

Luigi Di Berardino Alfonso Angrisano
Romeo Compostella

ORTICARIA

Guida alla diagnosi

Malattia antica, già nota ai greci, l'orticaria continua a essere differenziata nelle sue varie forme e partire dal xvi-xvii se. Infatti, l'accrescimento della patologia allergica in generale e dell'orticaria in particolare è dovuto principalmente alle profonde modificazioni socio-economiche degli ultimi tre secoli. Oggi, i cibi in scacca, l'inspirazione atmosferico, l'abuso dei coloranti sembrano non poter essere disgiunti dall'avvento di tale patologia. Ma se la diagnosi di orticaria è relativamente facile, più ardua è avere l'individuazione della malattia. Insomma massale gli autori, dopo una rassegna delle caratteristiche generali dell'orticaria, si soffermano sui vari fattori etiologici proponendosi, con l'aiuto di tabelle chiare e ricche di informazioni, di facilitare al medico l'approssimativa diagnosi.

Luigi Di Berardino, dermatologo, si è dedicato per anni all'allergologia attraverso la ricerca clinica e di laboratorio.

Alfonso Angrisano e Romeo Compostella, rispettivamente assistente e primario della divisione di pediatria dell'ospedale di Bellate (Mi), da anni vi coordinano il Centro di Allergologia Pediatrica.

Numerosi loro lavori scientifici sono pubblicati sulle più importanti riviste italiane e internazionali.

L. 14.000 (I.I.)

ISBN 88-7802-011-7



9 788878 020115

Luigi Di Berardino Alfonso Angrisano Romeo Compostella ORTICARIA

GUERINI
E ASSOCIATI

*Luigi Di Bernardino Alfonso Angrisano
Romeo Compestella*

ORTICARIA

Guida alla diagnosi

© 1987 Editrice Ambrosio Guerrini e Associati s.r.l.
Via A. Scime 7 - 20130 Milano

Prima edizione: novembre 1987

Copertina di Fulvio Antonini

Printed in Italy

ISBN 88-7880-031-7

GUERRINI
E. ASSOCIATI

9	PRESERTAZIONE del prof. Paolo Macrogassa
11	ORTICARIA – GUIDA ALLA DIAGNOSI
13	1. GENERALITÀ SULL'ORTICARIA
13	1.1. Criteri classificativi
14	1.2. Obiettività clinica
15	1.3. Ericepatogenesi
19	1.4. Istologia delle lesioni
19	1.5. Diagnosi
21	1.6. Andamento clinico
21	1.7. Terapia
23	1.8. Prevenzione
25	2. ORTICARIE DA AGENTI SPECIFICI
25	2.1. Orticaria da aliosensi
30	2.2. Orticaria da additivi
41	2.3. Orticaria da farmaci
49	2.4. Orticaria da contatti
51	2.5. Orticaria da aeroallergeni
53	3. ORTICARIE SINCRONI
54	3.1. Orticarie meccaniche
56	3.2. Orticaria da freddo
59	3.3. Orticaria solare
60	3.4. Orticaria colinergica
61	3.5. Orticaria adrennergica
62	3.6. Orticaria aquagrica
63	4. ORTICARIE SECONDARIE
63	4.1. Orticarie secondarie e malattie sistemiche

65 4.2. Oticaria e malattie infettive
66 4.3. Oticaria e parassiti intestinali

PRESENTAZIONE

69 5. ALTRI TIPI DI OTICARIE
69 5.1. Oticaria psicosomatica
69 5.2. Oticarie ereditarie
70 5.3. Miscellanea

73 6. TERAPIA

81 7. CONCLUSIONI

85 BIBLIOGRAFIA

91 INDICE ANALITICO

94 INDICE DELLE TABELLE

L'oticaria è malattia antica già nota ai greci che chiamarono con il termine *ενδοση* (enidosi) quella fugace affezione cutanea caratterizzata da piccoli noduli rilevati e pruriginosi.

Solo nel XVIII-XIX secolo, però, fu proposta una differenziazione delle forme otticarioidi ed un raggruppamento della malattia nel *genere enidosi* a testimonianza di un aumento di tale patologia in Europa, che già in quegli anni fu motivato con le modificazioni socio-economiche indotte dagli insediamenti arabi.

Si riteneva infatti che l'oticaria potesse essere correlata al modo vivendi e che l'aria, il clima, l'alimentazione, il modo di vivere fossero responsabili della malattia. Questa affermazione, a prima vista ingenua, manterrà senza dubbio una propria attuale validità se è vero, come è vero, che anche oggi le profonde modificazioni di costume degli ultimi decenni possono aver contribuito al notevole incremento della patologia allergica in genere e dell'oticaria in particolare.

La riduzione dell'allattamento al seno, lo overzammamento precoce del latte con cibi spesso non idonei, l'inspirazione atmosferico, l'abitudine al cibo inscatolato e conservato, la maggior diffusione degli additivi, dei coloranti e del simeticon possono non essere correlati a questo tipo di patologia.

Spesso è relativamente facile, e non solo per lo specialista, porre diagnosi di oticaria, affezione assai comune (circa il 20% della popolazione ne è colpita una volta nella vita) e molto caratteristica per le sue manifestazioni pomposi cutanee.

Più arduo è senza dubbio l'inquadramento di questa malattia che, a dispetto del monomorfismo delle alterazioni cutanee, prevede non solo diversità di forme cliniche per intensità, estensione, durata, ma anche molteplicità di meccanismi patogenetici (immunologici e non) e, soprattutto, un grandissimo e-

sempre crescente numero di possibili agenti etiologici sensibilizzanti, cui non sempre è correlabile la sintomatologia. Per questo motivo una percentuale notevole di orticarie, variabili secondo le statistiche dal 20 al 70%, rimane, al termine dell'iter diagnostico, idiopatica, ovvero senza che possa essere messo in evidenza un sicuro fattore scatenante.

Per ridurre questa percentuale d'incertezza è opportuno che, accanto ad un'attenta raccolta anamnestica e ad un accurato esame fisico del paziente, le cui informazioni e impressioni sono spesso decisive ai fini di un preciso inquadramento etiologico, al medico specialista o generico siano ben chiare le possibili cause di malattie che devono essere studiate prima di arrendersi di fronte alla forma cosiddetta essenziale.

In questo contesto trova una propria collocazione questo manuale nel quale gli autori, dopo una rapida rassegna delle caratteristiche generali dell'orticaria, si soffermano sui vari fattori etiologici proponendosi, con l'aiuto di chiare ed interessanti tabelle, di facilitare al medico l'approccio diagnostico.

Potiamo più che mai appropriato il sottotitolo «Guida alla diagnosi».

*prof. Paolo Maniezza
Ordinario di Farmacologia
Realtà Magnifica
Università di Milano*

ORTICARIA

GUIDA ALLA DIAGNOSI

I. GENERALITÀ SULL'ORTICARIA

Il punto orticarioide è una fra le lesioni dermatologiche di più frequenti osservazioni da parte del medico di base e dello specialista. Anzi, tale manifestazione è di riscontro così comune che generalmente lo stesso paziente riesce a diagnosticarla. Come è noto, infatti, si ritiene che il 20 per cento circa della popolazione, sia adulta che infantile, presenti almeno una volta durante il corso della vita, un episodio di orticaria.

L'eruzione cutanea è accompagnata quasi sempre da prurito più o meno variabile, ed è probabile che il suo nome prenda origine dall'analogia reazione provocata dal contatto delle ortiche sulla pelle. In un cinquanta per cento dei casi l'orticaria può essere associata ad edema, costituendo la sindrome orticaria angioedema, che non deve essere confusa con l'angioedema ereditario che, come vedremo, è una patologia autosomica dominante caratterizzata da un'alterazione quantitativa o qualitativa dell'inibitore della C₁ esterasi e quindi da un'attivazione del sistema complementare.

I.I. Crises classificate

L'orticaria è una patologia multifattoriale che presenta etiologie ed ipotesi patogenetiche diverse e non ancora ben determinate, e spesso si associa ad alcuni eventi concomitanti importanti e molto spesso sconosciuti.

Pertanto i vari tentativi di classificazione finora proposti risultano spesso inadeguati. L'unico criterio d'inquadramento valido è quello basato sulla durata delle manifestazioni cliniche, che permette di suddividere le orticasie in:

- 1) acute se la durata delle manifestazioni è inferiore a 6 settimane;

AVVERTENZA

I nomi riportati nel testo rimandano alla bibliografia.

- 2) croniche se superiori alle sei settimane;
- 3) ricorrenti se si verificano dai 3 ai 6 episodi ogni anno.

1.2. Osservanza clinica

L'obiettività clinica della malattia è caratterizzata:

- 1) dalla comparsa transitoria di poni più o meno eritematosi non simmetrici, rilevati sul piano cutaneo, di dimensioni variabili da pochi milimetri a dieci e più centimetri, di forma rettangolare o policilica, spesso biancastri al centro, che possono presentarsi su tutta la superficie corporea. La loro comparsa è a posso e il loro aspetto è tipicamente polimero sia per variabilità individuale che per i molteplici famosi esiologici ed i diversi meccanismi patogenetici;
- 2) dal prurito più o meno accompagnato che è solitamente più intenso al momento della comparsa dei poni;
- 3) dall'edema, che quando interessa il sottocutaneo, può evocare la sintomatologia angiodermatitica con lesioni che, qualsiasi scarseggiano eritematosi e poco prurigineose, sono a volte accompagnate da dolori e bruciori. Le aree più frequentemente interessate sono il volto, i genitali e l'estremità. Particolare rilievo clinico risente l'edema quando interessa le mucose delle vie aeree superiori e del tratto gastroenterico realizzandosi, nel primo caso, una sindrome fessocostruttiva talvolta anche molto grave e, nel secondo caso, una sintomatologia dispeptica con nausea, vomito e diarrea.

Le manifestazioni cutanee possono essere talvolta associate a malattie focali, sistemiche e/o a shock anafilattico.

La simultanea comparsa delle manifestazioni cutanee ed il loro decorso a rapida risoluzione rendono, come già detto, solitamente facile la diagnosi di orticaria, tali criteri sono del tutto inadeguati però per precisare anche il solo sospetto di una forma particolare.

L'orticaria può colpire tutta la popolazione senza distinzione di età e di sesso. Nei bambini predomina la forma acuta e sono insoliti meno frequenti la cronica e la ricorrente, come pure assai meno frequenti sono nell'età infantile le orticarie di origine fisica.

Negli adulti invece sono più frequenti le forme croniche e

ricorrenti. Le donne e la media età sembrano essere maggiormente colpite.

1.3. Eziopatogenesi

Molteplici sono i fattori in grado di scatenare l'orticaria.

Tavella 1. Possibili cause di orticaria

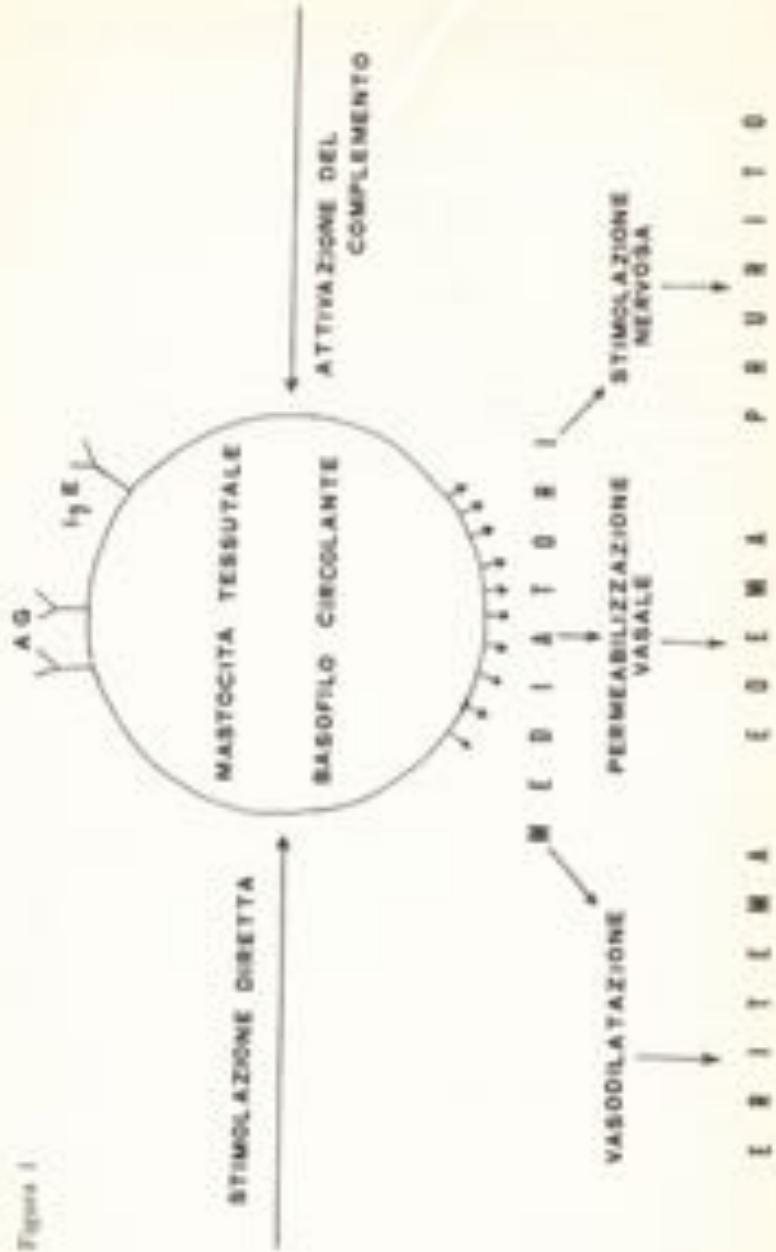
Armadillimenti	Infestazioni parassitarie
Allergici	Prodotti biologici
Aggressi fisici e meccanici	Problematiche psicologiche
Additivi	Malattie sistemiche
Farmaci	Sostanze di origine vegetale
Infezioni	Sostanze di origine animale

La diversità esistente fra i vari agenti eziologici lascia presupporre che, sia pure per strade diverse, essi confluiscono in una via comune. Infatti, l'evento patogenetico più importante è da ritenersi l'attivazione immunologica e/o extraintumologica dei mastociti tessutali e basofili circondanti del sangue, cui fa seguito la liberazione dei mediatori chimici (v. fig. 1).

Oltre all'histamina, nota da tempo, la cui iniezione intradermica produce prurito, vasodilatazione e orticaria, sono stati recentemente individuati altri mediatori (circa venti), che possono essere classificati in base alle caratteristiche di produzione e di rilascio ed il cui ruolo non sarebbe di secondaria importanza.

Tavella 2. Crise di classificazione dei mediatori delle flogosi

PREFERATE, A BALANZO RAPIDO
Histamina
Fattore chemiotattico degli eosinofili
Fattore chemiotattico dei neutrofili
PREFERATE, A BALANZO LENTO
Epatina
Chimotripsina, tripsina
Arilsulfatasi



NOCIVA SESSUALE DA CIRCOLANTE ATTIVATO
 Non-reactive substance of anaphylaxis SRS-A
 Leucotrieni LT C₄, D₄, E₄
 Prostaglandine PGD, PGE, PGF_{2α}
 Acido 12-L-idrossi 5,8,10,14, eicosatetraenoico HETE
 Acido 12-L-idrossi 5,8,11, epideca trinenoico HHT
 Fattore attivante le plasmelle PAF

NOCIVA SESSUALE DA CIRCOLANTE INATTIVATO
 Acetilcolina
 Serotonin

Accanto a questi devono essere ricordate le anafilassiine C_{3a} e C_{5a}, prodotte dall'attivazione della via classica ed alterna del complemento e di altri fattori della coagulazione e della fibrinolisi. L'insieme di queste sostanze determina:

- 1) una vasodilatazione ed una permeabilizzazione dei vasi e quindi l'edema;
- 2) la reazione flogistica;
- 3) a livello polmonare il broncospasmo e l'ipersecrezione bronchiale.

A questi mediatori, già noti da tempo, se ne aggiungono altri, di più recente riscontro, quali le cosiddette lipossine, provviste di effetto insieme le cellule T ad attività natural killer.

Secondo la classificazione di Gell e Coombs, i meccanismi immunologici relativi ad una stimolazione antigenica possono essere divisi in quattro classici tipi, anche se una visione più moderna prevede l'attivazione completa del sistema immunologico, con la prevalenza di una risposta rispetto ad un'altra.

Come è noto, la risposta di primo tipo coinvolge l'antigeno dell'individuo e innesca la produzione di IgE e forse delle IgG₁, dette anche IgG ST-S (short term sensitization), il cui ruolo non è stato definito. Queste globuline, come ormai sanno da tempo, si legano con il recettore Fc ai mastociti tessutali ed ai basofili circolanti e, quando l'antigene lega a poste due Fab affaccianti, innesca una serie di eventi biochimici interposti tra l'attivazione della membrana e l'estruzione dei granuli citoplasmatici e quindi dei mediatori. In tabella 3 sono riportate le cause più frequenti di urticaria immunologica di primo tipo.

Tabella 3. Cose più frequenti di urticaria immunologica di tipo I^a

Aeroallergeni	Solari
Antigeni da cibo	Raggi solari (285-320 e 400-500nm)
Punture d'insetti	Freddo (urticaria a freddo)
Farmaci	Meccaica (dermatoxicogenesi)

Molto rara è l'urticaria determinata con meccanismo di secondo tipo (come nell'incompatibilità trasfusionale).

Gli immuno-compleSSI antigeni anticorpo inducono le urticarie immunologiche di terzo tipo, attivando la cascata complementare e, quindi, la liberazione delle anafilassi-ine. Le cause più frequenti di tale forma sono riportate in tabella 4.

Tabella 4. Cose più frequenti di urticaria immunologica di tipo III^a

Infezioni	Malattie da virus
Farmaci	Nefrite
Malattie autoimmuni	Crioglobulinemie

Ma non sempre la patogenesi dell'urticaria è immunologica. Alcune infatti, soprattutto quelle croniche, riconoscono meccanismi di tipo extraimmunologico, ovvero, la liberazione dei mediatori senza la partecipazione del sistema immunitario.

Nella tabella 5 sono riportati i meccanismi ipotizzati come responsabili di queste urticarie e nella tabella 6 le cause più frequenti.

Tabella 5. Meccanismi ipotizzati di comuneamento dell'urticaria e patogenesi extraimmunologica

Degranulazione diretta dei mastociti
Attivazione del complemento
Interferenza con il metabolismo dell'acido arachidonico
Interferenza con il sistema delle chinine

Tabella 6. Cose più frequenti di urticaria e patogenesi extraimmunologica

Veleni vegetali ed animali	Mezzi di conservazione
Alimenti	Fenoli
Additivi	Peptidi basici
Sostanze ad alto peso molecolare	Lecitina
Farmaci	Legumi secchi

1.4. Etiologia delle lesioni

Poiché molti sono i processi intropatologici che si realizzano nella pelle ad evocare clinicamente l'urticaria, si pone la necessità di studiare ogni forma singolarmente.

In generale la lesione urticaria è costituita da dilatazione vasodilatata, edema e dall'infiltrazione del derma da parte di cellule polimorfie come eosinofili, linfociti ed istiociti. Nell'urticaria cronica le lesioni sono costituite da un'infiltrato non necrotizzante perivascolare di cellule mononucleari¹. Valutando comparativamente la cute dei pazienti con urticaria cronica e quella di soggetti sani, non si rilevano differenze nel numero di polimorfonucleati, mentre si nota un'aumento quattro volte maggiore di linfociti e dieci volte maggiore di mastociti nella cute di pazienti affetti da urticaria cronica².

1.5. Diagnosi

La diagnosi clinica generica di urticaria, come già detto, non presenta solitamente grandi difficoltà poiché sia la morfologia che l'andamento delle lesioni sono del tutto tipici. Inoltre, le prove solitamente impiegate per la diagnosi sono positive e spesso causalmente correlabili con la sintomatologia. Poiché come dice un vecchio proverbio, «l'uomo vede solo quello che conosce», per poter effettuare un corretto approccio diagnostico, è necessaria da parte del medico la conoscenza delle possibili cause di urticaria e dei meccanismi patogenetici, talvolta dimostrati, talvolta solo ipotizzati. In generale, se il pariente ha osservato un rapporto causa effetto più o meno evidente, la diagnosi sarà facile da verificare, altrimenti sarà destinata il più delle volte a rimanere indefinita.

Come sempre un momento di grande importanza diagnostica è l'anamnesi che deve rendere ad identificare:

- 1) le fonti di allergeni nell'ambiente domestico e professionale;
- 2) alimenti, additivi e farmaci ingeriti nelle ore antecedenti l'evento urticario;
- 3) cause fisiche correlate;
- 4) i sospetti eziologici del paziente.

È necessario inoltre indagare sulla familiarità, sia in senso ereditario dell'urticaria che sulle specifiche manifestazioni.

Si procederà quindi ad un accurato esame clinico generale, tenendo conto delle malattie focali e sistemiche potenzialmente correlate, ed ad una minuziosa analisi della cute, nel tentativo, per quanto possibile, di orientare la diagnosi. Quindi le ipotesi patogenetiche saranno valutate con prove specifiche, ben consci che in un'ampia percentuale di casi, circa il sessanta per cento, non è evidenziabile una causa certa e ciò comporta che l'urticaria sia definita idiopatica. Questa percentuale, però, è destinata a ridursi, per il perfezionamento delle indagini diagnostiche e per l'aumentato numero di ricerche cliniche. Anche noi abbiamo in tal senso contribuito evidenziando un importante ruolo eziologico degli acari domestici e delle siderate, capaci, a nostro avviso, di scatenare l'urticaria cronica con meccanismo IgE mediato in una consistente percentuale di casi¹. Molti autori, al fine di chiarire l'eziologia dell'urticaria, sono soliti sottoporre i loro pazienti ad accertamenti diagnostici di routine. Come schema esemplificativo riportiamo in tabella 7 il protocollo suggerito da Monroe e Jones².

Tabella 7. Accertamenti per la diagnosi di urticaria

ESAMI SEROCHEMICALI		
Eosinofili	Anemia	Glicosuria
VES	TAS	RA um
SGOT	SGPT	yGT
T ₁ di Quick	Bilirubinuria	Quadro lipidico
T ₂	T ₂	ANF
C ₁	C ₁	TPHA
Orotellurografia*	Cronoglobuline*	RAST**

* Solo per urticaria da freddo

** Solo per urticaria angioedema

RICERCA DI SINGOLI RATTORI		
Visita ORE	Tampone faringeo	Oriopantomografia
Xerofilia seni paranasali	Xerofilia Tube digerente	Calciostrofografia
Visita ginecologica	Servizio vaginale	

RICERCA DI AFFESSIONI MECCANICHE URTEANTI

RICERCA DI PARASITI NELLE PEGG

PROVE URTEANTI: scarificazione con pollini, insetti, molla, alluminio.

PROVE EPICTIASME: serie standard, professionale, farmaci.

DIRETTE DI ELIMINAZIONE: se l'anamnesi lo giustifica

PROVE DA MORFO: solo per l'urticaria fissa

PROVE DA FREDDO E CALDO

TEST DI SENSIBILITÀ CON ADDITIVI ALIMENTARI

1.6. Andamento clinico

L'andamento clinico dell'urticaria è generalmente favorevole anche se, a volte, le forme idiopatiche recidivano per lungo tempo ed anche se sono associate alla malattia manifestazioni sistemiche a volte gravi³. Solo rarissimamente l'insorgenza acuta della sindrome urticaria angioedema può compromettere la sopravvivenza del paziente.

1.7. Terapia

La condotta terapeutica sarà diversa a seconda che si tratti di forme ad eziologia nota oppure idiopatiche; nel primo caso, coinciderà con l'allontanamento della causa, quando ciò sarà possibile, e, nel secondo caso o quando una completa soppressione dell'antigene risalterà non praticabile, sarà necessariamente di tipo sintomatico. Alcuni orari di terapia saranno forniti, haddove sono indicati, per ogni singola forma e nel capitolo delle conclusioni finali.

Riteniamo che per meglio definire l'andamento clinico dell'urticaria e l'efficacia della terapia attuata sia opportuno far compilare dal paziente un diario giornaliero appositamente preparato; in tabella 8 è riportato quello da noi adottato.

Tavola 8. Dati clinici allergologici per pazienti con urticaria.

Autunno	Inverno	Mese	Cognome, nome
Modificazione cutanea:	Quattro	3	
assenti 0, modeste 1,		4	
intense 2.		5	
Purulente:		6	
assente 0, modesto 1,		7	
intenso 2.		8	
Audiofonata:		9	
assenti 0, modesto 1,		10	
intenso 2.		11	
Casi di prurito:	12	13	
Totale:	14	15	
quale:			
TOTALE			

II. Prevenzione

Si è già detto della prevenzione secondaria, che si realizza affrontando la causa scatenante, per imperfette, quando è possibile, l'incorgere della sintomatologia.

Attualmente, però, studi sempre più numerosi cercano di valutare la possibilità di una prevenzione primaria delle malattie allergiche in genere, e quindi anche dell'urticaria, quando essa costituisce una manifestazione della atopia. La più rilevante possibilità in questo senso, è quella di individuare in ambito per e peri-natale il bambino a rischio allergico, sulla base soprattutto della familiarità positiva per atopia e di alcuni dati ematoologici neonatali, il più importante dei quali è quello delle IgE totali corporeali.

In questi soggetti, i programmi, secondo i vari protocolli, prevedono la bonifica ambientale per i più importanti aerosallegeni (acari, episelli e piante) ed in caso di ipogalattia materna l'utilizzo di latte cosiddetti ipoallergici, come gli idrolizzati pasterici o lattei alternativi, quali quelli di soia, che nella nostra personale esperienza sono quelli che meglio si adattano alla realizzazione di queste finalità. Le segnalazioni provenienti dalla letteratura sono ancora non univoche ed andrà valutato nel tempo il possibile beneficio che potrà ottenersi anche nel campo delle urticarie.

Al termine di questa rapida rassegna introduttiva sugli aspetti generali dell'urticaria, ci sembra opportuno evidenziare che, accanto ad una facilità più volte ribadita di diagnosi generica, sussiste una complessità del problema che può rendere assai arduo uno specifico inquadramento diagnostico e terapeutico della malattia.

2. ORTICARIA DA AGENTI SPLENDIDI

2.1. Oticaria da alimenti

È noto sin dai tempi di Lucerino (*quod ali cibus vel alio factus esse omenum*) che alcuni individui, di qualsiasi età ed in qualsiasi momento della vita, possono non tollerare più un determinato cibo. L'orticaria è uno dei modi di manifestarsi di tale intolleranza.

L'apparato gastroenterico può essere visto come zona di confine fra l'organismo e l'esterno: quantità di sostanze estranee (non proprie) che giornalmente vi transitano, senza provare normalmente reazioni avverse, che si verificano invece in alcuni individui «predisposti» nei quali si instaura una patologia che può interessare non solo l'apparato gastroenterico ma anche quello respiratorio e cutaneo.

Gli alimenti, e con questo termine intendiamo anche le bevande e i preparati da masticare e da succhiare, sono in grado di scatenare isticarie e spesso la sindrome isticaria angioedema, sia per ingestione sia per contatto. Di quest'ultima evenienza sarà detto in seguito, così come successivamente sarà preso in considerazione il ruolo degli additivi alimentari che, presenti frequentemente nei cibi, sono a volte i veri responsabili della malattia.

L'orticaria da alimenti, contrariamente a quanto capita per quella da additivi, si manifesta solitamente nella forma acuta ed è più frequente negli atopici. Questo dato, oltre a fornire indicazioni utili ai fini di una diagnosi differenziale, induce ad ipotizzare una prevalenza di meccanismi patogenetici IgE mediati. Comunque, la patogenesi dell'orticaria alimentare non è solo di tipo immunologico, e quando la malattia è scatenata dalla liberazione aspecifica (extraimmunologica) dell'histamina e/o degli altri mediatori, si realizza il quadro della cosiddetta pseudo allergia alimentare.

In entrambi i casi il fattore più importante è un aumento del passaggio di macromolecole attraverso la mucosa intestinale, che perde la sua funzione di barriera filtrante per una serie di numerosi e complessi motivi, fra i quali i più importanti potrebbero essere la carenza di IgA secretorie, le alterazioni strutturali della mucosa quali quelle del periodo neonatale, le lesioni morfolazionali, in genere secondarie alla patologia gastroenterica acuta o cronica.

Riprendendo il concetto di pseudo allergia alimentare, ribadiamo per chiarezza, che essa è una patologia causata da ingestione di cibi o sostanze non specificamente alimentari in essi contenute, con sintomatologia simile a quella delle allergie alimentari ma con patogenesi sicuramente extrainternologica, non mediata cioè dalla interazione antigene-anticorpo. Questa distinzione deve essere tenuta sempre presente per evitare di etichettare con il termine allergico molte manifestazioni cutanee che certamente non sono su base reattiva. A parte, però, queste considerazioni generali, attualmente non siamo in grado di definire con precisione quella complicata serie di fenomeni non immunologici che, coinvolgendo numerose popolazioni cellulari e moltissimi fattori umorali, portano alla liberazione dei mediatori della flogosi, di cui il più importante, anche per questa patologia, è certamente l'istamina⁵.

Per meglio comprendere quest'ultimo importante momento patogenetico cercheremo di definire che cosa si intenda per omoeostasi istaminica e quali siano i fattori che la regolano.

La mucosa intestinale è particolarmente ricca di mastociti, pertanto una notevole quantità d'istamina si libera dalla degranulazione cellulare e tende a diffondersi nel circolo ematico, ostacolata nel passaggio da numerosi fattori finalizzati a mantenere la concentrazione ematica costante (circa 1 mg/ml). Sono coinvolti in questo meccanismo regolatore:

- 1) alcune popolazioni batteriche saprofite;
- 2) le glicoproteine del glicocalice;
- 3) sistemi enzimatici specifici;
- 4) resinofili;
- 5) enzimi epatici;
- 6) proteine sieriche con capacità istaminopessica.

Questo meccanismo omoeostatico potrebbe in alcune condizioni alterarsi permettendo il realizzarsi dei quadri clinici propri

della pseudo allergia alimentare. Tali condizioni potrebbero essere:

- 1) alimenti ad alto contenuto d'istamina e/o tiramina e/o fisiotetramina;
- 2) alterazione della mucosa digestiva;
- 3) ipersensibilità verso l'istamina.

Vale la pena di ricordare che l'istamina è necessaria ed è pertanto inutile la cottura dei cibi che ne sono ricchi. La pseudo allergia alimentare comprende diversi quadri clinici fra i quali ricordiamo:

- 1) urticaria cronica;
- 2) cefalea vasomotoria;
- 3) rinite, asma;
- 4) turbe funzionali dell'intestino;
- 5) iperattività del bambino;
- 6) shock istaminico.

Fra questi quadri clinici l'urticaria è certamente la manifestazione preferenziale, realizzandosi in circa il cinquanta per cento dei casi. Diversa è l'idiosincrasia alimentare che si ritiene sia dovuta a carenze enzimatiche e di cui l'esempio più tipico è il deficit di lattasi, congenito o transitorio.

Qualsiasi alimento possa essere causa di urticaria anche se non consumato frequentemente (lattiche)⁶, riportiamo in tabella 9 gli alimenti più spesso responsabili delle manifestazioni allergiche. Nell'adulto la frutta sembra essere l'alimento maggiormente indiziato, mentre il latte lo è sicuramente nel bambino piccolo.

La diagnosi è basata sull'anamnesi, sulle prove cutanee sia con estratti commerciali che freschi, sulla determinazione sierica delle IgE specifiche, e sulla dieta di privazione-scatenamento.

Tavola 9. Alimenti maggiormente responsabili di urticaria

Alcool	Formaggi
Latte	Uova
Riso	Cioccolato

Mais
Crostacci
Merluzzo
Pomodoro, cipolla, patate, piselli

Latticini
Frutta, pesce, albicocca, arancia, banana, mela, pera
Frutta secca

La correlazione fra prove cutanee e/o «RAST» con la sintomatologia clinica è, però, molto bassa (circa il 10%) osservandosi molto spesso false positività o negatività, ragione per cui l'eliminazione dell'alimento incriminato non porta alla guarigione.

Il metodo più valido per la diagnosi è senz'altro la dieta di privazione-scatenamento che, peraltro, potrebbe consentire anche la valutazione di eventuali reazioni crociate. Le modalità di esecuzione del test devono essere attentamente definite e, talvolta, la prova di scatenamento va eseguita in ambiente ospedaliero, ponendosi verificare una serie di reazioni indesiderate, anche gravi (v. tab. 10).

Tabella 10. Modalità di comportamento per le diete di privazione-scatenamento

La dieta di privazione deve essere eseguita rigorosamente per 3-4 settimane, la quantità è libera per gli alimenti consentiti e non sono permessi aggiunte neanche se a catrame occasionale; gli alimenti sono:

Latte di soia, acqua, si
Pane comune, fette biscottate, grissini
Pasta comune, riso, semola di frumento, polenta
Carne di cavallino, agnello, coniglio
Lattuga, finocchi, carciofi, carote, spinaci
Olio di semi di mais, sale, pepe, rosmarino
Mele e pere sbucciati, finissimi

Al termine del periodo di restrizione dietetica, si possono verificare due ipotesi, nella prima la sintomatologia regredisce e quindi si passerà alla dieta di sostituzione, reinserendo ogni tre giorni i seguenti gruppi di alimenti: latte e derivati, soia, semi vari, frutta e, gradualmente, tutti quelli che il paziente ha l'abitudine di mangiare; nella seconda ipotesi la sintomatologia persiste e quindi si passerà alla seconda dieta di privazione, durante la quale per 3 settimane saranno proibiti gli alimenti permessi dalla prima dieta di eliminazione; regredendo la sintomatologia si effettuerà la seconda dieta di sostituzione, reinserendo in ordine: finocchio, olio di semi di mais, riso, latte di soia, mela, pere e finocchi. Se la sintomatolo-

gia non regredisce è probabile che l'urticaria non sia d'origine alimentare.

Tenendo presente inoltre, che, come già segnalato, alcuni alimenti possono avere come caratteristica farmacologica un alto contenuto di mediatori e/o sostanze in grado di liberarli, è opportuno sottoporre i pazienti preliminarmente ad una dieta priva di tali cibi (v. tab. 11).

Un alimento noto in tal senso è, per esempio, il pomodoro. Infatti i pazienti, pur riferendo di presentare una inequivocabile reazione pomoidale dopo l'ingestione di pomodoro, quando sono sottoposti a specifiche prove allergometriche, queste non risultano significative, in quanto provocano comparsa di modesto rritrimento senza prurito. È probabile che questa lieve reattività cutanea non abbia valore diagnostico, ma debba essere valutata come una specifica liberazione di mediatori¹⁰.

Tabella 11. Dieta palmarina priva di cibi ad alto contenuto di mediatori

Alimenti da evitare:

Bevande:	vino, birra, soprattutto, latte, coca-cola
Farmaci:	paste, bicarbonati
Formaggi:	sono consentiti solamente il parmigiano (in quantità moderata) e la mozzarella
Insaccati:	tutti i salumi
Carni:	mialto, cacciagione, fegato, frittare varie
Pesci:	crostacei, tonno, sardine, alici, salmone, aringhe, carciole
Legumi:	fagioli, piselli, orzi, fave
Ottaggi:	pomodori (freschi e/o in conserva) patate, spinaci, verdi, cavolfiori, fave
Frutta:	fragole, uva, fichi, melone, banana, mela, noci e nocciole mandorle, casticia (Annona, papaya...)
Altro:	agli, bianco d'uovo, cioccolato, alimenti conservati in scatola, dolci per bimbi

Un capitolo relativamente nuovo delle allergie alimentari è quello delle reseptività crociate fra alimenti ed altri allergeni. Una recente originale segnalazione¹¹ presenta venti casi di allergia al sedano con concomitante cutipositività al polline di

artemisia (composte) o betulla, i pazienti erano affetti (diciassette casi su venti) da orticaria o da sindrome orticaria angioedema. Vi sono poi altri esempi di reattività crociata come quella fra crostacei¹¹, fra vari tipi di pesce¹², fra i cereali, fra cereali e graminacee¹³, fra mela, carota, patata e polline di betulla¹⁴.

Per quanto concerne la terapia, quella più ovvia consiste, quando è possibile, nell'evitare l'ingestione dell'alimento responsabile. Scarsi risultati sono stati ottenuti con la terapia farmacologica preventiva (disodioscromoglicato, chetotifene). Tuttora controversi i tentativi d'iposensibilizzazione specifica.

2.2. Orticaria da additivi

Sono considerati additivi quelle sostanze chimiche prive di potere nutritivo o impiegate a scopo non nutritivo, che si aggiungono, in qualsiasi fase della lavorazione, alla massa o alla superficie degli alimenti, per conservare nel tempo le caratteristiche fisiche, chimiche o fisico-chimiche, per evitarne l'alterazione spontanea o per imparire ad essi, oppure per esaltarne favorevolmente, particolari caratteristiche d'aspetto, di sapore, di odore e di consistenza.

Il largo e crescente impiego che gli additivi trovano nell'industria alimentare e farmaceutica, come coloranti, addolcanti, aromatizzanti e conservanti, giustifica l'interesse anche allergologico per questo gruppo di sostanze molto eterogeneo che sempre più spesso è riconosciuto come agente etiologico di reazioni allergiche in senso lato.

Essi sono, infatti, in grado di evocare quadri clinici polimorfi che comprendono, oltre all'orticaria, anche asma, shock ed altre manifestazioni che spesso sono specifiche per ogni singolo prodotto.

Un dato significativo per la comprensione della rilevanza del problema è che circa il 20% delle orticarie trova negli additivi la causa scatenante, e che da quando i primi sospetti furono posti, già molti anni orsono, per gli ancoloranti¹⁵ le prove di scatenamento specifico hanno dato positività variabile dal 15 al 40%.^{16,17,18} È conveniente esprimere le concentrazioni degli additivi in parie per milione (ppm) o in mg/ml ma, ai fini generali, è comunque opportuno considerare sempre la quantità totale ingerita dal paziente.

Attualmente non è ancora possibile precisare quali siano i fattori patogenetici che probabilmente variano per ogni singola sostanza. In generale si ritiene che essi siano responsabili, con meccanismo extrainmunologico, della liberazione dei mediatori, ed in particolare dell'istamina, portando così a scatenare quelle che vengono definite reazioni pseudo-allergiche, già segnalate nell'orticaria alimentare, e dello stesso tipo di quelle indotte dai farmaci.

La diagnosi è particolarmente difficile perché la presenza di tali sostanze non è sempre, anzi quasi mai, indicata sulle etichette. Ciò è possibile poiché la legge che regola la materia prevede che l'indicazione possa essere omessa quando la quantità di additivo non supera il 5% della dose massima consentita, per l'alimento appartenente. Inoltre, poiché, come già visto, i meccanismi patogenetici non sono ben conoscibili e sono spesso diversi da sostanza a sostanza, è difficile riportare l'incidenza dei singoli additivi anche a causa dei pochi e discordanti valori riportati in letteratura.

Di fronte al sospetto clinico di orticaria da additivi è opportuno sottoporre il paziente, prima delle eventuali prove di scatenamento specifiche, ad una dieta finalizzata ad escludere tutti quegli alimenti o farmaci che solitamente contengono additivi (v. tab. 12).

Tabella 12. Dieta senza additivi

Per 21 giorni è posto diritto assoluto di assumere i seguenti alimenti:

Scaldare in guerre: gelati, fagioli, minestrine, ecc.
Vino, birra ed altri alcolici, torte e succhi di frutta
Insaccati, crostacei, patatine fritte, patate in polvere
Pasta conservata
Latte, yogurt, burro, margarina, e formaggi
Salse pronte, marmellate, marmite
Pomodori, zucchini, cotechini, soia, fichi, meloni, ciliegi
Caffè inastato, dolci e pasticceria varie: caramelle, canella, gommelli da masticare, caramella, gelati, marmellata, gelosse, budini, creme, baciotti
Fumari, pasti desidratati con additivi

I test di provocazione possono essere eseguiti in ambulatorio, salvo alcuni casi particolari dove è opportuno che la ricerca

avvenga in ambito ospedaliero, poiché si possono scatenare severe reazioni. È inoltre buona norma non eseguire le prove se il paziente ha in atto una sintomatologia grave. In età pediatrica i dosaggi vanno ridotti a 1/3.

La risposta positiva al test, ovvero la comparsa dell'urticaria, può verificarsi entro 24 ore dalla somministrazione della sostanza in esame e solitamente la severità delle reazioni è tanto maggiore quanto più precoce è la loro insorgenza.

Nelle tabelle 13-14 sono riportati gli additivi utilizzati dall'industria, nella tabella 15 quelli di più specifico interesse allergologico con i dosaggi di massima impiegati nelle prove di evocazione.

La terapia che porta a risultati brillanti, con completa remissione della sintomatologia¹⁰, si basa sull'eliminazione degli additivi dalla dieta. Riporiamo, per alcuni additivi le schede relative con informazioni di catene di generale e meccanismo.

Tabella 15. Additivi omosintetici

A) Antimicrobici

A1. acidi e sali grassi ed olii (escluso oliva), formaggi, cavioli e simili, semiconserve ittiche, maionese, dolci da frutta, pane in cassetta, frutta secca.

A2. bicarbonato e sali semiconserve ittiche, caviale e sardellini, bolliti analcoliche, vini, maionese e salte condimenti, alcuni formaggi.

Emulsificanti e derivati: semiconserve ittiche, caviale e sardellini, bolliti analcoliche, maionese.

Antiossidanti e derivati: semiconserve ittiche, caviale e sardellini, bolliti analcoliche, maionese.

Acetato sulfato e derivati: vino, formaggio, succo di frutta, birra, marmellate e gelatine di frutta, farine e fiori di pane, patate croccante-fritte in finta, carne preparata-macinata-conservata salata, frutta secca, sonzetti, mostarda di frutta, baccalà, frutta candita, ghiaccio, bolliti analcoliche, liquori a base di frutta, crostacei di mare, amidi e frcole, polpa d'aglio fresca, fanghi inscatolati, pepe verde, sale acide, frutta fresca, alcuni tipi di formaggi, vegetali piccili-cipolla-tappe dihydratate manzo.

B) SOSTANZE INTRINSECHE AL LATTE MA CON ATTIVITÀ CONSERVATIVA

Solti latte: carni preparate e comunque conservate.

A1. aceto e sali: pane e dolci.

A2. latte propionic e sali: pane, dolci, cestello di pane, formaggi limitatamente alla crosta.

Altri: formaggi.

Antibiotici: vini, soli, acque gassate e bevande analcoliche.

C) Antiossidanti

A1. acidi e sali: gelatine-confiture-marmellate di frutta, succhi di frutta e d'uva, sciroppi, liquori, dolci, fanghi secchi, patate, pesce in scatola, vini, birra, insaccati freschi e confeziate di carne, vegetali non-aceto-sott'olio.

Lattina di soia: cicerolato, margarina, grassi raffinati, gelati e dolci.

L-Ascorbilsalicato: grassi e maionese, olio non d'oliva, patate fritte e frime.

Butilobutirato: grassi, olio non d'oliva, patate fritte e frime.

Dodecilpentilpoligalatticosidato: grassi ed olio non d'oliva, insaccati fritti.

D) GRASSANTI ED ADDITIVI

A1. olio: aceto e sali: maionese, gelati, bollini, formaggi freschi.

Agar agar: frollature gelati, sciroppi per mostarde, dolci, condimenti, carne in scatola, semiconserve ittiche.

Ceratogenina: maionese, gelati, dolci.

Fette di semi di cervello guari e tenere: gelati, dolci, carni in scatola.

Gelato: caramelle, gelati, dolci.

Ghiacciai: cioccolato, liquori.

Gomme adesive: gelati, dolci.

Piastre: gelati, marmellate e gelatina di frutta.

Pulizie: insaccati coti, prosciutto sotto, carne in scatola, piasta di sangue, formaggio fuso.

Ciocca di zucchero e polvere: formaggio fuso.

Gomme adesive: pasticceria, caramelle, chewing-gum.

E) TANNOZZINI

Menghiari, sciacoli di miele e digeribili degli acidi grassi alimentari da C_{12} a C_{18} - salsicce: margarina, grumi, dolci, gelati, crema, farina, fiocchi di patate, marmellate.

Tabella 14. Sustanze ammollitanti artificiali

ETILACETATOGLUTARATO: caramelle fondenti e simili
ALDIOLE PARATOLERIA: caramelle
ALLILACAPRONATO, DIMEETILBENZOCENA, METILAMILICETINA, METIL-
OCLISCENTELOLONE: caramelle
ETILACETATOPOLOL, ALLILCICLOGLIPROPIONATO, METILACRYLAMIDE-
NATO: caramelle liquori
ETILACETATOGLUCOSATO: caramelle liquori fruscetti fondenti
ETRAVANOLINA: caramelle confetti levito artificiale cioccolato man-
 melliati di castagne e di cotogne canditi liquori vini aromatizza-
 ti baciatura fondente zucchero al velo graci
GOMMA GOMMATORIO: caramelle biscottaria margarina
OMOOTTORIOLALE: caramelle liquori margarina
METILICETONE: caramelle fondenti biscottaria liquori
NATURALMENTE CRETTORE: caramelle
PROPIENOGLUTILETILICO - OMOPROPETILANFOUR: caramelle levito artificiale
 cioccolato marmellate di castagne e cotogne liquori e vini
 aromatizzati baciatura fondente
UNIGOMMATORIO: caramelle liquori biscottaria

Tabella 15. Additivi di più largo uso e dosaggi indicativi per le forme di somministrazione

Acido 4-OHE-benzoico	50 - 200 mg
Butilidrossianidolo	250 - 500 mg
Butilidrossibutano	250 - 500 mg
Anisina	5 - 10 mg
Ertrusina	5 - 10 mg
Lattosio	50 - 200 mg
Metabisolfito di sodio*	10 - 300 mg
Urticacidina	80 mg
Paracressilbenzoato di metile	50 - 200 mg
Sodio benzoato	50 - 200 mg
Sodio glutammato	100 - 200 mg
Nichel solfato	10 - 20 mg
Tartarosio	1 - 10 mg
Vanillina	1 - 10 mg
Placebo: carbonato di calcio o talco	100 mg

* Se superato 25 mg in soluzione acida

Benzozati

Sono impiegati sia l'acido benzoico che i suoi sali di sodio potassio e calcio. Antibatterico antifungino, trova largo impiego nell'industria a concentrazioni che vanno da 3 a 33 ppm¹¹.

I quadri clinici sono quelli delle reazioni pseudo-allergiche. La sintomatologia è prevalentemente astmatica e l'urticaria ha incidenza minore. La prima segnalazione risale al 1967¹². Queste sostanze sembra siano presenti naturalmente in alcuni frutti come l'uva, i mirtilli, le more e i lamponi, e sono addizionate in alcune bevande contenenti soda, come aranciate e limonate.

Impiegati anche dall'industria farmaceutica, i benzozati possono essere presenti anche in alcuni farmaci quali, Bestefan, Brain, Trandur, Vens epr., che paradossalmente potrebbero essere utilizzati per risolvere una sintomatologia, che essi stessi sarebbero in grado di scatenare.

Viene ipotizzata una patogenesi extraimmunologica con aumento dei bruciori¹³.

Alla stessa famiglia appartengono il paradossibenzoato di metile e di propile contenuti in molti farmaci riportati in tabella 16.

Tavola 16. Farmaci che potrebbero contenere il paracetamolo-derivato di nascita

Actigrip	Lanoxinil
Bactrim	Makor
Bentol	Mycoztatin
Broncaspin	Neg-gran
Buccopan	Naledine
Calcio doberio	Perrheos
Cleosoma	Pigenil
Dietrina	Plaxil
Effortil	Ribonat
Fresprin	Risofrenal
Frittina	Sekil
Frotzre	Sermase
Frital	Sincod
Flubros	Sparanomex
Iosalide	Vivus
Lederfolia	Zaditen
Liquader	

Farmaci che potrebbero contenere il paracetamolo-derivato di propilo

Centrum	Pasterina
Essenziale	Solox
Humaria	Tiamolidin
Maggioni monodose	

Ermetina

Poco si conosce sull'importanza che questo colorante potrebbe avere come agente eziologico dell'urticaria.

Riportiamo un elenco di farmaci che potrebbero contenerlo:

Arluene	Infloran
Bentelan	Iosalide
Brain	Medozide
Carvasin	Mevalon
Catapresan	Mexitil
Catergen	Miconef
Comibepressan	Minoctin
Cordan	Rifadin

Digestopan	Seki
Dutimelan	Spirofur
Eburnal	Tameria
Feldene	Tript-OH
Fluxartem	Valium
Fungilin	Vincadil
Imodium	

Negli alimenti potrebbe essere contenuto in:

Sciropi per bimbi	Pasticceria
Liquori	Gelati
Canditi	Ghiaccioli
Caramelle	

Lavanda

Potrebbe provocare urticaria sia con meccanismo immunologico sia mediante la liberazione di tiramina a livello intestinale con conseguente alterazione dell'omostasi istaminica.

Mentolo

Alcool esistente in natura costituisce l'essenza principale della menta piperita. È ampiamente impiegato come antisettico, deodorante e analgesico locale e lo si può trovare in profumi farmaceutici (Vicks), cosmetici, paste dentifricie, canditi, tè e sigarette snuffolate.

Anche piccolissime quantità di sostanza sono in grado di scatenare la sintomatologia che prevalentemente è quella dell'urticaria.

Sodio nitrite

È un conservante molto diffuso, ad attività antibatterica ed antiossidante, impiegato per la conservazione delle carni e dei salumi ai quali conferisce, legandosi con l'emoglobina e la

miosina, un caratteristico colore rosa. È inoltre utilizzato per la conservazione dei formaggi.

Una dieta ricca di tali alimenti può portare facilmente ad una assunzione di cloruro di sodio che supera ampiamente quella limite di circa 5 mg per il bambino e 12 mg per l'adulto.

Le modalità non ancora definite, con cui è indotta la nuova patogenesi, potrebbero basarsi sulla azione fisica dell'additivo che, lesinando la mucosa digestiva, altererebbe l'omotenzialità attinomica.

L'urticaria è la manifestazione clinica prevalente, ma sono possibili anche gastroenteropatie e cefalee.

Solfi

Densi anche agenti sulfatanti sono costituiti dai sali dell'acido solforoso e sono spesso utilizzati, per le loro proprietà antisettiche e antiossidanti, come additivi dall'industria farmaceutica e alimentare. L'insidia maggiore di questi prodotti dipende dal fatto che possono essere presenti in alcune preparazioni farmaceutiche (broncodilatatori e corticosteroidi), solitamente utilizzati proprio per la terapia delle sindromi allergiche quali l'urticaria e l'asma. La loro concentrazione nei farmaci è modesta e quindi sono assai rare le possibili manifestazioni cliniche.

I sali più impiegati sono il solfato di sodio, il sodio e potassio bisolfato e metabisolfato. Il prodotto attivo è il bisolfato (HSO_4^-). Il primo caso segnalato di reazione ai solfati risale al 1976¹⁰.

La sintomatologia indotta dai solfati è variabile: quella astmatica è la più frequente, ma sono stati riportati casi di urticaria, di sindrome di urticaria angioedema, dermatite da contatto e shock. La patologia può realizzarsi sia dopo ingerizione che inalazione. È tipica un'ipersensibilità bronchiale definita «sensa da risorante», dovuta al fatto che spesso, durante la risonazione, vengono ingeriti cibi che possono contenere grandi quantità. Se infatti mediamente si assumono dai 2 ai 3 mg. di solfati al giorno, quando il pasto viene consumato al ristorante tale quantità può aumentare anche dieci volte, superando la dose di scatenamento della sintomatologia che è notoriamente corrispondibile alla quantità ingerita.

È probabile che molte reazioni esistano, che si osservano dopo l'ingestione di vino, formaggio, birra, frutta secca o conservata, erroneamente riconosciute da allergia alimentare, siano in realtà da solfati. I farmaci che lo possono contenere sono: epinefrina, desametazone acetato e fosfato, idrocortisone acetato e fosfato, prednisolone fosfato, metaproterenolo, isoproterenolo.

La diagnosi si effettua con le prove di provocatione e l'agente più frequentemente utilizzato è il sodio bisolfato. Le somministrazioni orali, con dosi progressive che vanno dai 10-15 a 300 mg, sono somministrate ogni 30'. La risposta positiva si manifesta rapidamente con asma, urticaria, shock¹¹.

Anche per questo importante additivo non è stata definita con certezza la patogenesi. Alcune circostanze fanno sospettare, in alcuni casi e per certe manifestazioni cliniche, una ipotesi allergica IgE mediata. È possibile infatti rilevare:

- 1) un'iperreattività immediata alle prove allergometriche cutanee;
- 2) una reazione positiva con la prova di sensibilizzazione passiva di Proutz-Kummer¹²;
- 3) la liberazione d'istamina dai basofili periferici¹³.

In alternativa è stata sostenuta l'ipotesi extrainmunologica, cioè per l'attivazione del complemento, sia diretta che mediata dalla formazione d'immuno kompleksi.

Questa ipotesi di reazione purulo-allergica è motivata dal fatto che la sintomatologia è in funzione della dose, che l'inalazione di basse dosi di biossido di zolfo, derivato del metabisolfato, provoca broncoconstrizione in tutti gli astmatici, e che spesso è possibile rilevare co-sensibilità con altri additivi quali i benzoati, la tetracina, l'ASA¹⁴.

Tartrazine

Polvere giallo arancio brillante ampiamente utilizzata come colorante dall'industria alimentare, cosmetica, farmaceutica e tessile; da quest'ultima come colorante della lana e della seta per la sua stabilità alla luce. Nei paesi anglosassoni è nota come «FD&C-yellow n° 5a».

È un derivato anidro con nucleo simile a quello del pirani-

dose. Sostanza particolarmente insidiosa per i bambini perché largamente utilizzata nella preparazione di bevande analcoliche e di dolciumi.

La patogenesi non è bene definita anche se, a differenza di molti altri additivi, si è prospettata per la tartrazine la possibilità di un meccanismo immunologico ed in particolare è stata dimostrata la presenza di IgE specifiche. Sembra che la tartrazine possa legare una protina sierica e funzionare come aptere. Non è stata dimostrata un'azione sui derivati dell'acido arachidonico.

Anche per questo colorante è segnalata la contemporanea sensibilità con altri additivi. In particolare rimane controversa l'esatta frequenza di co-reattività che va dal 10 all'80% dei pazienti sensibili all'ASA¹⁰⁻¹².

La tartrazine è responsabile di sintomatologia prevalentemente urticaria e meno frequentemente artratica. Quanunque non sia ancora stata ben definita la minima quantità sufficiente per scatenare la sintomatologia, sono riferiti casi di effetti indesiderati alle concentrazioni che frequentemente sono presenti in molti preparati¹³⁻¹⁵.

E difficile fare un elenco completo dei preparati che la possono contenere; in tabella 17 ne riportiamo alcuni di maggior uso¹⁶. La diagnosi è confermata dalle prove di scatenamento effettuate con dosi molto variabili comprese da 0,45 a 25 mg.

Tabella 17. Alimenti che possono contenere la tartrazine

Bitter	Frutta candita	Gelatina
Sciroppi	Musarella	Vegetali
Liquori	Pasticceria	Cereali
Polveri effervescenti	Gelati	Canditi
Caramelle	Ciaccioli	

Prodotti cosmetici

- Kroader
- Herbar shampoo
- Spreco in bagno di schiuma e shampoo

Farmaci

Lassativi	Longuettes	Sol. Schenck
Aldometri	Dexadron	Premarin
Cirropipetamina	Valium	Reviac
Eridense	Colchicina	Inderal
Plegine	Aliprene	Diazolax
Acetadol	Lancosia	Dianabol
Rimactan	Serpasil	Trofanil
Triamcinolo-	ASA	Ciclosporina
Aspirinoida	Vitaminine	Toradol
Fe sali	K. sali	Lomisal
Disoprol	Librax	Liberium
Atarax	Colestase	Ananase
Corticidio	Codilacal	Galvogel
Psoparol		

2.3. Urticaria da farmaci

È evidente che una persona non può reagire ad un farmaco se non lo usa ed è scontato che le reazioni indesiderate sono proporzionali all'uso ed al numero dei trattamenti farmacologici prescritti.

In un recente simposio sulle farmaco-allergie è stato riferito che gli effetti collaterali da medicamenti hanno una frequenza del 5 per cento dei cicli di terapia effettuati e di questi un 5-10 per cento sono da considerarsi dovuti ad allergia in senso lato¹⁷.

La patologia cutanea da farmaci è un capitolo che si arricchisce continuamente di nuova casistica sia per la costante innescazione sul mercato di nuovi prodotti, sia per l'uso sempre più massiccio a cui ricorre la popolazione che è orientata verso una indiscriminata assunzione di alcuni prodotti, spesso senza controllo né prescrizione medica; ciò vale soprattutto per i prodotti detti «da banco» poiché di facile acquisto in farmacia senza ricetta.

Molti possono essere le reazioni da farmaci indesiderate (v. tab. 18) e fra le molte possibili cutanee (v. tab. 19) la più frequente (circa il 30 per cento dei casi) è l'urticaria, prevalentemente di tipo ricorrente, poiché correlata all'assunzione, che salvo casi eccezionali, non è continua. Talvolta il prurito è l'unico sintomo¹⁸. È necessario considerare però le possibili

attività cruciate o co-reactive sia tra farmaci sia con altri allergeni le quali potrebbero, se non altro in via teorica, indurre un'urticaria di tipo crostico.

Tabella 18. Reazioni indotte da farmaci

Reazioni cutanee
Reazioni che simulano allergia
Allergia
Intoleranza: reazioni farmacologiche a basso dosaggio
Intolleranza: reazioni diverse da quelle farmacologiche
Reazioni sistemiche

Tabella 19. Principali reazioni cutanee

Farmaco	Reazioni indotte
Oticaria	Vasodilatati
Eritemi fisiol. generalizzati, polimorfici, nodosi	Melanodermia e leucoderma
Reazioni cutaneo-vascolari	Serie atrofiche
Fotodermatosi	Erushioni eczematitiche

Un esempio di attività crociata certa è quello esistente all'interno dei farmaci del gruppo para (contenenti almeno un anello benzenico con sostituenti in posizione 1 e 4) quali:

- 1) anestetici locali derivati dell'acido paraminosalicilico
- 2) acido paraminosalicilico
- 3) sulfanidici
- 4) ipoglicemizzanti orali del gruppo delle sulfaniluree
- 5) diuretici benzotiazidici

Naturalmente molte reazioni potrebbero essere dovute non al principio attivo ma, come riferito, alla presenza di additivi.

Si ritiene che molte urticarie da farmaci si realizzino con meccanismi immunologici di tipo allergico (IgE mediato), da anticorpi citotossici, da immunocompleksi attivanti il complemento, da T linfociti sensibilizzati. L'incidenza e l'importanza di tali forme non sono state ancora definite, anche perché allo

stato attuale non esiste un test biologico o sperimentale in grado d'individuare con certezza tali patienti.

Generalmente i farmaci hanno un basso peso molecolare e costituiscono, pertanto, degli antigeni che, per poter produrre una reazione anacorpale specifica, devono legarsi covalentemente ad un supporto proteico (carrier). Talvolta non è la molecola del farmaco a costituire l'antigene, bensì uno dei metaboliti reattivi che si formano dalle reazioni microsomiali.

Alcuni individui potrebbero avere una propensione costituzionale a manifestare intolleranza ai farmaci, poiché produrebbero una sintesi maggiore di tali metaboliti attivi.

Come già visto per le urticarie alimentari e da additivi, anche i farmaci sono in grado di dare reazione pseudo-allergica, che si realizzano per la liberazione non immunologica dei mediatori. In tabella 20 sono riportati i farmaci che più frequentemente agiscono mediante tale meccanismo.

Tabella 20. Farmaci che più frequentemente danno la liberazione non immunologica dei mediatori

Cinomorfini	Polidoxine
Codaina	Solfibutan
Atropina	Tiamina
Antidiarreici non H.	Seroprotidasi
Mezi di somnif.	Clortetraciclina
Inibitori MAO	Careni
Opiaci	Dextrane
Amitriptilina	Quinina

Gli antibiotici possono provocare indirettamente l'urticaria in quanto inducono fistulazione con conseguente rilascio di antigeni e/o endotossine. Esempi noti da tempo sono costituiti dal fenomeno di Jarisch-Herxheimer e da alcune manifestazioni urticarie che i pediatri spesso osservano durante la terapia con alcune penicilline semisintetiche. Questi comunque, particolarmente frequenti con l'ampicillina, non riconguadano dopo le successive somministrazioni.

Gli inibitori delle monoamminoidasi, largamente impiegati come antidepressivi, impedendo la metabolizzazione della tiramina, ne aumentano la concentrazione nei tessuti provando, fra l'altro, la liberazione di inammina così possibile

sintomatologia pseudo allergica. Per concludere riportiamo in tabella 23 i farmaci in grado di dare con maggior frequenza la sindrome urticaria-angioedema e, a scopo indicativo, anche quei medicamenti che raramente sono responsabili di reazioni allergiche (v. tab. 22).

E quindi compito esclusivo del medico quello di valutare assentemente l'anamnesi del paziente e sulle basi delle attuali conoscenze consigliare le opportune condotte terapeutiche.

Tabella 21. Farmaci che più frequentemente danno la sindrome urticaria-angioedema

Penicilline	Corticosteropina
Cefalosporine	Oromoni (anticoncezionali)
Aminoglicosidi	Steropeptidina
Antinfiammatori non st.	Spiralinomicina
Tranquillanti idantoinici	Kanamicina
Bromocriptina	Eritromicina
Etafertilini	Bacitracina
Acido nalidixico	Bacitracina
Vancamicina	Colicinina
Co-trimoxazolo	Tramadolini
Sulfamidici	Enzim
Diuretici	Lincosicina
Chinidina	Isoniazide

Tabella 22. Farmaci raramente responsabili di reazioni allergiche

Anestetici locali	Nizatina
Antistaminici	Steroidi
Bloccanti gangliari	Atropina
Ormoni ormonali	Digitalici
Tetracicline	Opiaci
Antiacidici	Trofiflina
Diodio-cromogenico	

Penicilline

La sindrome urticaria angioedema da antibiotici è una condizione fra le più rilevanti delle reazioni avverse ai farmaci e, fra queste, certamente la più importante è quella alle penicilline.

Sembra che l'incidenza sia di ben 10 casi di reazioni allergiche per ogni 100 persone trattate di cui 1/1000 sono reazioni serie, ed 1/15000 i casi di morte. Bisogna ricordare inoltre che, a causa della possibile presenza di penicillina nel latte e derivati, nel gelato di crema, nella birra, nelle carni di manzo e pollo, il farmaco può anche essere assunto involontariamente attraverso l'ingestione di tali alimenti. È stata segnalata perfino l'allergia al farmaco attraverso i rapporti sessuali²¹.

È possibile, anche se di relativo valore prognostico, effettuare al fine di rilevare una reattività cutanea immediata, una prova allergometrica con la penicillina, utilizzando una soluzione di penicillina G 0,01 M ovvero 10000 u/ml o una di penicillina-glicina 6×10^{-5} M. Le reazioni infatti sono dovute proprio a quest'ultimo prodotto ed all'acido penicillico, entrambi metaboliti «attivati» della penicillina.

In Italia sono presenti in commercio circa 28 tipi diversi di questo antibiotico contenuto in più di 170 specialità farmaceutiche (v. tab. 23).

Tabella 23. Fasi tipi di penicilline e specialità farmaceutiche in commercio

Amoxicillina	10	Epicillina	2
Amipicillina	30	Feneamicillina	2
Andecillina	1	Fensomicinopenicillina	3
Adecillina	1	Flucoscarillina	1
Bacampicillina	4	Meticillina	3
Benzylpenicillina	1	Molecillina	1
Benzylpenicillina	9	Ovacillina	1
Benzylpenicillina benzatina	3	Piperacillina	1
Carbenicillina	2	Pivampicillina	2
Carpicillina	3	Pivocillina	1
Carindacillina	1	Propicillina	1
Cilacillina	1	Tolampicillina	2
Clavacillina	1	Ticarcillina	1
Dicloxacillina	10		

Pirazolidine

Ossiderivati delle pirazolidine, rappresentano composti di notevole interesse, poiché impiegati da molto tempo e largamente dall'industria farmaceutica per le loro proprietà terapeutiche.

Un recente lavoro²⁰ segnala che su ben 532 pazienti con ipersensibilità al piracetone le reazioni indesiderate possibili sono, oltre all'urticaria che rappresenta circa il 50 per cento l'asma, lo shock anafilattico e l'esantema fuso. Inoltre nei pazienti che presentano urticaria, per il 51 per cento donne, è possibile osservare:

- 1) anamnesi personale positiva per atopia nell'8 % dei casi;
- 2) anamnesi familiare positiva per atopia nel 15 % dei casi;
- 3) poliposi nasale nel 6% dei casi;
- 4) iperosensibilità nel 50% dei casi;
- 5) esami allergometrici positivi nel 15% dei casi;
- 6) contemporanea intolleranza all'ASA nel 24% dei casi.

In Italia sono in commercio l'aminofenazone ed i suoi derivati acetanilidopirina e fenacetone che sono contenuti in numerose specialità farmaceutiche (v. tab. 24).

Tabella 24. Specialità farmaceutiche contenenti l'aminofenazone, la acetanilidopirina ed il fenacetone

(1) ANTIINFLAMMATORI

Fenacetone	Pugnol	Malivac
Termedol	Arcanal	Rosettin
Fenacetone	Fialasone	Fosital
Katarenza	Nikarezon	Prirunol
Rebol	Baskal	Careyth
Pneumopolo	Fenacetone	Spatociclidina
Dibrusol	Nosodos	Nosakol
Maliran	Pirenam	Tidol
Reusad	Cachet 5a	Pinedal
Otomedole	Fenacetone antistam	Caridol
Hibersulfata	Nesynth	Rosettin

(2) NORADRENOGENINA

Noradrena	Nistina	Trinalgina
Benzigina		

(3) FENACONE

Fenacone	Ala	Osmiadol

Acido acetilsalicilico

Derivato acetilato dell'acido salicilico meglio noto sotto nome di aspirina. L'intolleranza all'aspirina (ASA) è stata osservata già nel 1902. Sembra che le reazioni urticariose all'ASA, come gli altri quadri clinici d'intolleranza, non siano dovuti a meccanismi allergici ma bensì a quelli di tipo extraimmunologico.

- 1) stimolazione diretta delle chinine intestinali;
- 2) stimolazione della cascata complementare, rilascio delle anafilonossine C_{3a}-C_{5a} e alterazione dell'omostasi intrinseca;
- 3) squilibrio della cascata dell'acido arachidonico verso la produzione di leucotrieni.

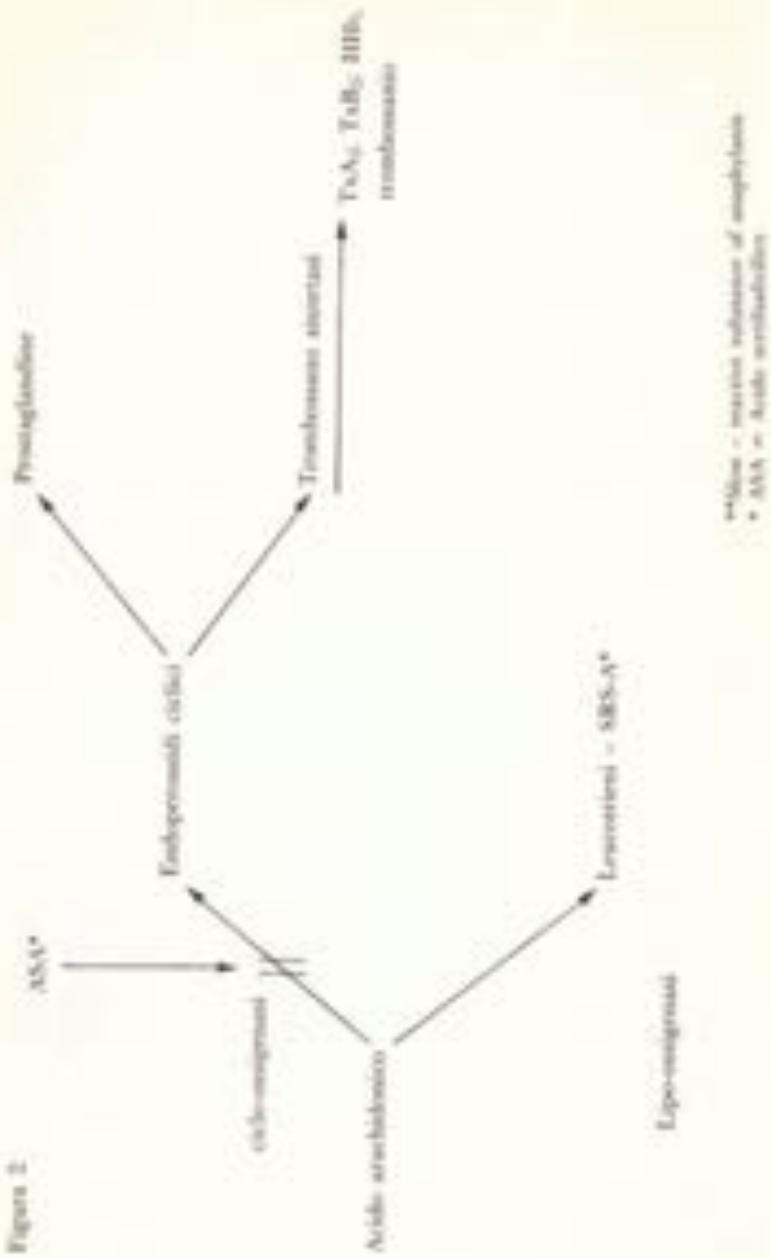
Questa è l'ipotesi di maggior credito (v. fig. 2)²¹. Si tratta pertanto di una tipica reazione pseudo-allergica con sintomatologia estremamente polimorfa che presenta oltre l'urticaria, la tinita, l'asma e lo shock anafilattico.

Molti farmaci e composti chimici, anche strutturalmente non correlati, possono scatenare le reazioni indesiderate in alcuni individui sensibili all'aspirina.

Fra questi segnaliamo: l'indometacina²², l'ibuprofene, il sodio benzotato, l'acido melenamico, il fesilbutazone, l'aminoglicina e la tartrazine^{23,24}. Può essere utile chiamare questo tipo di interazione co-reactività, per differenziarla dalla reattività crociata che si manifesta quando le sostanze hanno gruppi antigenici comuni. È riportato in letteratura che circa il 30 per cento dei pazienti con urticaria crostica mostra una risposta positiva alla prova di scatenamento con ASA²⁵.

E interessante riferire che il salicilato di sodio, molecola affine all'acido salicilico e di ampio impiego come conservante alimentare, non sembra dare né co-reactività, né reattività crociata con l'acido salicilico, né sintomatologia propria. I prodotti che solitamente contengono salicilato di sodio sono: pomodori, zucchine, cetrioli, meloni, ciliegie, uva, agrumi,

Figura 2



miele, fichi, dolciumi vari, pane a cassetta, insaccati e bocconcini di carne stagionata, scatolame, alcolici, birra.

In tabella 25 sono riportate le specialità farmaceutiche contenenti l'acido acetilsalicilico.

Tabella 25. Specialità farmaceutiche contenenti l'acido acetilsalicilico

Alkaelizer	Cafiaspirina
Aspro	Tigal
Dobut	Serisavralgios
Kilen	Dris
Buffetta	Nevadone
Midol	Lassalor
Viamal	Aspirina
Absogil	Colfate
Calmante morfi	Eufydol
Non-cifalgina	Alapir
Triplex	Kynosina
Aspinchimia	Densomedolo
Cremox	Acriptin
Domaspirina	Aniverunissa
Recomalyse	Laetil
Combulgen	Neo-sural

2.4. Oticaria da contatto

Quando l'agente responsabile viene a contatto con la cute o le mucose, può provocare oltre all'orticaria anche dermatite eritematosa e/o papulosa, bollosa, eczematosa. Tale patologia cutanea può essere schematicamente classificata sulla base delle caratteristiche patogenetiche:

- 1) da aggressione diretta: fisiche chimiche: farmacologiche tossiche
- 2) immunologiche: ipersensibilità immediata ipersensibilità ritardata
- 3) fisiodinamiche: fotoespressive fotoallergiche

L'orticaria da contatto, che non deve essere confusa sul piano diagnostico con le dermatiti, si sviluppa entro pochi minuti

con la comparsa dei tipici pompi che in generale interessano prevalentemente le zone maggiormente esposte quali le mani, il volto e la regione periostale per quanto riguarda gli alimenti.

Le cause più comuni possono essere gli alimenti, gli additivi, i farmaci, epitelio e/o saliva degli animali, aeroallergeni, piante e composti chimici. Anche per la patogenesi di questo tipo di urticaria si può ipotizzare un meccanismo immunologico o una reazione pseudo-allergica. La diagnosi può essere effettuata con le prove epicutanee, valutando dopo 20' dall'applicazione dei cerotti le risposte positive.

Le dermatiti da contatto sono state studiate soprattutto in pazienti che presentavano particolari caratteristiche di rischio lavorativo. Attualmente, infatti, l'enorme diffusione di alcuni composti chimici, le possibili reazioni crociate, l'ubicuità di alcuni di questi, fanno sì che l'ipotesi di urticaria professionale debba essere presa in considerazione anche in assenza di una specifica dichiarazione anamnestica del paziente. Molti sono le sostanze utilizzate dall'industria, anche come additivi, in grado di scatenare urticaria da contatto:

Fosfato di magnesio

Utilizzato come antibatterico durante il lavaggio della biancheria è in grado di scatenare urticaria e arsia. La prova cutanea è solitamente positiva, mentre quella di scatenamento per inalazione negativa.

Sulfato di zinco

È contenuto in alcune creme schermanti; il solo benzene è in grado di scatenare l'urticaria.

Diflubenzirina

Impiegato molto frequentemente come repellente per insetti, scatena l'urticaria entro 20' dall'applicazione. È stato ipotizzato un meccanismo IgE mediato poiché il Prausnitz-Küstner risulta positivo¹⁰.

Anemonia pensylvanica

Sostanza molto nota per la sua capacità di causare la dermatite da contatto soprattutto in pazienti con rischio occupazionale come i parrucchieri. È presente in alcuni coloranti, ampiamente utilizzato nell'industria chimica, tessile, fotografica, alimentare ed insieme nel pane, cereali, cellophane, gomma, adesivi e carta. La patogenesi non è stata ancora bene definita, è comunque da rilevare che è in grado d'indurre direttamente il rilascio d'histamina.

Lego

È nota come la polvere di alcuni legni ed in particolare del frak sia in grado di dare in alcuni atopici ipersensibilità specifica IgE mediata. Fra i vari quadri clinici possibili vi è, sia pur raramente, l'urticaria quasi sempre professionale.

Altre urticarie da contatto sono provocate da alcuni metalli impiegati a fini terapeutici (amalgame per otturazioni dentarie, protesi in ortopedia, dispositivi anticoncezionali intrauterini), e dal mentolo che, contenuto in prodotti cosmetici, paste dentifricie, sigarette, alcuni alimenti e bevande, è in grado di scatenare la sintomatologia anche in quantità estremamente piccole.

Senta addentrarci infine nel capitolo delle fitodermatiti, che sono spesso causa di manifestazioni urticarie, ci limitiamo a ricordare, per l'alta incidenza, quelle provocate dai peli fogliari delle graminacee coltivate e selvatiche, e dalle polveri di molti cereali.

2.5. Urticaria da aeroallergeni

L'importanza di pollini, acari, epitelio e muffe in allergologia è ormai ben conosciuta. Eppure, anche se questi allergeni sono considerati capaci sul piano teorico di scatenare urticaria, in pratica finora si è ritenuto che essi non abbiano una rilevante importanza etiologica.

In effetti, però, recenti segnalazioni tendono a dimostrare che anche il ruolo di questi antigeni non è secondario, potendo indurre reazioni acute oppure croniche e ricorrenti a seconda che siano stagionali o perenni, ovvero che il loro incontro con i soggetti sensibilizzati sia occasionale oppure costante. Spesso queste forme di orticaria sono associate alla più classica sintomatologia IgE mediata, quale occhio-rinite ed asma.

In questo contesto un capitolo sicuramente interessante ed emergente è quello degli acari, veri responsabili delle allergie improprioamente definite «la polvere di casa».

Risale al 1973 la prima segnalazione¹⁰ sull'importanza nell'orticaria cronica dei dermatofagoidi coesistenti negli ambienti domestici, e già noi come agenti etiologici di sindromi respiratorie su base reaginica. Del tutto recentemente^{11,12} questa possibilità è stata richiamata con esperienza, a nostro avviso probanti, per un ruolo di assoluto rilievo soprattutto in quelle forme di orticaria cronica definite idiopatiche. In particolare nella nostra casistica¹³ ben il 35 per cento di 40 pazienti con orticaria cronica idiopatica ha presentato una specifica ed immediata risposta cutanea positiva non solo per i Dermatofagoidi, ma anche per gli acari delle derrate (Acaridi e Glicifagidi).

L'approfondimento degli studi di vari autori tende attualmente soprattutto a valutare se è possibile effettuare con successo e con quali modalità una terapia iposensibilizzante specifica.

3. ORTICARIE FISICHE

Gli agenti fisici che sono a volte in grado di determinare l'orticaria rappresentano il 10-20 per cento dei casi di orticaria cronica o ricorrente. In generale tale patologia colpisce individui adulti di entrambi i sessi con uguale frequenza, ma non l'età infantile. La reazione orticaria insorge quasi sempre in modo rapido, persiste per poche ore, è spesso localizzata solo nelle sedi esposte e si può talvolta associare ad edema desennando la sindrome orticaria-angiodema.

Una particolare categoria di persone a rischio è rappresentata da tutti coloro che a professionalmente o per diletto si dedicano agli sport. Questo probabilmente per due motivi: uno endogeno che potrebbe essere legato allo stato di tensione nervosa, l'altro esogeno dovuto al favorito contatto con l'ambiente esterno.

Dal punto di vista patogenetico le orticarie fisiche possono essere divise come riportato in tabella 26, mentre in tabella 27 è riportato un tentativo di classificazione su base eziologica. Fra tutte le orticarie quelle fisiche sono le più facili da diagnosticare in quanto la relazione causa-effetto è spesso facilmente identificabile.

Per ogni forma sono state proposte specifiche prove di scatenamento, che saranno in seguito descritte. È talvolta opportuno sottoporre il paziente a più test poiché una forma potrebbe essere scatenata da più cause.

Tabella 26. Classificazione patogenetica delle orticarie fisiche

Allergiche:	a) anticorpi verso i fattori fisici b) autoimmuni, anticorpi diretti verso antigeni formati sotto l'influenza dei fattori fisici
Non allergiche:	a) diretta patologia vasale

Ereditarie:
Sistematiche:

- direta o mediata liberazione dei mediatori come espressione di geni autonomi dominanti secondarie ad altre patologie

Tabella 21. Classificazione epidiologica delle urticarie fisiche

Mecaniche:	urticaria dermografica
	a) idiosincrica precoce e ritardata
	b) sistematica (massicotipo)
	urticaria da pressione
	angioedema vibratorio
Termiche:	a) freddo essenziale (familiare, acquisita)
	sistemica
	b) raffreddamento acquisita: riflessa, localizzata, ritardata, generalizzata
Acupagistica:	radiazioni elettromagnetiche:
	- raggi UV
	- luce visibile
	- ampio spettro
	- raggi Röntgen
	idiosincrica o sistemica

Terapia: quelle in uso saranno indicate per ogni singola forma, in generale per le urticarie fisiche si ritiene che:

- gli antistaminici siano poco efficaci ad eccezione dei casi iniziali di urticaria da freddo e solare;
- i corticosteroidi siano indicati in tutte le fasi acute e nell'urticaria da freddo con crioglobulinemia;
- anche l'iposensibilizzazione e la terapia con atropina siano poco efficaci;
- gli antimalarici costituiscano la terapia di scelta delle urticarie solari, facendo attenzione agli effetti collaterali.

3.1. Urticarie sistematiche

Classificazione:

- urticaria dermografica
- urticaria da pressione
- angioedema vibratorio

Urticaria dermografica

Il dermograffismo è una reazione eritemato-papuloide non pruriginosa provocata dal trauma moderato (4900 g/cm^2) di un oggetto a punta struma sulla pelle. Compare entro 6-7 minuti e scompare dopo 30'; è più intensa sulle zone coperte e può essere evocata nel 25-50% dei soggetti sani¹⁰; il fenomeno deve essere considerato come una risposta fisiologica, anche se esagerata. L'azione combinata della compressione e dello stiramento della cute può dare invece la cosiddetta urticaria dermografica (factitia asthenia), o dermograffismo sistematico, caratterizzata da manifestazioni urticarie vere e proprie che seguono a piccoli traumi ed a crisi di prurito intenso. È più frequente negli adulti giovani.

Le ipotesi patogenetiche di maggior credito supportano meccanismi IgE mediati, poiché è possibile sensibilizzare la cute sana con il trasporto passivo di Primum-Kuimes e anche perché, dopo stimolo, aumenta la concentrazione d'histamina nel sangue e nel liquido di perfusione dermica della sede trascinata.

Non può comunque essere esclusa, nemmeno una alterazione enzimatica del metabolismo dei musociti che diventano sensibili agli stimoli pressori.

La diagnosi viene effettuata mediante lo *astatal test* che si esegue strisciandosi una punta arrotondata non metallica sulla cute del dorso a temperatura ambiente. La risposta dermografica viene valutata dopo alcuni minuti. Una pressione di 3400 g/cm^2 è solitamente sufficiente.

Esiste una tendenza alla risoluzione spontanea dopo alcuni anni mentre il trattamento farmacologico più efficace è costituito dall'associazione di idroniazina 10 mg più cimetidina 400 mg die. In alternativa la PUVA terapia, con risultati contrastanti e/o il Danazol non ancora sufficientemente sperimentato.

Urticaria da pressione

Si osserva dopo 2-12 ore da uno stimolo pressorio continuato ed è caratterizzata da iniziale prurito seguito da una lesione eritemato-edematoso che può interessare anche il sottocutaneo e talvolta anche i muscoli sotostanti. La manifestazione cuta-

nei può accompagnarsi a febbre, cefalea e senso di malestare. Le regioni più colpite sono quelle palme plassari, il tronco, le spalle e gli arti. È stato rilevato, all'esame istologico, un infiltrato di mononucleati ed eosinofili, un deposito fibrinosi nel derma profondo e del sottocutaneo¹⁰.

La patogenesi è probabilmente di tipo extraimmunologico con il coinvolgimento di alcuni mediatori quali l'histamina, poco importante, ed il leucotriene B₄ con i suoi due prodotti di ossidazione e l'LTETE (fattore chemiotattico per gli eosinofili)^{11,12}.

La diagnosi si effettua appoggiando sulla cute un'asta cilindrica di legno di 5 cm di diametro appesantita da un peso di 8 Kg per 15 - 20 minuti.

Nella terapia dell'orticaria da contatto sono stati ottenuti risultati negativi con gli antistaminici sia anti H₁ che H₂¹³, buoni invece i risultati con gli steroidi (prednisone 15 - 30 mg die)¹⁴. Poco propribile l'associazione indometacina-ASA poiché il 50 per cento dei pazienti manifesta intolleranza verso quest'ultima¹⁵.

Venne proposta di recente una terapia a base di aprotinina $1,5 \times 10^6$ u/ev pro die con ottimi risultati¹⁶.

Angioedema vibratorio

La reazione articolare è scatenata da stimoli vibratori o simili. La forma è considerata ereditaria.

3.2. Orticaria da freddo

Nel clima freddo rappresenta la forma più frequente (1-7%) delle orticarie fisiche¹⁷, solitamente si realizza entro pochi minuti del contatto con oggetti freddi. Le prime osservazioni di Bourdon H. risalgono al 1866¹⁸. Può comparire ad ogni età ma è più frequente nei giovani adulti con una prevalenza, sembra, nel sesso femminile. Negli sportivi è la forma più frequente di orticaria fisica acquisita.

Alla sintomatologia cutanea costituita da eritema, prurito, pompi ed edema, spesso si può associare una patologia sistematica quale: stanchezza, cefalea, dispnea, tachicardia, e perfino lo

shock anafilattico. Un tentativo di classificazione è riportato in tabella 28.

Poiché è possibile indurre, nel 50 per cento di questi pazienti, un trasporto passivo della sensibilità con il Prausnitz-Küstner, è stata ipotizzata la suggestiva reazione allergica IgE mediata. Molti altri fattori quali infrazioni, parassiti, farmaci, ipotiroidismo, alimenti e altri possono essere associati a questa forma e considerati come fattori di scatenamento e/o di potenziamento.

Tabella 28. Classificazione delle orticarie da freddo

- 1) Familiare
- 2) Idiopatiche acquisite primariamente
- 3) Acquisite secondariamente e associate a crioglobulina, criofibrinogeni, agglutinine da freddo, emagglutinina parassitica
- 4) Ricordata
- 5) Colloergica indotta da freddo
- 6) Localizzata

La forma più frequente di orticaria da freddo è rappresentata dalla idiopatica acquisita primariamente che, nel settantacinque per cento circa dei casi non è associata né precede altre patologie, ma solo nel quindici per cento circa è seguita da patologie infettive, soprattutto delle vie aeree superiori, ed occasionalmente è correlata ad altre malattie (lesiose autoimmuni, eritema nodoso).

Nelle forme acquisite secondariamente, le tipiche manifestazioni orticasche sono spesso coesistenti a lesioni necrotiche circoscritte, a porpore ed al fenomeno di Raynaud. Sono rare e diverse, ed un esempio è costituito da quella secondaria a sifilide, dovuta ad una emolisina presente nei pazienti prevalentemente affetti dalla forma laurie; tali manifestazioni orticasche possono costituire talvolta un segno premonitore della malattia.

Le emolisine differiscono dalle emagglutinine da freddo in quanto le prime danno una lisi e quindi un danno definitivo del globulo rosso, le seconde un'agglutinazione, che è un fenomeno reversibile col ripristino della temperatura e che sembra, al contrario della emolisina, essere raramente presente nella patologia orticasca da freddo. La patogenesi non è stata

ancora definita ma sembra possa essere determinata dalla liberazione dei mediatori ed in particolare dell'histamina, delle prostaglandine, delle chinine, degli enzimi proteolitici e dei fattori chemiotattici per i neutrofili ed eosinofili¹¹⁻¹³.

La diagnosi si basa sulla prova del cubetto di ghiaccio, posto sull'avambraccio del paziente direttamente oppure contenuto in plastica sottile o in cilindro metallico. Il tempo necessario per scatenare la reazione positiva è in relazione alla gravità della forma, ciò consente di classificare l'urticaria da freddo in: modesta, moderata e severa. Comunque dopo 20 minuti di contatto la prova è positiva in circa il 90 per cento dei casi. Bisogna però informare i pazienti di osservare l'area interessata nelle successive 48 ore poiché sono possibili le reazioni ritardate.

Poiché tale prova potrebbe essere negativa soprattutto nell'urticaria familiare ed in quella colisergica indotta da freddo, è quindi opportuno eseguire, in caso di negatività e se il paziente riferisce un'anamnesi suggestiva, il test d'immersione in acqua o la prova della camera da freddo. Il primo immersando l'avambraccio del paziente fino a 15 minuti in acqua da 0 a 10°C, il secondo mettendo il paziente in una stanza o all'esterno per esposto ad una temperatura di 4-5°C.

In circa il 25 per cento dei casi l'episodio urticarioso è isolato nel tempo o comunque, in una piccola percentuale, tende a risolversi, nell'arco di 12-18 mesi, mentre per lo più (75% dei casi) l'urticaria da freddo tende a perdurare tutta la vita¹⁴.

È possibile, soprattutto quando le manifestazioni cutanee sono severe, l'associazione con una sintomatologia sistematica di malestere con dispnea, cefalea, tachicardia, vertigini, nausea, fibrilla, congestione nasale e shock. I pazienti con urticaria da freddo possono soffrire di altre forme di urticaria ed in particolare di quella dermografica¹⁵.

Per quanto concerne l'associazione con l'atopia, nel 25-30 per cento dei pazienti con urticaria da freddo si è notato un'aumento delle IgE totali, senza che questa evidenza influenzi severità e durata della sintomatologia¹⁶.

Ulteriori informazioni non ci vengono dall'istologia, infatti il prelievo biotico della cute positivizzata, 24 ore dopo la prova del cubetto di ghiaccio, ha mostrato soltanto un modesto edema del derma con infiltrato linfocitico perivascolare senza pauciocitosi.

Poiché alcuni pazienti manifestano shock immediatamente dopo il suono, è estremamente importante che i pazienti affetti vengano messi in guardia da tale grave pericolo. Se l'obiettività clinica e l'anamnesi risultano nella norma non sembra essere necessario eseguire le prove di laboratorio ad eccezione della ricerca delle crioglobuline che potrebbe indicare la presenza di altre gravi malattie.

La terapia di prima scelta è costituita dalla ciproheptadina (Periactina Merck Sharp Dohme) 4 mg 2-3 volte al giorno. Recentemente sono stati impiegati con buoni risultati la desipressina (sierspan), antidepressivo triciclico, l'idrossizima e la cimetidina. La terapia specifica ipersensibilizzante con esposizioni graduali e ripetute non sembra essere efficace.

3.3. Urticaria solare

Le radiazioni elettromagnetiche sono in grado di provocare urticaria in una piccolissima percentuale di casi. Le donne sembrano essere più colpite dei maschi. Le manifestazioni cliniche compaiono entro pochi minuti dall'esposizione con prurito, eritema, pustoli, edema, ipotensione, lipotimia e shock.

Sia le manifestazioni cutanee che la patologia associata tendono a risolversi spontaneamente nel giro di alcune ore. Raramente l'urticaria può insorgere anche dopo 18-24 ore dall'esposizione. È possibile tentare una classificazione sulla base di quanto proposto da Ramsay¹⁷ che riconosce ben sei tipi di urticaria sulla base della lunghezza d'onda della luce che provoca.

tipo	lunghezza d'onda nm	tipo	lunghezza d'onda nm
1°	28-328	4°	400-500
2°	320-400	5°	280-300
3°	400-400	6°	405

La 1^o e la 2^o forma sono considerate magiche, poiché è possibile effettuare il trasporto passivo della sensibilità con il test di Praunitz-Küstner. Per le forme non allergiche è ipotizzata un'azione degradante diretta dei raggi solari sui mastociti.

Il tipo 6^o è associato a protoporfiria eritropoietica, dove si verifica l'attivazione del complemento e la relativa liberazione

delle anafilassi. È una forma rara e geneticamente determinata.

La diagnosi di orticaria solare è attualmente facilitata dall'uso dei monochromatori capaci di ecogere radiazioni a lunghezza d'onda definita.

La terapia si basa sulla astensione dall'esposizione ai raggi solari e nell'uso delle creme schermanti. Gli antimalarici di sintesi aumentano la capacità di tollerare l'esposizione e sono pertanto da tempo utilizzati, anche se possono presentare delle serie controindicazioni.

Buoni risultati si sono avuti con l'iposensibilizzazione specifica¹¹ e la PUVA (fotochimioterapia con raggi ultravioletti con 320-390 nm, dopo assunzione per via orale di psoralene). Nel caso particolare di poefia, la terapia con betacarotene dovrebbe risolvere anche l'orticaria.

3.4. Orticaria caloregata

Fra le orticarie fisiche, è una delle più frequenti e rappresenta lo 0,2 per cento di tutte le dermopatie ed il 7 per cento delle orticarie^{12,13}. Ne risultano maggiormente affetti gli adolescenti ed i giovani. Fra i molti fattori scatenanti un importante ruolo è rivestito da tutte quelle situazioni (ambienti caldi, esercizi fisici, febbre), che sono in grado di provocare un aumento diffuso della temperatura corporea. Anche tensioni emozionali, freddo, particolari alimenti, attività sessuale possono, talvolta, innescare la reazione urticaria.

Piccoli elementi papuloidi della grandezza dei due tre millimetri, pruriginosi, circondati da eritema, estesi a tutta la superficie corporale, costituiscono la tipica manifestazione dermatologica, cui si accompagna nel 50 per cento dei casi sudorazione, orfalea, scialorrea, dolori addominali, vomito, diarrea, angioedema e shock.

La patogenesi come per la maggior parte delle orticarie, non è stata ancora definita. Allo stato attuale si esclude il meccanismo immunologico e si ritiene che l'acetilcolina, prodotta dall'eccitamento dei recettori muscarinici delle ghiandole sudoripare eccrine, stimolati a loro volta dai centri termoerregatori encefalici, sia capace di indurre l'attivazione mastocitaria e quindi la liberazione dei mediatori.

Un'attenta indagine anamnestica e l'osservazione clinica,

quando è possibile, possono far sospettare una diagnosi di orticaria colinergica che trova conferma nella positività dei seguenti casi:

- 1) prova cutanea intraidermica con acetil-beta-metil colina 1/1000 p/v in soluzione fisiologica da conservare a 4°C per non oltre 6 settimane;
- 2) prova da sforzo, in cui il paziente è sottoposto ad un esercizio fisico (corsa o cicloergometro) di intensità tale da indurre una profusa sudorazione in circa 10 minuti;
- 3) heat test, che consiste nel mettere a contatto della cute del paziente una provetta d'acqua o un cilindro metallico preriscaldato (45-42°C) per 10 minuti.

La risposta, quando la prova è positiva, evoca in breve tempo una reazione urticaria che può essere locale o generalizzata.

Per la terapia, abbandonati quasi completamente l'atropina e gli inhibitori proteasici, ampiamente utilizzati in passato, il farmaco di prima scelta è oggi l'ibuprofene (azarax) alla minima dose efficace. Originale e non privo di interessi è il tentativo di iposensibilizzazione specifica che insurrebbe tolleranza impiegando stimoli graduali¹⁴.

3.5. Orticaria adrenergia¹⁵

È una forma legata ad un'anomalia del sistema nervoso autonomo e, paradossalmente, sembra dovuta ad un'anomala risposta dei recettori proprio alla noradrenalina che solitamente, in quanto vasoconstrictore, è antagonista dell'orticaria.

L'etiologia è sovrapposibile a quella dell'orticaria colinergica e si riconosce soprattutto in stati emozionali, da tensioni psichiche e da esercizio fisico. La manifestazione cutanea si risolve spontaneamente entro un'ora ed è costituita da piccoli punti eritematosi circondati da alcuni biancastri, molto pruriginosi.

Durante la crisi di orticaria è stato rilevato un'aumento nel sangue di adrenalina e noradrenalina, mentre l'istologia biotecnica mostra edema ed un'infiltrato aspecifico infiammatorio. Le lesioni tipiche sono riproducibili effettuando un test intraidermico con tre, dieci nanogrammi di noradrenalina o con quindici nanogrammi di adrenalina diluiti in soluzione fisiologica.

Una risoluzione temporanea dell'urticaria è stata ottenuta impiegando farmaci betabloccanti.

3.6. Urticaria acquagena

L'urticaria è scatenata dal semplice contatto con l'acqua indipendentemente dalla sua temperatura. Questa rara forma è stata descritta sin dal 1964¹⁰.

I pazienti affetti lamentano intenso prurito che accompagna l'eruzione urticariale caratterizzata da punti simili a quelli dell'urticaria colinergica ovvero piccoli ma su una larga chiazza eritematosa. A volte è possibile avere il prurito senza urticaria; ciò è più frequente e sembra dovuto a un riflesso nervoso.

La diagnosi è semplice, poiché è facile creare le stesse condizioni patologiche con la prova d'immersione.

La terapia è solo sintomatica e viene effettuata farmacologicamente con antistaminici.

4. URTICARIE SECONDARIE

4.1. Urticaria secondaria e malattie sistemiche

Occasionalmente pazienti con varie patologie possono manifestare urticaria causalmente correlate alla forma primaria: ne riferiamo alcune delle più frequenti.

Collagenopatie

La porpora resta la manifestazione cutanea preferenziale, ma anche le urticarie sono talvolta associate. In particolare, nel lupus eritematoso sistematico, e nella polimiosite non solo può essere presente, ma la sua presenza può essere prognostica per una forma severa e per un interessamento renale.

Malattia di Sjögren

O anche artrite reumatoide giovanile. Le lesioni urticarie che possono precedere di mesi la patologia articolare, e sono solitamente acropoiete e di colore rosa, compaiono nel 25 per cento dei pazienti affetti da tale patologia.

Amiloidosi

Il riscontro dell'associazione dell'urticaria con tale patologia risale al 1962¹¹. Le lesioni cutanee sono simili a quelle che si osservano nell'urticaria colinergica, forse perché anche in quella patologia il calore e gli stati emozionali hanno un ruolo importante.

Fascite eosinofila

È una variante delle sclerodermie generalizzata, e in alcuni

pazienti l'orticaria può essere un segno premonitore. Le lesioni cutanee possono essere induse da traumi locali. La prognosi può essere complicata dall'anemia aplastica.

Fascioli necrotizzante orticaria

L'associazione con questa forma è stata talvolta frequente che nel 1974 Soter et al¹⁰ interpretarono l'orticaria come manifestazione cutanea di questa patologia, ma osservazioni più recenti segnalano una vasculite necrotizzante solo in un piccolo numero di casi di orticaria cronica tipica e non associata. L'orticaria colpisce maggiormente le donne, si manifesta con una frequenza che può essere da quotidiana a mensile ed è riscontrabile in circa il 5 per cento dei pazienti affetti da orticaria cronica.

L'istologia mostra una necrosi fibrinoides delle pareti vasali, un infiltrato di polimorfonucleati ed emazie extravasali. L'immunofluorescenza diretta evidenzia la presenza di anticorpi e complemento, facendo pensare ad una patogenesi immunologica.

La sindrome è complessa e le manifestazioni cutanee sono atipiche sia per i tempi di risoluzione dei punti orticariosi sia per il residuo parpurico che di solito reliquano. Ad esse possono essere associati una serie di sintomi quali, febbre, dolori toraco-addominali, microematuria, disturbi oculari. Dubbia l'efficacia della terapia cortisonica ed antistaminica. La prognosi nelle forme non associate è solitamente favorevole.

Sindrome ipersensibilità

Malattia a prognosi infissa caratterizzata da un aumento degli osmofili circolanti (superiore all'8 per cento) e dalla loro infiltrazione degli organi colpiti. Le lesioni dermatologiche caratteristiche sono rappresentate da papule eritematosi, noduli ed orticarie.

Mastocitosi

Malattia caratterizzata da un'alterata funzionalità dei mastociti, dei cutanei e occasionalmente di altri organi. La manifestazione cutanea più frequente è l'orticaria pigmentosa, anch'essa non del tutto tipica, caratterizzata da chiazze tondeggianti,

leggermente rilevate, di piccole dimensioni, brunitre, che si urticano sia spontaneamente che per azione meccanica.

4.2. Orticaria e malattie infettive

Da tempo è nota la correlazione tra nettarie ed episodi infettivi batterici, virali, micotici.

Per quanto riguarda il rapporto con le infezioni batteriche un ruolo rilevante spetta a quei processi infettivi tendenti alla cronificazione quali «foci» tonsillari, dentari, faringhi. Anche se il ruolo di tali focolai infettivi non è stato ancora definito, in molti pazienti si è osservata la remissione della patologia con la terapia antiinfettiva. Questa evenienza ha indotto nella pratica clinica l'utilizzo talvolta di una terapia antibiotica preliminare *ex juvantibus*.

L'orticaria occasionalmente si associa anche ad infекции virali e si risolve spontaneamente con l'estinguersi della malattia di base. Un esempio tipico di tale associazione si realizza nell'epatite virale A dove l'orticaria può essere un segno precoce della malattia e può addirittura precedere la classica sintomatologia. In tali circostanze le lesioni pomoidi possono avere un particolare colore grigio-giallastro.

Esiste anche una relazione tra epatite B ed orticaria; infatti, pur non essendosi riscontrata una particolare incidenza della dermatite in tale epatopatia, un recente lavoro ha riportato che la frequenza dei marker positivi in pazienti con orticaria cronica, è maggiore di quella che si ha nella popolazione generale.

L'orticaria si associa talvolta alle malattie estensive ed in particolare a quella da *candida albicans*. Per questo motivo nelle nettarie idiopatiche può essere opportuno valutare la presenza di una cipropositività immediata agli antigeni fungini in generale ed a quelli della candida in particolare. Anche in questo caso è discussa l'opportunità di una terapia antimicotica *ex juvantibus* associata o no ad una dieta priva di lieviti e cibi conservati.

Del tutto recentemente un grande impulso sta ricevendo in campo allergologico lo studio di quei miceti che, pur non rivestendo interesse dermatologico e/o internistico come dimostrano i più recenti dati di microerologia, potrebbero avere un ruolo patogenetico non secondario in alcune

orticarie definite oggi idiopatiche (vedi *urticaria da aerosol-allergeni*).

#3. Urticaria e parassiti intestinali

Le enteroparassitosi sono tumorate diffuse in tutto il mondo ed anche le società industrializzate come la nostra non ne sono indenni¹⁰. Infatti anche se l'incidenza di questa patologia è in rapporto con le condizioni igieniche, sanitarie ed ambientali, altri fattori, quali il parassitosi, favoriscono le reinfestazioni e ne giustificano la diffusione.

La risposta immunologica IgE mediata viene considerata filogeneticamente come specifica alle infestazioni parassitarie ed è probabile che alcune forme di urticaria siano dovute ad ipersensibilità cutanea verso antigeni parassitari. L'urticaria, pertanto, può essere un sintomo premosso delle enteroparassitosi che spesso, essendo assintomatiche o passisintomatiche, sono scarsamente diagnosticate. È quindi importante che l'iter diagnostico delle urticarie preveda sempre la ricerca dei parassiti o delle loro uova nelle feci.

Echinococcus

Echinococcus multilocularis, ubiqüitario è uno dei parassiti più frequenti, piuttosto raro nei primi due anni di vita, si ritiene abbia un'incidenza che varia dal 20 al 50 per cento soprattutto nelle comunità scolastiche. Le manifestazioni cliniche sono il prurito anale, le vulvovaginiti, i dolori addominali ricorrenti. Raramente provoca urticaria. La diagnosi viene effettuata con lo sciacquo testa ripetuto più volte al mattino.

Giardiasi

Infezione cosmopolita a trasmissione oro-fecale dovuta ad un protozoo flagellato: la *giardia lamblia*. Fino a pochissimo tempo fa mancavano studi epidemiologici estesi e non era possibile valutare pertanto l'importanza dell'associazione parassita-urticaria. Recentemente è stato pubblicato uno studio effettuato su 1400 bambini che ha dimostrato come l'incidenza dell'urticaria

nei soggetti affetti da giardiasi sintomatica sia circa tre volte superiore rispetto a quella dei controlli di pari età.

Ascaridi

L'ascaris lumbricoides è ubiqüitario, ma con maggiore incidenza nelle zone tropicali. La forma intestinale, spesso assintomatica, dà frequentemente reazioni allergiche ed in particolare l'urticaria, mentre quella polmonare dà quadri variabili fino alla grave sindrome di Loeffler. La diagnosi si effettua ricercando le uova nelle feci, e può risultare negativa soprattutto se l'infestazione è sostanziosa da parassiti prevalentemente maschi.

Amebiasi

L'infestazione è ubiqüitaria e l'incidenza è maggiore se le condizioni igieniche ambientali e personali sono scarse. Più frequenti nell'adulto, può essere riconosciuta una forma intestinale disenterica, una localizzazione extraintestinale ed una non disenterica, dovuta in genere all'ameba tetragena o minata che, pur provocando scarsa sintomatologia è quella che più spesso scatena urticaria o sindrome urticaria angioedema.

5. ALTRI TIPI DI ORTICARIE

5.1. Oticaria psicosomatica

Una particolare manifestazione di orticaria può essere osservata in ordine a processi riconducibili ad una criptogenesi di natura psicosomatica. Pur non essendo questa la sede per un approfondimento in ordine alle problematiche somano-psichiche correlate alla sindrome, è interessante, però, notare come alcune caratteristiche dell'orticaria possano essere messe in correlazione con altre analoghe che si rilevano durante gli stati di stress; riportiamo ad esempio:

- 1) la rapida crampava della sifomatoologia (stati emozionali);
- 2) l'ansia e l'edema (iperexcitazione);
- 3) il prurito (sintomo che in medicina psicosomatica ha una rilevanza importante);
- 4) la rapida risoluzione (che potrebbe correlarsi alla fine della tensione emotionale).

La sifomatoologia orticariaosa è prevalentemente di tipo extralergica¹⁰ in questa patologia, che quantunque a nostro avviso ed allo stato attuale delle conoscenze non è frequentissima, deve sempre essere tenuta presente come ipotesi diagnostica nelle orticarie *sensibilis*, anche se evidentemente non bisogna considerare di origine psico-somatica ogni forma criptogenetica.

5.2. Oticarie ereditarie

- 1) Angioedema ereditario
- 2) Oticaria da freddo familiare
- 3) Angioedema vibratorio

- 4) Sindrome di Muckle-Wells (urticaria, sindrome, amiloidosi)
- 5) Urticaria localizzata di tipo ritardato
- 6) Urticaria da sole con protoporfiria eritropoietica

Queste forme, geneticamente determinate (autosomiche dominanti) sono assai rare. La loro diagnosi, a causa della familiarietà specifica, e della possibile insorgenza fin dai primi giorni di vita, in genere non è complessa mentre è piuttosto difficile il controllo della sintomatologia con i farmaci.

Un ennesimo particolare merita comunque l'angioedema ereditario, anche se quasi mai è associato con urticaria, con la quale peraltro può essere confuso, perché il suo riconoscimento precoce e la conseguente specifica condotta terapeutica può essere determinante in questa malattia a prognosi molto grave.

3.3. Miuridiosi

Urticaria da emodilucenti

Reazioni cutanee indesiderate frequentemente, ma non sempre, di tipo urticarioso, possono insorgere nei pazienti sottoposti a trasfusione ematica, con una percentuale variabile dall'1 al 3 per cento¹⁰. Tale evenienza potrebbe verificarsi per la presenza nel plasma transfuso di iso-antigemi, oppure di tracce di allergeni in pazienti sensibilizzati, oppure di anticorpi verso un determinato antigene, capaci di indurre la sintomatologia solo quando il paziente successivamente ne viene a contatto.

Urticaria da insulina

È stata segnalata sin dal 1975¹¹. Spesso non si tratta di reazione specifica all'insulina, cosa possibile ma piuttosto rara, ma ad alcuni additivi quali la protamina, il fenolo, od il metacresolo, contenuti nelle preparazioni farmaceutiche. Nel caso comunque di allergia vera all'insulina, in passato è stata effettuata con successo la terapia iposensibilizzante specifica.

Urticaria da vaccini

Tutti i tipi di vaccino sono in grado di scatenare urticaria.

Urticaria da plasma umane

È stata segnalata la possibilità di reazioni anafilattiche allo sperma umano. Un caso paradigmatico è quello di una donna, che presentava urticaria diffusa con angio-edema ed arsia dopo un rapporto sessuale con ejaculazione¹². La terapia specifica iposensibilizzante ha portato a guarigione, con regressione totale della sintomatologia.

Urticaria da sacarina¹³

6. TERAPIA

Come abbiamo già visto trattando le singole forme di urticaria, il cardine del trattamento è costituito dall'allontanamento della causa scatenante, dove questo è possibile. Restrizioni dietetiche e farmacologiche, norme comportamentali, bonifiche ambientali, terapia di fondo della malattia cui l'urticaria risulta essere secondaria (infestazioni, parassitosi, ecc.), confluendo in genere a risultati brillanti se la relazione causa-effetto è stata individuata con precisione. È per questo che la diagnosi etiologica, risulta particolarmente importante, non solo ai fini speculativi, ma anche a quelli terapeutici.

Nelle forme acute, soprattutto al primo episodio, stabilire la causa scatenante risulta quasi sempre molto difficile, a meno che non sia lo stesso paziente a riferire un preciso sospetto. In questi casi l'intervento farmacologico, in genere con corticosteroidi per via parenterale ed a dosi «genetims», deve essere immediato per risolvere quadri clinici anche impegnativi.

Nelle forme croniche e ricorrenti che al termine dell'iter diagnostico risultano criptogenetiche, può essere utile effettuare un approccio *ad juventutem* preliminare, prima di passare ad una scrupolosa sintomatica di mantenimento:

- 1) Dieta priva di alimenti ricchi di mediatori della flogosi o di sostanze in grado di indurre la produzione (v. tab. 11);
- 2) Dieta priva di additivi (v. tab. 12);
- 3) Terapia antimicrobica.

Laddove anche questi tentativi non portassero giovamento, è opportuno procedere ad una terapia sintomatica diversificata da paziente a paziente ed adeguata alla realtà del momento. I presidi farmacologici impiegati in tal senso sono:

- 1) Antistaminici. Questi farmaci esplicano la loro azione terapeutica agendo come antagonisti recettoriali dell'histamina

che, come abbiamo visto, è il più importante dei mediatori della flogosi.

E' noto da tempo che i siti recettoriali della membrana cellulare per l'histamina sono di due tipi, con distribuzione variabile nei tessuti dell'organismo e soprattutto con funzioni diverse. L'attivazione, dei recettori H_1 , infatti, provoca la contrazione dei muscoli lisci dei bronchi, l'aumento della permeabilità vasale e la stimolazione dei recettori di irritazione. La funzione dei recettori H_2 , invece, è legata essenzialmente alla modulazione delle secrezioni ed in particolare di quella gastrica. È evidente che gli antistaminici H_1 sono quelli che, in campo allergologico, hanno un rilievo predominante. Alcuni dei più recenti di questi farmaci hanno attività non solo come antagonisti dell'histamina, ma anche di altri mediatori, quali serotonina ed acrilcolina, e possono agire come stabilizzatori delle membrane massicotatiche.

Gli effetti collaterali di questi farmaci, che variano molto da soggetto a soggetto, sono noti: sedazione (importante ruolo dell'histamina a livello centrale sullo stato di veglia e sull'attenzione), effetti anticolinergici ed Alfa₁ bloccanti. Per questo le classiche contraindicationi sono costituite da glaucoma, ipertrofia prostatica ed ipotensione. Anche per quanto riguarda gli effetti collaterali e soprattutto quelli di sedazione, le più recenti molecole a disposizione del medico hanno un'attività nettamente minore a livello nervoso centrale.

Dal punto di vista della farmacocinetica, una corretta prescrizione deve tener conto che l'assorbimento per via orale è del tutto soddisfacente e che praticamente mai in allergologia è indicata la somministrazione del farmaco per via parenterale.

Il picco d'azione si verifica dopo circa un'ora e la durata d'azione è variabile ed in genere compresa fra le tre e le sei ore per i normali preparati fino alle otto-dodici ore per quelli ritardati (AR). È importante infine ricordare che i più recenti farmaci possono avere半vita plasmatica molto più lunghe che raggiungono le 24-36 ore. Queste evidenze giustificano una variabilità dei dosaggi e del numero di somministrazioni che devono essere sempre personalizzate, potendosi raggiungere l'optimum terapeutico associando nello stesso paziente preparati a diversa durata d'azione.

Solo in alcuni casi particolari, e soprattutto nei pazienti affetti da urticaria fisica, può essere vantaggioso l'associazione di H_1 ed H_2 antagonisti. In tabella 29 riportiamo gli antistaminici disponibili segnalando i preparati commerciali per ogni principio attivo.

- 2) Gli inhibitori degli altri mediatori, come la chiricina e la calcitonina che allo stato attuale non sono ancora entrati in uso, forse per i loro effetti collaterali.
- 3) La terapia corticosteroide ed in particolare l'idrocortisone endovenosa è di valido aiuto per risolvere la fase acuta soprattutto se associata a shock anafilattico.
- 4) L'adrenalin e simili sono anch'essi utili nella fase acuta e soprattutto nella sindrome urticaria angioedema, a pressione dalle cause eziologiche. Può essere somministrata per via sottocutanea, ma in caso di grave shock ed in particolar modo in corso di collasso circolatorio, può essere somministrata intramuscolo e perfino endovenosa. In tali circostanze sono anche utilizzati l'efedrina o la terbutalina più o meno associati al chetotifen e più recentemente è segnalato l'impiego dell'oxantina.
- 5) Il dimidiosmeglato ed il rhenofene, per la loro azione «preventiva» (diminuiscono la liberazione dei mediatori), sono indicati particolarmente nelle urticarie alimentari e da additivi, perché impiegati ad alte dosi. Il rhenofene associa all'azione preventiva anche quella antistaminica.
- 6) Gli psicosi e le psicosi si propongono quando si sospetta un'importante componente psicogenesi.

Un ricono a parte merita la terapia iposensibilizzante specifica che è stata tentata, come abbiamo visto, con alterna fortuna nelle più varie circostanze e con le più diverse metodiche. Fra queste, però, quella che sembra destare maggiori entusiasmi è quella per gli aeroallergeni e soprattutto per i dermatofagidi e gli acari delle derrate.

Pur concludere, ricordiamo quell'ampia varietà di rimedi suggeriti dalla fantasia popolare cui i pazienti accedono spontaneamente. Talvolta tali presidi possono sembrare efficaci, ma, escludendo le problematiche di tipo psicosomatico, ciò dipende più che da una vera attività farmacologica, dall'estrema variabilità ed imprevedibilità dell'urticaria.

Tavella 29. Farmaci antistaminici: posologia e specialità

Classe e Principio attivo	Specialità commerciali	Dosaggio adulti e n. dosi	Dosaggio bambini
ALCHILAMINE			
BACITRIZINA		or 4-8 mg x 3/4 im 2 mg x 2	0,33 mg/kg/die
Aveol (Elielis) Gammastin (IBP)		cpr 15 mg, f 5 mg	scir. 1 ml=1 mg
Evis (Bracon) Mullan (Easex)		cpr 15 mg cpr 1 mg	
CLOROTERAZINA		or 4 mg x 3/4 or (AR) 8-12 mg x 2	0,33 mg/kg/die
Chorten (Pantheno) Lentotarsina (IBP)		cpr 4 mg cpr 12 mg (AR)	
Tidensine (Easex)		tosad 8 mg (AR), cpr 4 mg	scir. 2 ml=1 mg
d-COPROTENZINA		or 2 mg x 3/4 or (AR) 4-6 mg x 2	0,33 mg/kg/die
Poterazine (Easex)		or 5-10 mg x 2 cpr 2 mg, cpr 6 mg, f 5 mg scir. 5 ml=2 mg	
DIAZEPINA		or 1-2 mg x 3/4	> 6 anni: 0,01 mg/kg/die
Fenazepam (Zyntec)		or (AR) 2,5 mg x 2 disc. 1 mg, cpr (AR) 2,5 mg, gocce 1 ml=1 mg	
FENOTAZINA		or 20 mg x 4	> 6 anni: 10 mg x 4 (Max 40 mg)
Ibuprofen (Bumedica Foscana)		cpr 10 mg	
TRIFLUORAMINE			
Atridil (Wellcome)		or 20 mg x 4 cpr 0,5 mg	0,18 mg/kg/die scir. 3 ml=1,4 mg
ETANOLAMINE			
CLEMATINA		or 1-2 mg x 2/3	> anni 1 mg x 2/3
Tavergil (Sandoz)		cpr 1 mg	scir. 10 ml = 1 mg
DIFENHIDRAMINA		or 25-30 mg x 3/4	3 mg/kg/die
Allergan (Bouyou) Allergina (De Angelis)		cpr 30 mg cpr 25 mg	scir. 2 ml=5 mg
DIMEDROLATO		or 30-100 mg x 3/4	> 6 anni 1/2 di dose
Valomax (Recordati) Xamamina (Zambon)		cpr 100 mg cpr 100 mg	< 6 anni 1/4 di dose
DOPANOLAMINA		or 12,5 mg x 4/6	2 mg/kg/die
Dosed		scir. A 3 ml=6 mg	scir. B 3 ml=2 mg
ETILENDIAMINE			
CLOMIDIO		or 20 mg x 3/4	> 6 anni 3 mg/kg/die
Allerpost (Lagap) Panallerg (Bartmann)		im/cpr 10 mg x 1/3 cpr 20 mg cpr 25 mg, f 10 mg	
TOSELAZINA		or 25 mg x 1/4	3 mg/kg/die
Tosamol (Easex)		cpr 25 mg	
FENOTIAZINE			
Magentazina		or 3 mg x 2	> 6 anni 1/2 dose
Primolan (Rorer)		cpr 5 mg	

PIPERAZINA			
Fargin (Farmalab)	or 25-50 mg x 2	0,1-0,5 mg/kg x 3/d	
Fenazil (Sella)	im 25-50 mg x 2		
	cpr 25 mg, 0,50 mg	scir. 1 ml = 1 mg	
	cpr 25 mg	scir. 1 ml = 1 mg	
PIPERAZINE			
CHEMIA	or 50 mg x 2		
	im 50 mg x 2		
Martine (Wellcome)	cpr 50 mg, 0,50 mg		
Motuzina (Bioserfica)	cpr 50 mg		
Fenzanil			
CINNAMINA	or 25-75 mg x 3	1 mg/kg/die	
Cinnaryn (Bialchimic)	cpr 25, 75 oblong.	gescor 1 ml=75 mg	
Sonagyl (Ciba)	cpr 25, 75 oblong.	gescor 1 ml=75 mg	
Suspension (Janssen)	cpr 25, 75 oblong.	gescor 1 ml=75 mg	
Tolamine (Covi)	cpr 25 mg		
DEMONSTRATA	or 25 mg x 3	1-2 mg/kg/die	
Azitan (UCB)	cpr 25 mg, cpr 10 mg,	gescor 1 ml=20 mg	
	cpr 25 mg		
MALONINA A	or 25-50 mg/die	> 5 anni 1/2 dose	
Nes-Eupilem (UCB)	cpr 25 mg		
PIPERIDINE			
CARBOPIPERIDINA	or 4 mg x 4	0,25 mg/kg/die	
Persantine (MSD)	cpr 4 mg	scir. 1 ml=4 mg	
THIOPIPERIDINA	or 60 mg x 2	> 5 anni 1/2 dose	
Tebame (Lepetit)	cpr 60 mg	scir. 1 ml=6 mg	

VARI

ANTIPERISTOLI			
Hanmed (Janart)	or 10 mg x 1	> 6 anni 0,2 mg/kg/die	
	cpr 10 mg, susp.	1 ml=100 mg	
MUSCARINOLINA	or 50-100 mg x 3	> 6 anni 50 mg x 3	
Iscital (Bayeritalia)	cpr 50 mg	scir. 1 ml=50 mg	
OKATONINA	or 30 mg x 2	1 mg/kg/die	
Tisent (Farmosint)	cpr 30 mg	gescor 1 ml=25 mg	
TRICUQUERINA	or 100 mg x 3/4	> 6 anni 100-200/die	
Hipertonamine (Zema)	cpr 100 mg		
CASUOTERINA	or 1 mg x 2	0,025 mg/kg x 2	
Zadilen (Zambon)	cpr 1 mg	scir. (con o senza succheri)	
		1 ml=2 mg	
Tolifen (Master Pharma)	cpr 1 mg		
		scir. 1 ml=1 mg	

Come abbiamo avuto occasione di analizzare, l'orticaria costituisce spesso un problema di difficile risoluzione, anche per gli specialisti.

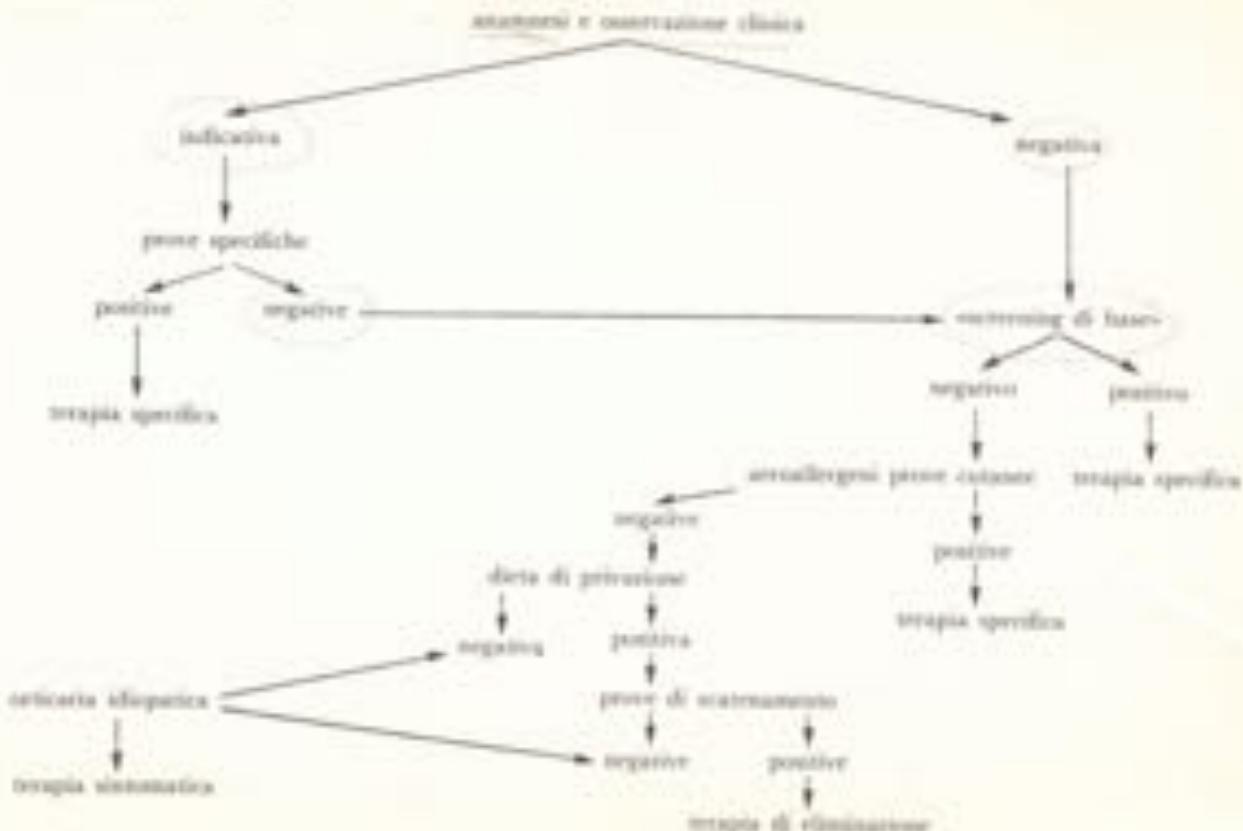
La conoscenza di tutte le possibili cause di ericaria è condizione fondamentale per affrontare un paziente che ne è affetto. Sia dall'inizio i pazienti dovrebbero essere informati della difficoltà che comportano talvolta la diagnosi e la terapia, onde evitare che le estenuanti e a volte incoerenti ricerche possano indurre alla disperazione. L'approccio diagnostico delle forme acute non si ritiene sia necessario, poiché moltissime possono essere le cause ecologiche, solitamente non identificabili e poiché vanno incontro spontaneamente a rapida guarigione.

Nelle forme croniche e ricorrenti è utile seguire un iter diagnostico precedentemente definito e nella tabella 30 proponiamo quello da noi formulato. L'assunzione è il primo e più importante apprezzio, deve essere molto accurata e, come dicono gli Inglesi, talvolta un vero «detection work», e deve essere seguita dalle osservazioni cliniche specifiche e generali. Ricordiamo che la morfologia delle lesioni cutanee è tipica solo in alcune forme quali: la colinergica, l'adrennergica, la meccanica, la solare e da mastocitosi, quindi solo raramente d'aiuto.

In caso di sospetto diagnostico si effettueranno prove specifiche mentre senza indirizzi si sottoporranno i pazienti a un'analisi di base come quelli proposti in tabella 31. Successivamente quando ogni tentativo è risultato vano, si è costretti a definire l'orticaria idiopatica e sottoporre il paziente alla terapia sintomatica precedentemente segnalata.

Il lavoro di molti colleghi ha contribuito a ridurre le forme criptogenetiche ad una percentuale sempre minore e ci auguriamo che in un prossimo futuro l'esigenza dell'orticaria cronica e i suoi meccanismi patogenetici possano essere meglio definiti.

Tabella 30. Apparato diagnostico dell'urticaria cronica ai riconosciuti



27

Tabella 31. Screening di base

Eosinofilia, linfocita, eosinofili nudi
VES, TAK, TAF
MCOT, SCPT
Diamidone + p ₁ , C ₁ , C ₂ , IgE totale, immunocomplexi
Conglutinazione
Patologi nelle feci dopo attivazione per 1 giorno e controllo

81

BIBLIOGRAFIA

1. Sheldon, J.M., Matheson, K.P., Latrell, R.G., «The urticaria problem: present concepts of etiology and management», *J. Allergy* 25, 525, 1954.
2. Mc Kee, W.D., «The incidented familial occurrence of allergies», *J. Allergy* 38, 226, 1966.
3. Matheson, K.P., «Urticaria and angioedemas», *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 1, 1983.
4. Kaplan, A.P., «Urticaria and angioedemas», Middleton, E. Jr.; Reed, C.E.; Ellis, E.F. editors, *Allergy: principles and practice*, St. Louis 1978.
5. Nathwani, F., Philips, M.E., Elias, J.M., Godfrey, H.P., Kaplan, A.P., «Immunologic studies of chronic idiopathic urticaria», *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 2, 1983.
6. Di Berardino, L., Lodi, A., Costanzo, M., «Mites and chronic urticarias. Accortato per le pubblicazioni», *Boll. int. simbol.*, Milano 1986.
7. Monroe, E.W., Jones, H.E., «Urticaria an updated review», *Arch. Dermatol.* 113, 80, 1977.
8. Moneret-Vautrin, D.A., Andelot, C., *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*, Masson, Paris 1983.
9. Pauli, G., Peiffer, G., Bessot, J.C., Bousquet, A., David, B., «Allergy to celery not coincident with mugwort pollen sensitivity», *J. Allergy Clin. Immunol.* 73, 114, 1984.
10. Lehrer, S.B., Waring, N.P., McCants, M.L., «Immunological cross-reactivity of shrimp, crab, crayfish and lobster allergens», *J. Allergy Clin. Immunol.* 73, 114, 1984.
11. Tuth, L., Blumerstein, G.I., «Studies in food allergy antigenic relationship among members of fish families», *J. Allergy* 17, 329, 1946.
12. Goodwin, B.F.J., Rawlins, P.M., «Food allergies associated with cereal products», *Food Chem.* 11, 321, 1983.
13. Dryborg, S., Foscard, T., «Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergies», *Allergy* 38, 167, 1983.
14. Ardito, S., Marzetta, M., Palenzona, F., «Allergia alimentare a banane in soggetti atopici», Atti xvii Soc. Italiana Allergol. ed

- Innanzit. Clin.* 1985.
13. Giannotti, A., Seidemari, S., Mosca, M., Cespa, M., Perioli, R., Zavattarelli, M., «Urticaria cronica», *Gass. It. Derm. Fis.* 119, 105, 1984.
 14. Loc Kry, S.D., «Allergic reaction due to FD and o-yellow NNO tartrazine», *Ann. Allergy* 37, 719, 1955.
 15. Ros, A.M., Jublio L., Michaelson, G., «A follow up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and aro dyes», *Br. J. Derm.* 95, 19, 1976.
 16. Douglas, H.M.G., «Reaction to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias», *Br. J. Derm.* 93, 143, 1975.
 17. Thune, P., Grunholt, A., «Provocation test with antiphlogistica and food additives in recurrent urticaria», *Dermatologia* 131, 369, 1975.
 18. Radzik, E., Czubalski, K., Girejewa, Z., «Detection of urticaria with food additives intolerance by means of diets», *Dermatologia* 161, 57, 1980.
 19. Freedman, B.J., «Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks», *Clin. Allergy* 7, 407, 1977.
 20. Charles, F.H., Settipane, G.A., «Asthma caused by FD and C approved dyes», *J. Allergy* 40, 65, 1967.
 21. Pyne, R.M., Stevens, J.J., «Anaphylaxis after ingestion of sodium laurylsulfate», *Am. Allergy* 37, 580, 1976.
 22. Janiczon, D.M., Gall, M.F., Wray, B.B., May, J.R., «Metabolism sensitivity: case reports and literature reviews», *Am. Allergy* 54, 115, 1985.
 23. Schwartz, H.J., «Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation», *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 487, 1983.
 24. Baker, G.J., Allen, D.H., «The spectrum of metabisulfite induced asthmatic reactions: their diagnosis and management», *Aust. N. Z. J. Med.* 12, 213, 1982.
 25. Settipane, G.A., Paliapakas, R.K., «Aspirin intolerance III: subtypes, familial occurrence, and cross-reactivity with tartrazine», *J. Allergy Clin. Immunol.* 50, 215, 1973.
 26. Samter, M., Beers, R.F., «Anaphylaxis to aspirin», *Am. Intern. Med.* 68, 975, 1968.
 27. Jublio, L., Michaelson, G., Zattoretti, O., «Urticaria and asthma induced by food and drugs additive in patients with aspirin hypersensitivity», *J. Allergy Clin. Immunol.* 50, 92, 1972.
 28. Copolla, C., Gollera, A., Modiano, A., D'Antonio, G., Belisari, A., «Identificazione di prodotti di consumo uso commerciale contenenti il giallo di tartrazine (E102) responsabili di sindromi urticariforme e anafilattiche», *Folia Allergol. Immunol. Clin.* 29, 436, 1981.

29. Smith, L.J., Stevin, R.G., «Drugs containing tartrazine dyes», *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 4, 1976.
30. Goldfarb, R., Patterson, R., «Adverse drug reactions», 74, 643, 1984.
31. Lodi, A., Betti, R., Marnada, M.C., Chiarelli, G., Cattaneo, M., «Patologia cutanea da farmaci», *Mis. Med.* 26, 42, 1985.
32. Levine, B.B., Sringamian, R.P., Schleskin, I., «Allergy to human seminal plasma», *N. Engl. J. Med.* 288, 898, 1973.
33. Venuti, A., Schiavone, D., Romano, A., Di Riccio, V., Nocera, E., Pellegrino, S., Milani, A., Patriarca, G., «Sintomi di intolleranza ai pirogalacticos», *XVII Congresso Societa Ital. Allergol. ed Immunol. Clin.* 1985.
34. Settipane, G.A., «Aspirin and allergic disease: a review», *JAMA* 248, 1, 102, 1982.
35. Vanezis, N., Smith J.R., «Bronchial asthma induced by inositolacids», *Am. Jour. Med.* 66, 568, 1967.
36. Samter, M., «Inhalerance to aspirin», *Hop. Pract.* 8, 83, 1973.
37. Seidemari, S., Mosca, M., Cespa, M., Perioli, R., Zavattarelli, M., «Urticaria cronica», *Gass. It. Derm. Fis.* 119, 105, 1984.
38. Maibach, H.I., Johnson, H.L., «Contact urticaria to desethyl-salicylamide (immediate-type hypersensitivity)», *Arch. Dermatol.* 111, 726, 1975.
39. James, M.P., Eady, R.A.J., Kolta Black, A., «Physical urticaria: a microscopical and pharmacological study of mast cell involvement», *J. Invest. Dermatol.* 74, 451, 1980.
40. Mrowietz, J., Kohle, G., Czarnetski, B.M., «Histochemical and ultrastructural investigations of mast cells in pressure urticarias», *Arch. Derm. Res.* 273, 201, 1983.
41. Czarnetski, B.M., Frost, T.J., Sykster, B., «Localized cold reflex urticaria», *Br. J. Dermatol.* 104, 83, 1981.
42. Kolta Black, A., *The urticaria*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1982.
43. Samter, G.E., Harvey, R.P., Shockley, A.L., «Delayed pressure urticaria», *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 337, 1982.
44. Douglas, H.M.G., «Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias», *Br. J. Dermatol.* 93, 135, 1975.
45. On, A., Scutiger, G., *The urticaria*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1983.
46. Douglas, H.M.G., «Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias», *Br. J. Dermatol.* 93, 135, 1975.
47. On, A., Scutiger, G., *The urticaria*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1983.
48. Gorovik, P.O., Kaplan, A.P., «The physical urticarias», *Int. J. Dermatol.* 19, 417, 1980.
49. Bourdon, H., «Note sur l'urticaire intermittente», *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 3, 239, 1866.
50. Kaplan, A.P., Beary, M.A., «In vitro studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria and vibrating induced swellings», *J. Invest. Dermatol.* 67, 327, 1976.

31. Wasserman, S.I., Austen, K.F., Sosen, N.A., «The functional and physicochemical characterization of the mastophilolytic activities released into the circulation by the cold challenge of patients with cold urticarias», *Clin. Exp. Immunol.* 47, 539, 1982.
32. Neimannaki, H., «Cold urticaria», *J. Am. Acad. Dermatol.* 13, 636, 1985.
33. Ramsay, C.A., «Solar urticarias», *J. Dermatol.* 19, 233, 1982.
34. Sarna, M.W., Epstein, J.H., Winkelmann, R.K., «Solar urticaria», *Arch. Dermatol.* 99, 290, 1969.
35. Ramsay, C.A., «Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light», *Arch. Dermatol.* 113, 1222, 1977.
36. Parrish, J.A., Janicek, K.F., Morrison, W.L., «Solar urticaria: treatment with PUVA and mediator inhibitors», *Br. J. Dermatol.* 106, 575, 1982.
37. Warin, R.P., Champion, R.H., *Urticaria*, Saunders, London 1982.
38. Moore-Robinson, M., Warin, R.P., «Some clinical aspects of cholinergic urticaria», *Br. J. Dermatol.* 80, 794, 1968.
39. Kohan Black, A., *The urticaria*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1983.
40. Shelley, W.B., Shelley E.D., «Adrenergic urticaria: a new form of stress-induced hives», *Lancet* 3, 1031, 1983.
41. Shelley, W.B., «Aquagenic urticaria: contact sensitivity reaction to water», *JAMA* 253, 895, 1984.
42. Mackie, J.J., Wells, M., «Urticaria due to amyloidosis: a new form of urticarial syndromes», *Qust. J. Med.* 31, 235, 1962.
43. Sosen, N.A., Austen, K.F., Gigli, T., «Urticaria and arthralgias as manifestations of necrotizing angitis», *J. Invest. Dermatol.* 63, 493, 1974.
44. Kazmerowski, J.A., Choudhuri, M.J., Parrillo, J.E., «Dermatologic manifestation of the hypereosinophilic syndrome», *Arch. Dermatol.* 114, 513, 1978.
45. Vaida, G.R., Goldman, M.A., Bloch, K.J., «Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema», *J. Allerg. Clin. Immunol.* 72, 593, 9185.
46. Giangregorio, P., «Parassitosi intestinale», *Annali Scienzi 80/81*, 2, 1981.
47. Balato, N., Di Martino, L., Pizzi, D., Pensutto Mannocci, M., Guaradalini, S., «Urticaria e giardiasi in età pediatrica», *Ann. It. Derm. Clin. Sper.* 39, 295, 1983.
48. Passerini, E., «Stress and skin diseases», *Psychosomatic Dermatology* Lippincott, Philadelphia 1984.
49. Cossidente, A., Corrado Pisa, R., «Risultati di una indagine psichiatrica nelle urticarie croniche extrallergiche», *Folia Allergol. Immunol. Clin.* 28, 4, 1986.
50. Dixit, I.P., «Dust-mite urticarias», *Practitioner* 210, 664, 1973.
51. Namata, T., Yamamoto, S., Yamada, T., «The role of mite allergens in chronic urticarias», *Am. Allergy* 41, 336, 1979.
52. Ferrier, M.J., *Immunology of skin disease*, Elsevier, New York 1981.
53. Sherry, R.N., Shelley, W.B., Kyle, G.C., «Chronic urticaria from isophane insulin therapy», *Arch. Dermatol.* 111, 94, 1975.
54. Blair, H., Parish, W.E., «Asthma and urticaria induced by serum plasma in a woman with IgE antibody and T-lymphocyte responsiveness to a unusual plasma antigen», *Clin. Allergy* 15, 117, 1985.
55. Miller, R., et al., «A case of episodic urticaria due to saccharin ingestion», *J. Allerg. Clin. Immunol.* 55, 240, 1974.
56. Warin, R.P., «Chronic urticaria after castration (letter)», *Br. J. Med.* 1, 1663, 1973.

- Acari, 20, 23, 34, 52
 Acetilcolina, 60
 Acido acetico e sali, 32
 - acrilico e sali, 33
 - ascorbico e sali, 33
 - benzico, 32
 - formico e sali, 33
 - propionico e sali, 33
 - sorbico, 32
 - 4-OH-benzamico, 23
 Additivi, 23, 30, 31, 36
 - antimicrobici, 31
 - addensanti, 33
 - antiossidanti, 31
 - aromatizzanti, 34
 - conservanti, 32
 - gelificanti, 33
 - prove di provettazione, 3, 35, 39
 - tensioattivi, 31
 Adrenalina, 33
 Aeronautica, 30
 Agar-agar favillante, 31
 Albergo, 29
 Alcohol, 27
 Albo dei parafarmacia, 34
 Alimenti, 23, 30, 31, 37, 60
 Allidecaproato, 38
 Allidicloroisopropano, 38
 Amalgama dentare, 31
 Anelassi, 47
 Aniloides, 63
 Anisochiamme, 46
 Anomone peruviana, 31
 Anofellosi, 17, 47, 60
 Anomosi, 19, 79
 Angioedema ereditario, 13, 69
 - vibratorio, 69
 Anidride carbonica, 33
 - solforosa e derivate, 32
 Annata, 35
 Antibiotici, 43, 44
 Antimalarici, 34, 60
 Antistaminici, 34, 36, 62, 64, 73
 - specialità farmaceutiche, 36, 73,
 38, 79
 Apicini, 43
 Aranci, 28
 Aranciate, 33
 Arancidini, 67
 Asma, 27, 30
 - ricovero, 30
 Atropina, 24, 43
 Avvolgimenti, 30
 Banana, 28
 Beyonati, 33, 39
 Beta bloccanti, 62
 Berilla, 30
 Bremde, 31
 Brix, 39
 Butidraminiduro, 33
 Butifrossiammato, 33, 39
 Calceferina, 73
 Cane, 28, 30
 Carragheine, 21
 Cefalosporina, 37
 Cereali, 30, 31
 Chetodrene, 30, 75
 Chitina, 75
 Cicatrina, 39
 Cicciolato, 27
 Cipeceptadina, 39

Citri, 34
Collageneptie, 63
Complementeo, 79, 42, 59
Composite, 30
Corticosteroidi 54, 56, 66, 73, 75
Cosmetici, 51
Cryoglobulinie, 39
Cistinosi, 28, 30

Dermatofagoidi, 52
Dermografie (urticaria), 58
Dermogramma, 55
Diario allergologico, 21
Ditta priva di additivi, 31, 33
- - priva di mediatori, 28, 73
- privazione-scarzitamento, 28
Dietiticoanale, 50
Dimetil resorina, 34
Disodioscromopigato, 30, 73
Dispositivi anticoncezionali, 31
Disperma, 39

Eleftrina, 73
Enzimolitici (urticaria da), 31
Enterobiosa, 66
Epiteli totale, 63
Epitelio, 23, 50, 51
Eritrosina, 35, 36
Etilacetilacetato, 34
Etilbenzalcol, 34
Etilcetiletilenglicidato, 34
Etilparabenato, 32
Etiltoluidina, 34

Familiarità, 20
Farine di semi, 33
Farmaci gruppo paro, 43
Fascite eosinofila, 43
FDG-yellow N° 5, 39
Fenazone, 46, 47
Feniltioureia, 27
Fenilmetacarboxipropionato, 50
Fensolo, 70
Fenotrematini, 31
Formaggio, 27, 39
Frangole, 28
Frutta conservata, 39
Frutta secca, 26, 39

Gammaglobuline, 34
Gelatine animali, 34
Giardiasi, 66
Gliceridi, 34
Glicerina, 34
Gomma adragante, 34
Gomma arabica, 34
Graminacee, 38, 51

Identificati proteini, 23
Idroxitina, 59, 61
IgA secretarie, 26
Immunocomplexi, 18, 39, 42
Incompatibilità transfusionale, 18
Infezioni batteriche, 63
- - virali, 63
Insulina, 71
Ipersensibilizzazione, 30, 54, 59, 60,
- 61, 70, 78
Ipotiroidismo, 37
Istatina, 25, 26, 31, 39, 43, 53, 56,
- 58

Jasch-Herrleinse, 43

Lampone, 35
Latte, 27
- - di capra, 23
Lattei alternativi, 23
Lattonio, 15
Levitina di soja, 33
Legno, 31
Lescotreni, 47, 56
Lievito, 29
- - di birra, 32
Limoneate, 35
Liposime, 17
L-α-acidolepalmitato, 33
Lipop eritrocitoso sistematico, 43

Mais, 28
Massicotosi, 64
Mediatori della fogna, 15, 26, 29,
- 41, 50, 60
Mela, 26, 30
Mezzadri, 32, 54
Mercurio, 28
Metaboliti, 33, 39

Mitacresola, 30
Muksandolitina, 34
Metilglicina schizofenica, 31
Metilosse, 34
Metilcisteopatentidole, 34
Micosi cutanea, 61
Miositi, 25
Monosaccaridici, 43
Mus, 25
Muckle-Wells (syndrome di), 29
Mutti, 51

Nafilmicelitina, 38
Nichel solfato, 33
Nisina, 35
Noradrenalinina, 61

Olivacido, 35
Oncostati istaminica, 26, 36, 47
Oticaria da freddo familiare, 69
- - localizzata rimediata, 70
- - pigmentata, 64
Onicotranstale, 34
Onosierolasetolo, 34
Oxazamide, 73

Parassiti, 37
Parasorbosilbenzeno, 35, 36
Pasta dentifrice, 51
Patate, 28, 30
Pectina, 34
Penicilline, 44
Pera, 28
Pesce, 30
Piatto, 50
Pitauclorici, 41
Piperiti, 38
Piselli, 23
Plasma seminale (urticaria da), 71
Prassoz-Kastner, 39, 50, 55, 57,
- 59
Polidodati, 36
Polimissir, 63
Pollini, 31
Pomodoro, 28, 29
Propenilquartolo, 34
Prostaglandine, 58
Prestamina, 70

Proteine ortopediche, 31
Proteinfattia extrinsica, 38, 39
Pseudosfergola olivacea, 25, 26,
- 27
Psicofarmaci, 75
Psicoterapia, 73
PUVA terapia, 55, 60

Radiazioni elettromagnetiche, 39
Rapporti sessuali, 43, 60
RAST, 28
Raynaud (syndrome di), 57
Reattività crociata, 26, 29, 42, 47
- - co-reactiva, 42, 47
Ressisti parafosfengiche, 30, 31,
- 33, 43, 44, 47
Riso, 27

Sacarina, 71
Salecchio di sodio, 47
Sclerodermia, 65
Scratch test, 55
Sedano, 79
Shock anallergico, 36, 37, 38, 59,
- 60
Shock istamino, 27
Soffide, 32
Sigarette, 51
Sindrome ipercromofilia, 64
Sodio glutamato, 23
- - ottico, 31, 37, 58
Solfat, 38, 39
Sport, 33, 36, 59, 61
Stili (malattia di), 63
Strepsi, 60, 61, 63, 68
Sulfocloruro, 36

Tamarindo, 23
Terratina, 35, 39
Teuk, 31
Terbutalina, 25
Test diagnosticci
- - adrenalina (prova cutanea), 61
- - cattura fredda, 58
- - cubetto di ghiaccio, 58
- - heat test, 61
- - immersione, 58, 62
- - metacolina, 60

- prova da siero, 61
- prove cutanee, 28, 39, 45, 65
- prove di evocazione afdl, 21
- radiazioni elettromagnetiche, 30
- scott test, 66
- screening di base, 81
- Tiamina, 27, 41
- Tocotinolo, 33
- Unilateralismo, 34
- Uva, 27, 35
- Vaccini (orticaria da), 11
- Vassilina, 35
- Vasculite necrotizzante articolare, 66
- Vino, 39
- Zolfo bisulfito, 39

INDICE DELLE TABELLE

- | | | |
|----|--|--|
| 12 | Tabella 1. Possibili cause di
urticaria | comportamento per le diverse
di previsione-scatenamento |
| 13 | Tabella 2. Criteri di classifi-
cazione dei mediani della
flogosi | Tabella 11. Dieta prelimina-
re prima di cibi ad alta con-
tenuto di mediatori |
| 18 | Tabella 3. Cause più fre-
quenti di urticaria immuno-
logica di tipo I ^a | Tabella 12. Dieta senza ad-
ditivi |
| 18 | Tabella 4. Cause più fre-
quenti di urticaria immuno-
logica di tipo II ^a | Tabella 13. Additivi conser-
vanti |
| 18 | Tabella 5. Mechanismi ipot-
otizzati di scatenamento dell'
urticaria e patogenesi ex-
trairmonologica | Tabella 14. Sostanze aereo-
tattane artificiali. |
| 19 | Tabella 6. Cause più fre-
quenti di urticaria a patoge-
nesi extrairmonologica | Tabella 15. Additivi di più
largo uso e dosaggi ineffe-
ctivi per le prove di evocazione |
| 20 | Tabella 7. Accertamenti per
la diagnosi di urticaria | Tabella 16. Farmaci che po-
trebbero costituire il paral-
disenobiosi di metile |
| 22 | Tabella 8. Diario allergologico
per pazienti con urti-
caria | Tabella 17. Alimenti che
possono causare la turti-
caria |
| 27 | Tabella 9. Alimenti respon-
sabili di urticaria | Tabella 18. Reazioni indes-
sicate da farmaci |
| 28 | Tabella 10. Medicina di
base | Tabella 19. Principali rea-
zioni cutanee |
| | | Tabella 20. Farmaci che
danno la liberazione non immuno-
logica |

- | | | | |
|----|------------------|--|---|
| 46 | ca dei mediatori | Tabella 21. Farmaci che po-
trebbero causare danni la
microfisi o la micro-angiopatia | Tabella 26. Classificazione
patogenetica delle urticarie
acute |
| 46 | | Tabella 22. Farmaci rara-
mente responsabili di erut-
ro allergiche | Tabella 27. Classificazione
etologica delle urticarie si-
cure |
| 47 | | Tabella 23. Altri tipi di pre-
valenze e specialità farmaceu-
tiche in commercio | Tabella 28. Classificazione
delle urticarie da freddo |
| 48 | | Tabella 24. Specialità far-
maceutiche contenenti l'a-
minofenazone, la noramido-
pina ed il fenacetina | Tabella 29. Farmaci antita-
tumani: psicologa e specialità |
| 49 | | Tabella 25. Specialità far-
maceutiche contenenti l'ac-
etaminofen | Tabella 30. Apparato dia-
gnostico dell'urticaria crono-
ica n/o ricorrente |
| | | | Tabella 31. Screening di
base |