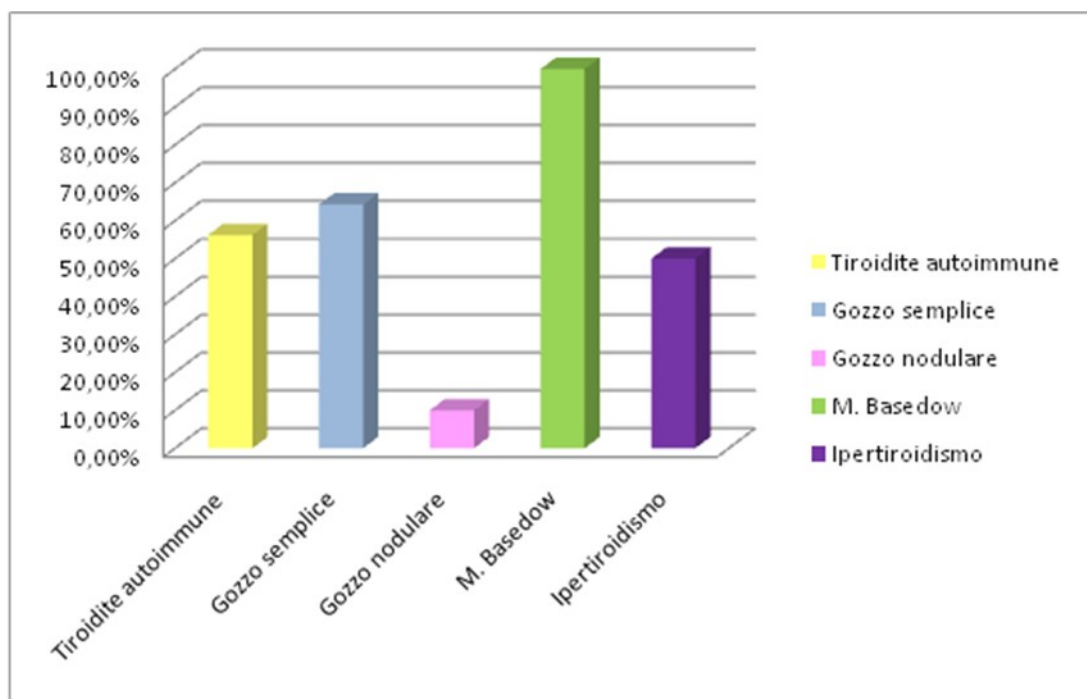


Fig. 11. Rappresentazione della frequenza di angioedema in ciascun sottogruppo di distiroidismo, espressa come percentuale relativa a ciascun raggruppamento.

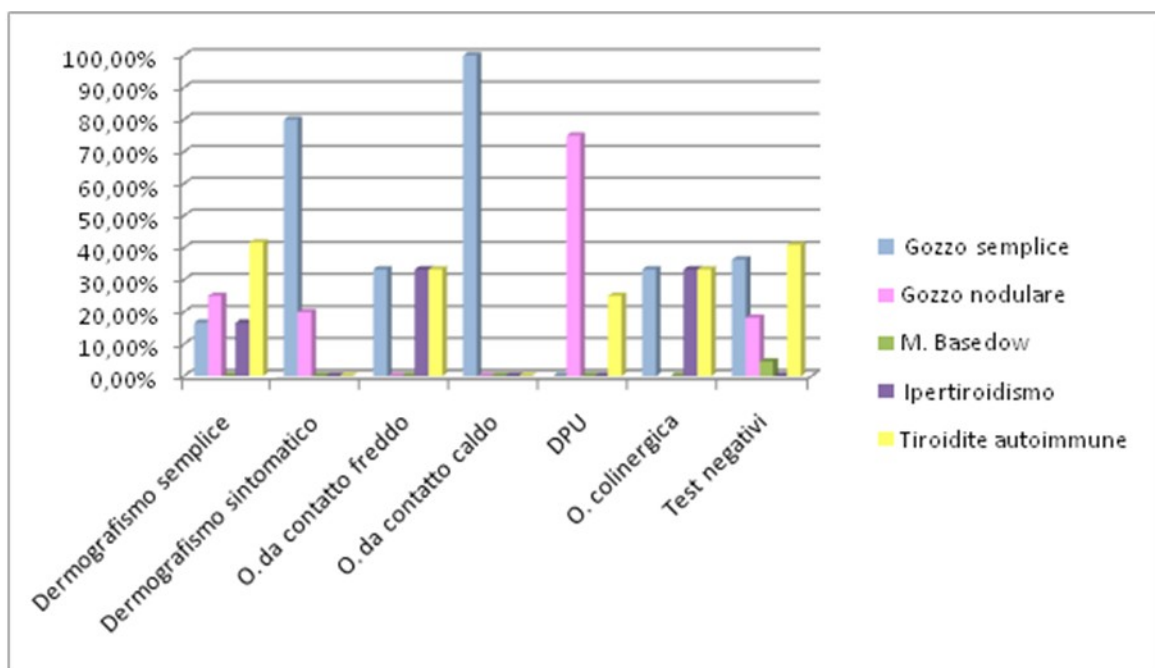


Fig. 12: Rappresentazione della distribuzione delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei sottogruppi di distiroidismo, espressa come percentuale del numero di risposte a ciascun test diagnostico nei pazienti distiroidici.

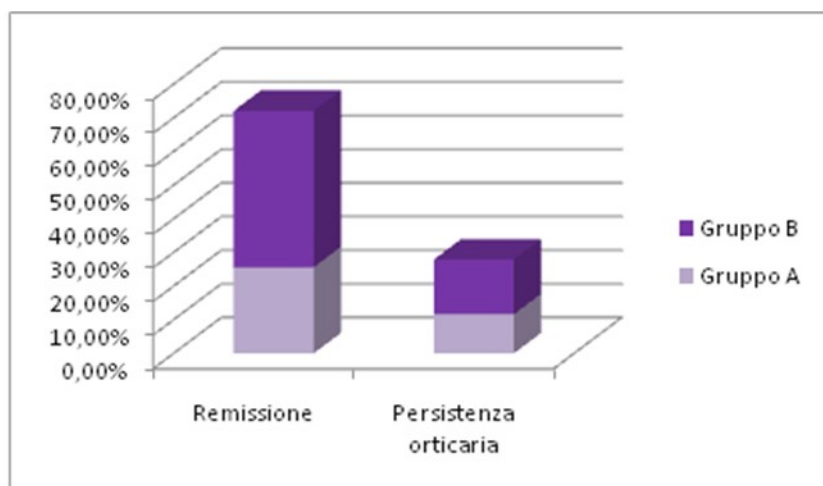


Fig. 13: Rappresentazione delle frequenze di remissione e persistenza dell'orticaria nei gruppi A e B di distiroidismo.

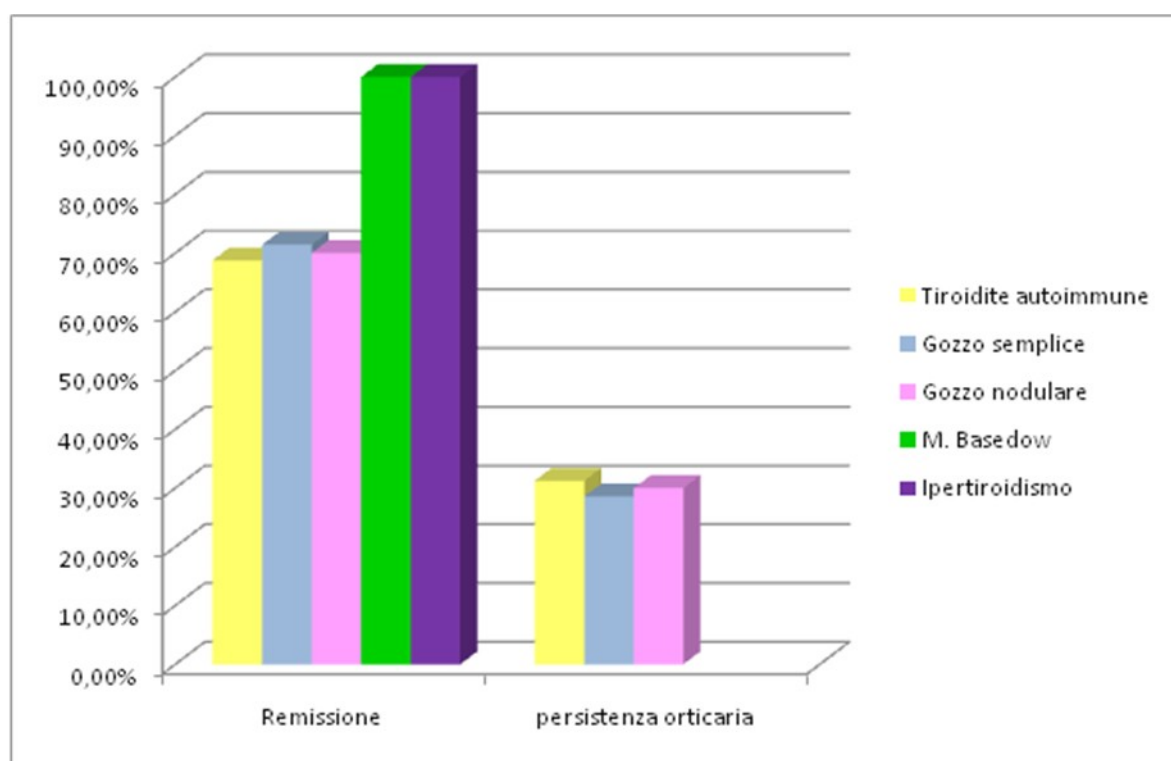


Fig. 14 Rappresentazione delle frequenze di remissione e persistenza dell'orticaria cronica dopo terapia farmacologica con L-Tiroxina, I^{131} , Tapazole nei sottogruppi di patologia tiroidea espresse come percentuale di ciascun raggruppamento di patologia tiroidea.

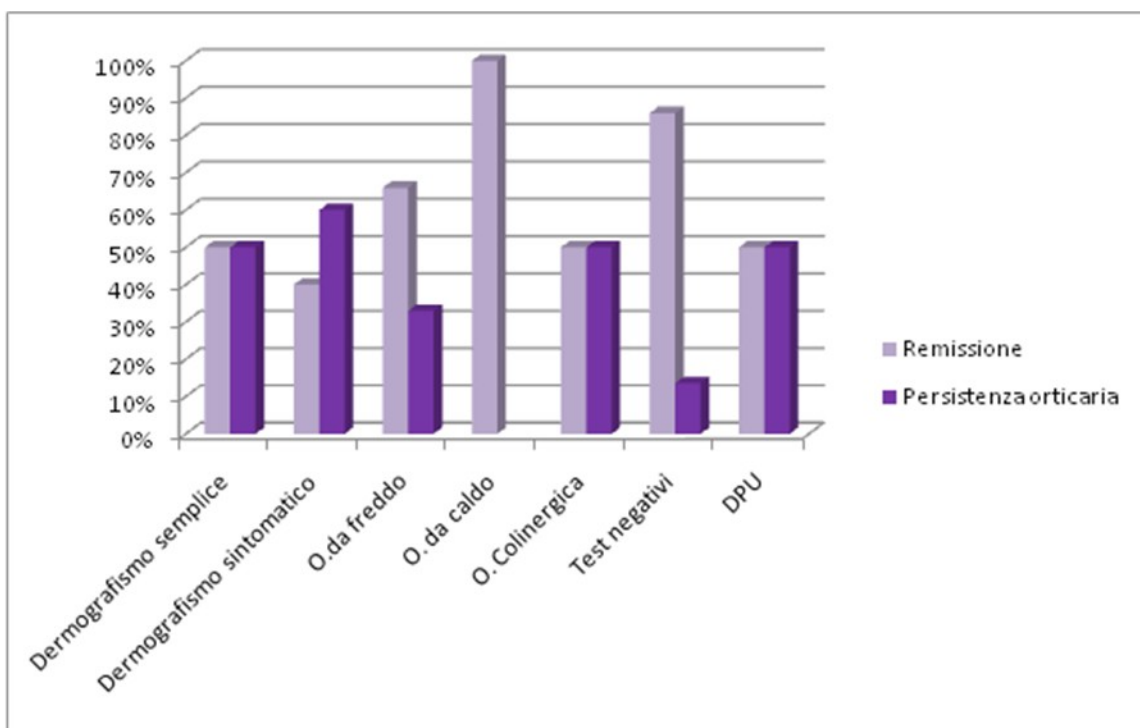


Fig. 15: Rappresentazione della distribuzione delle risposte ai test per orticaria fisica ed orticaria colinergica nei pazienti in remissione e persistenza dell'attività dell'orticaria, espressa come percentuale del numero di risposte a ciascun test.