



# Orticaria cronica in età pediatrica

*Estensori:* Carlo Caffarelli<sup>1,^</sup>, Fabio Cardinale<sup>2,^</sup>, Francesco Paravati<sup>3,^</sup>

*Gruppo di lavoro:* Rosalba Agnelli<sup>1,\*</sup>, Salvatore Barberi<sup>4,^</sup>, Anna Belloni Fortina<sup>5,§</sup>, Roberto Bernardini<sup>6,^</sup>, Giovanni Cavagni<sup>7,^</sup>, Barbara Cuomo<sup>8,^</sup>, Filippo Festini<sup>9,\*</sup>, Fabrizio Franceschini<sup>10,^</sup>, Sandra Frateiaci<sup>11,°</sup>, Maria Sterpeta Loffredo<sup>12,^</sup>, Riccardo Longhi<sup>13,◇</sup>, Alberto Martelli<sup>14,^</sup>, Mirella Milioto<sup>15,§</sup>, Domenico Minasi<sup>16,†</sup>, Elio Novembre<sup>17,^</sup>, Giovanni Pajno<sup>18,^</sup>, Diego Peroni<sup>19,^</sup>, Daniele Radzik<sup>20,#</sup>, Giorgio Rovatti<sup>21,§</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Parma

<sup>2</sup> UOC Medicina e Pneumo-allergologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

<sup>3</sup> UOC Pediatria, Crotone

<sup>4</sup> UOC Pediatria, Ospedale S. Andrea, Roma

<sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale Dermatologia Pediatrica, Padova

<sup>6</sup> UOC Pediatria, Empoli

<sup>7</sup> Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

<sup>8</sup> UOC Pediatria, Viterbo

<sup>9</sup> Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Ospedale Meyer, Università di Firenze

<sup>10</sup> UOC Pediatria, Ospedale Salesi, Ancona

<sup>11</sup> Presidente FederASMA, Roma

<sup>12</sup> Pediatra di famiglia, Barletta

<sup>13</sup> UOC Pediatria, Ospedale S. Anna, Como

<sup>14</sup> UOC Pediatria e Neonatologia, Garbagnate (Milano)

<sup>15</sup> UOC Dermatologia, Ospedale Civico, Palermo

<sup>16</sup> UOC Pediatria, Polistena (Reggio Calabria)

<sup>17</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale Meyer, Università di Firenze

<sup>18</sup> Clinica Pediatrica, Messina

<sup>19</sup> Clinica Pediatrica, Verona

<sup>20</sup> Pediatra di famiglia, Castelfranco Veneto (Treviso)

<sup>21</sup> Pediatra di famiglia, Modena

## Società scientifiche, federazioni e associazioni promotrici:

<sup>^</sup> Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

<sup>§</sup> Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP)

<sup>\*</sup> Società Italiana di Scienze Infermieristiche Pediatriche (SISIP)

<sup>°</sup> Federazione Italiana Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FederASMA Onlus)

<sup>†</sup> Società Italiana di Pediatria (SIP)

<sup>◇</sup> Past-President Commissione Tecnica Linee Guida SIP

<sup>#</sup> Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

## INTRODUZIONE

L'orticaria cronica (OC) rappresenta l'espressione di affezioni diverse aventi in comune la presenza di lesioni cutanee caratteristiche, denominate pomfi, che in alcuni casi si associano ad angioedema.

Sebbene la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem* della OC sia buona, essa è caratterizzata da un

decorso prolungato, spesso di anni. In alcuni pazienti, inoltre, può sottendere patologie anche gravi (1-3) e comportare una significativa compromissione della qualità di vita del bambino e dell'intero nucleo familiare (4).

La OC rappresenta, infine, una frequente causa di consulto specialistico allergologico in età pediatri-

ca e di prescrizione di numerose indagini diagnostiche.

La molteplicità di tali indagini è giustificata soprattutto dalla difficoltà di identificarne i fattori causali – obiettivo raggiungibile solo in una minoranza di pazienti – e dalla scarsità di conoscenze circa i meccanismi patogenetici coinvolti; motivi che portano a etichettare molti



casi come idiopatici.

A tutt'oggi sono state pubblicate varie linee guida sull'orticaria acuta e cronica (1,5,6), nessuna delle quali, tuttavia, focalizzata sulla OC del bambino, che resta nel complesso un fenomeno poco studiato. Questo articolo costituisce una versione ridotta della Linea Guida preparata nell'ambito del Piano Nazionale Linee Guida (PNLG), resa disponibile per esteso sul sito della Società Italiana di Pediatria ([www.sip.it](http://www.sip.it)).

### SCOPO E DESTINATARI

La promulgazione di questa Linea Guida è stata suggerita dal fatto che la gestione della OC del bambino è causa di notevole ansia nel paziente e nella famiglia ed è spesso difficile anche da parte del medico.

Scopo di questa Linea Guida è quello di fornire, attraverso una revisione sistematica della letteratura e nell'ottica della medicina basata sulle evidenze, indicazioni condizionate sui percorsi decisionali diagnostici e terapeutici per la OC in pediatria, allo scopo di ridurre il numero di esami di laboratorio effettuati per raggiungere la diagnosi e di garantire un migliore controllo dei sintomi nei pazienti affetti.

Essa è rivolta alle figure professionali (medici e infermieri) coinvolte nell'assistenza al bambino con OC, nonché ai pazienti e ai loro genitori.

### METODO

Alla stesura del documento, compiuta nel periodo gennaio-novembre 2009, hanno partecipato esperti della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP), della Società Italiana di Pediatria (SIP), della Società Italiana di Scienze Infermieristiche Pediatriche (SISIP) e della Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Pazienti Asmatici e Allergici (FederASMA Onlus), con il coinvolgimento di medici ospedalieri e universitari, pediatri di famiglia, infermieri e genitori dei pazienti. Nessun membro del *panel* di esperti ha dichiarato di avere conflitti di interesse.

Dopo una riunione preliminare svoltasi a Roma il 16 aprile 2009, i componenti del *panel*, hanno definito i quesiti riassuntivi delle problematiche cliniche e gestionali della OC nel bambino.

Successivamente, è stata condotta la ricerca bibliografica pertinente ai quesiti ed è stato redatto il documento.

La revisione è stata condotta nel giugno 2009, utilizzando i più comuni motori di ricerca (PubMed, EMBASE e Cochrane Library).

Per PubMed, sono stati adoperati come filtri comuni «*humans*» e «*all child: 0-18 years*», aggiungendo specifiche parole chiave in rapporto all'argomento in oggetto.

Non sono stati considerati i lavori pubblicati prima del 1980 in ragio-

ne del carattere spesso descrittivo e dell'insoddisfacente qualità metodologica.

Inoltre, è stata analizzata la bibliografia delle principali Linee Guida internazionali e delle più recenti monografie sull'argomento.

Sono stati valutati solo gli articoli in lingua inglese.

Ove non disponibili articoli originali, si sono considerate le opinioni di autori qualificati e le revisioni della letteratura sulla OC nell'adulto e nel bambino.

Il documento è stato redatto in accordo con la metodologia adottata dal PNLG ([www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it)). Il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni sono stati classificati come riportato nel **box 1**.

L'elaborato finale è stato approvato dopo ampia discussione da parte degli estensori e di due revisori indipendenti (CG, RD).

### PROMULGAZIONE E DIFFUSIONE

La Linea Guida è stata presentata, discussa e approvata al 65° Congresso Nazionale della Società italiana di Pediatria (SIP), svoltosi a Padova nei giorni 27-30 novembre 2009.

La sua diffusione verrà attuata attraverso gli organi ufficiali della SIP e altri strumenti di aggiornamento professionale, tra cui un programma di formazione a distanza.

Ci si è proposti di valutarne l'impatto sui ricoveri ospedalieri per

## BOX 1 Classificazione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni

### Livelli di prova

- I. Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo.
- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o *consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A. L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B. Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

OC a distanza di tre anni dalla pubblicazione.

È prevista una revisione della presente Linea Guida fra tre anni, o prima in caso di pubblicazione in letteratura di dati che rendano le sue raccomandazioni non più attuali.

## SINTESI DELLE LINEE GUIDA

### Definizione di OC

La OC è definita dalla presenza di **pomfi cutanei**, con o senza angioedema, per un periodo di sei settimane consecutive o con brevi intervalli liberi, solitamente legati alla terapia.

Può manifestarsi in **forma isolata**

oppure associata ad angioedema. Le due manifestazioni sono da considerarsi espressione della stessa patologia, detta **sindrome orticaria-angioedema (SOA)** (1,6).

Nel 50% dei casi l'orticaria si manifesta soltanto con pomfi, nel 40% in associazione con un angioedema, mentre nel 10% l'angioedema si presenta isolato.

La diagnosi di SOA si basa sulle lesioni cutanee e non esistono test di laboratorio o indagini specifiche della malattia.

■ **Raccomandazione 1.** La OC è definita dalla presenza di manifestazioni cutanee pomfoidi, con o senza angioedema (sindrome orticaria-angioedema, SOA), per un

periodo di 6 settimane consecutive o con brevi intervalli liberi, legati alla terapia. La diagnosi di OC o SOA è basata sulle caratteristiche delle lesioni cutanee.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione A.**

## Epidemiologia e storia naturale

Entrambe sono **aspetti poco conosciuti** della malattia.

L'unico studio epidemiologico trasversale sulla OC si riferisce all'adulto e dimostra una prevalenza dello 0,6%. Nel bambino, la prevalenza della OC è stimata tra lo 0,1% e il 3%. Tuttavia, questa valutazione non trova supporto in alcuno studio specifico concernente l'età pediatrica. Altrettanto può dirsi per quanto riguarda l'incidenza della OC, di cui non esistono valutazioni attendibili nel bambino come nell'adulto.

La storia naturale della OC nell'infanzia è anch'essa poco conosciuta. Uno studio descrive una lenta tendenza alla risoluzione, con il 35% di pazienti in remissione entro tre anni dall'esordio (7). Altri lavori hanno dimostrato percentuali di remissione intorno al 50% con un follow up medio di 3,8 anni (8).

La qualità di vita dei bambini affetti da OC è compromessa ed è sovrapponibile a quella dei bambini con asma (4).

## Classificazione

La SOA può essere variamente classificata: oltre al criterio tempo-



rale (acuta/cronica), sono stati impiegati anche quello eziologico e patogenetico.

Tuttavia, le difficoltà nell'identificare lo specifico fattore eziologico, le ridotte conoscenze sui meccanismi patogenetici e l'alta prevalenza di forme idiopatiche rendono preferibile l'utilizzo di una classificazione che tenga conto della **inducibilità delle lesioni**.

Seguendo questa classificazione (tabella I), vi possono essere una **forma spontanea** (o comune), in cui non è solitamente identificabile un fattore scatenante, e una **forma inducibile**, in cui uno o più fattori (per esempio cause fisiche), ben riproducibili, possono essere individuati come scatenanti.

Oltre a queste forme sono possibili la **OC vasculifica**, assai rara in età pediatrica, che si distingue dalla forma comune e da quella inducibile per le caratteristiche anatomo-patologiche e cliniche, e l'**angioedema isolato**.

■ **Raccomandazione 2.** La OC può essere classificata in una forma spontanea (o comune) e una forma inducibile (per esempio da fattori fisici). Accanto a queste sono possibili forme meno frequenti, tra cui l'orticaria vasculifica e l'angioedema isolato.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione B.**

## Patogenesi

Sotto il profilo patogenetico, in generale, la OC è considerata l'effettiva

to della presenza di una o più condizioni in grado di attivare il mastocito/basofilo con liberazione, attraverso meccanismi immunologici e non-immunologici, di mediatori della flogosi, tra cui istamina, eicosanoidi, citochine e chemochine (5). È possibile che **fattori eziologici differenti** intervengano, con meccanismi diversi, nello stesso paziente. Per esempio, è probabile che alcune forme di OC vedano implicati **meccanismi autoimmuni o infettivi**. Riguardo ai meccanismi con cui avverrebbe l'attivazione dei mastociti/basofili, tradizionalmente, si ritiene che un ruolo importante venga svolto dalla **releasability mastocitaria**. Questa ipotesi, comunque, non è mai stata definitivamente dimostrata.

In adulti con OC idiopatica, il rilascio di istamina *in vitro* da parte dei basofili è diminuito quando questi vengono stimolati con un anti-IgE o un anti-FcεRIα (subunità alfa del recettore ad alta affinità per le IgE), a differenza di quanto avviene per stimoli non attivi sul FcεRIα.

Per converso, i mastociti cutanei, nei pazienti con OC in fase di attività, presentano un'aumentata *releasability* quando si adoperano stimoli come la codeina.

Più recentemente sono state osservate nei basofili aberrazioni del *signalling* intracellulare mediato dal FcεRIα rapportabili a una *up-regulation* di alcune componenti del *pathway* della tirosin-kinasi Syk note come SHIP-1 e SHIP-2 (*Src homo-*

*logy 2 (SH2)-containing inositol phosphatases 1 e 2*) (9,10).

Anche l'**istopatologia** è largamente sconosciuta nella OC comune del bambino.

Negli adulti, biopsie cutanee lasciano osservare aspetti compatibili con quelli della fase ritardata dell'immunoflogosi, mostrando edema, vasodilatazione, degranulazione mastocitaria e infiltrazione perivascolare da parte di eosinofili, neutrofili, basofili e linfociti CD3+/CD4+/CD8+.

Diversi sono invece gli aspetti istopatologici della OC nelle **forme vasculitiche**, dove prevalgono gli aspetti microangiottici di vasculite leucocitoclastica.

## Eziologia

A tutt'oggi la OC in pediatria risulta idiopatica in una percentuale di casi che varia, nei diversi studi, dal 25% all'85% (7,8,11-16).

Tale variabilità dipende soprattutto dall'utilizzo o meno di test specifici volti a indagare la forma autoimmune e dal diverso approccio diagnostico utilizzato per identificare le cause fisiche o quelle infettive.

### Cause fisiche

I fattori fisici sono tra le cause più frequenti e spesso le uniche identificabili di OC.

Negli studi di coorte (7,8,11-16) la loro frequenza oscilla tra lo 0% (7) e il 52% (15), essendo generalmente superiore al 25%.

I meccanismi con cui i fattori fisici

possono causare o esacerbare una OC non sono noti, ma in alcuni casi è stata dimostrata l'esistenza di fattori solubili trasmissibili in grado di determinare *in vitro* il rilascio di istamina da parte dei basofili.

Le forme più frequenti in età pediatrica sembrano essere quella dermatografica e quella colinergica, ma forme a eziologia mista sono comuni (tabella I).

### Allergia

Molti genitori di bambini con OC sono convinti che i propri figli siano

affetti da allergia alimentare, e per tale ragione la OC è causa di frequente consultazione allergologica. Peraltro, l'orticaria legata ad allergia alimentare esordisce solitamente entro 30-60 minuti dall'ingestione di un alimento bene identificabile da parte del paziente o dei genitori, cessa dopo l'eliminazione dell'alimento indiziato e ha un carattere tipicamente acuto-ricorrente, a differenza di quanto avviene nella OC.

Negli studi osservazionali sull'eziologia della OC nel bambino (7,8,11-

16) - tutti di basso livello qualitativo - è stata riscontrata una percentuale di sensibilizzazione verso allergeni alimentari e/o inalatori compresa tra il 24% e il 35% e una frequenza di associazione con l'allergia alimentare compresa tra lo 0% (7) e il 9% (8). Tuttavia, solo in alcuni studi è stato affermato il ruolo eziologico dell'allergia alimentare, che comunque in nessuno studio è stato supportato attraverso un approccio metodologicamente corretto.

Allo stato attuale delle conoscen-

**Tabella I Classificazione clinico-eziologica dell'orticaria cronica**

Quadri clinici	Fenotipi	Possibili eziologie
■ OC comune	Idiopatica	non nota
	Autoimmune	anticorpi anti-FcεRIα
	Secondaria	infezioni/infestazioni, malattie sistemiche (collagenopatie, endocrinopatie, neoplasie, malattie autoimmuni, emolisi)
	Sindromica	FCAS (CINCA, sindrome di Muckle-Wells, orticaria da freddo familiare), sindrome di Schnitzler
■ OC inducibile	<b>Da causa fisica</b>	
	Dermografica	sfregamento cutaneo
	Ritardata da pressione	pressione sulla cute
	Da freddo	oggetti, cibi o bevande fredde, ambiente freddo
	Da calore	calore localizzato, oggetti caldi
	Vibratoria	strumenti vibranti
	Solare	esposizione al sole
	Acquagenica	contatto con acqua
	Colinergica	aumento temperatura corporea, emozioni, esercizio fisico
	<b>Da allergeni o pseudoallergeni*</b>	allergeni (latice, alimenti), additivi
<b>Da farmaci*</b>	FANS, antiepilettici	
<b>Da contatto*</b>	allergeni (latice, alimenti, animali domestici)	
■ OC vasculitica		infezioni (per esempio epatite B/C, streptococco), farmaci (penicillina, carbamazepina, ecc.), malattie autoimmuni
■ Angioedema isolato	Idiopatico	non nota
	Ereditario/familiare (deficit quantitativo/funzionale di C1 INH)	traumi, interventi chirurgici, infezioni, stress
	Inducibile	fattori fisici (pressione, freddo), farmaci (FANS, Ace-inibitori)
	Secondario	come per OC comune secondaria

\*L'eziologia da allergeni, sebbene riportata dalla maggior parte degli autori, è da considerarsi assolutamente eccezionale.



ze, pertanto, nella OC l'**allergia alimentare sembra avere un ruolo causale del tutto eccezionale.**

Riguardo al ruolo degli additivi, due sole casistiche (8,13) hanno analizzato questo aspetto e in una sola di esse è stato impiegato un approccio basato sulla dieta di eliminazione e sul test di scatenamento in doppio cieco, identificando un'ipersensibilità verso questi composti nel 2,6% dei bambini arruolati (13). Il ruolo degli pseudoallergeni alimentari nella OC del bambino resta, quindi, difficile da stabilire, in assenza di studi di buona qualità, sebbene vada ritenuto possibile in una minoranza di pazienti (17).

Per quanto concerne i farmaci, esistono solo sporadiche segnalazioni di bambini con orticaria ricorrente, ma non di OC, da ipersensibilità a farmaci, specialmente acido acetilsalicilico, confermata da un *challenge* in cieco contro placebo. Spesso l'ipersensibilità ai farmaci è stabilita solo in base all'anamnesi, senza che sia riferito se la loro sospensione migliora la OC, fatto questo che non consente di definirne con esattezza il ruolo eziologico (7,8,11,13,15). In teoria, una OC potrebbe essere provocata dall'assunzione continuativa di alcuni farmaci (anticonvulsivanti o FANS), ma in questo caso il sospetto è facile e porta alla sospensione del farmaco. Anche se non sono quasi mai implicati nell'eziologia della OC, **i farmaci possono essere in causa nelle forme**

### **a impronta vasculitica.**

Peraltro, si ritiene che i FANS possano esacerbare la OC e, in particolare, l'angioedema.

### **Infezioni**

Un ruolo causale delle infezioni nella OC può essere dimostrato soltanto attraverso la duplice osservazione di una loro aumentata frequenza nei pazienti con OC rispetto a un gruppo di controllo e della eradicazione dei sintomi dopo terapia.

In questa prospettiva, le **evidenze sull'eziologia virale, batterica e/o da infestazioni parassitarie della OC sono deboli** e generalmente limitate a singoli casi o serie di casi. La prevalenza di infezioni, variamente diagnosticate, nei pazienti con OC non sembra diversa da quella della popolazione generale (18) e, nelle diverse casistiche, oscilla tra lo 0% e il 35% circa dei pazienti con OC (7,8,11-16).

Nel bambino sono stati occasionalmente descritti casi di OC associata a infezioni croniche occulte, batteriche (per esempio da Streptococco beta-emolitico di gruppo A, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o infezioni delle vie urinarie) o virali (per esempio epatiti A, B e C, infezione da citomegalovirus o da virus di Epstein-Barr) (11, 15), ma solo raramente è stato riportato il decorso dei sintomi dopo eventuale *clearance* dell'agente infettivo (15).

La più studiata delle associazioni tra

infezioni e OC è quella con *Helicobacter pylori*. Le evidenze disponibili portano a conclusioni non univoche. Una revisione sistematica della letteratura sugli effetti del trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*, compiuta su dieci studi eligibili (di cui solo tre anche su pazienti in età adolescenziale), ha concluso che l'eradicazione di questo agente si associa in maniera statisticamente significativa alla remissione dei sintomi di OC (19). Altre esperienze hanno portato a conclusioni diverse (20) e comunque mancano studi randomizzati nel bambino.

Per quanto riguarda i parassiti, non vi sono evidenze che questi siano implicati più di altri agenti infettivi nell'eziologia della OC del bambino, non esistendo in letteratura studi prospettici caso-controllo condotti in età pediatrica. Esistono comunque segnalazioni di singoli casi di risoluzione della OC dopo trattamento di parassitosi (per esempio da *Ascaris lumbricoides* o da *Hymenolepis nana*).

### **Autoimmunità**

La OC del bambino può presentarsi in **associazione con tiroidite autoimmune** nel 4,3% dei casi, con una frequenza da 3 a 12 volte più alta che nella popolazione generale (2). La presenza di autoanticorpi anti-tiroide è associata con la OC, senza che l'una sia la causa dell'altra e viceversa.

Anche la **celiachia** può associarsi

alla OC. È stata registrata, infatti, una prevalenza di malattia celiaca sette volte superiore rispetto alle atese in bambini con OC e una remissione dei sintomi cutanei dopo dieta senza glutine (3).

Dell'associazione con altre malattie autoimmuni d'organo o sistemiche esistono singole segnalazioni, molte delle quali probabilmente di natura casuale.

In età pediatrica, soltanto due lavori hanno valutato la presenza di **autoanticorpi funzionali IgG anti-FcεR1α** in pazienti con OC (7,11), di cui uno solo controllato (7). In questo, una percentuale pari al 47% dei casi studiati presentava autoanticorpi funzionali di classe IgG anti-FcεR1α, identificati attraverso il test di rilascio *in vitro* di istamina dai basofili (7). È verosimile pertanto che la OC del bambino riconosca una patogenesi autoimmune, con una frequenza analoga a quella riscontrata nell'adulto.

#### **Altre cause**

**ORTICARIA VASCULITICA.** In pediatria i casi segnalati riguardano perlopiù **forme ipocomplementemiche**, probabilmente per un *bias* di selezione, legato alla maggiore severità clinica di queste.

Su un totale di 684 bambini con OC raccolti negli otto studi osservazionali citati (7,8,11-16), è riportato un solo caso di possibile OC vasculitica, peraltro non suffragato da biopsia cutanea (12).

**CAUSE GENETICHE.** Sono all'origine di

alcune forme di OC (**tabella I**), come l'**angioedema ereditario** o familiare, oppure su base sindromica, come le malattie autoinfiammatorie congenite da mutazione o disfunzione della criopirina o **criopirionopatie** (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome-FCAS*, *Muckle-Wells Syndrome-MWS*, *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome-CINCA*). Queste ultime, trasmesse tutte con modalità autosomica dominante, sono causate da mutazioni a carico del gene CIAS1 (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) codificante per una proteina nota come criopirina, componente chiave dell'inflammasoma, in quanto essenziale per l'attivazione della caspasi-1 e la processazione dell'IL-1, e IL-18.

È probabile che fattori genetici intervengano come cofattori nella patogenesi della OC di tipo comune.

**STRESS.** Sebbene molti esperti (5) e alcune osservazioni nell'adulto lascino ipotizzare che lo stress possa agire da *trigger* nella OC, fino a oggi mancano studi nel bambino.

#### **Diagnosi differenziale**

La OC va distinta dall'orticaria acuta per la **durata** superiore a sei settimane e per l'**eziopatogenesi**, che nella seconda è più spesso virale o da ipersensibilità.

A sua volta, la OC deve essere principalmente distinta dalle seguenti condizioni: mastocitosi, scabbia,

dermatite erpetiforme, eritema nodoso, orticaria papulosa (strofulo) (21). Nella **tabella II**, sono elencate, per ciascuna malattia, le caratteristiche cliniche e i test utili per differenziarle.

L'**angioedema isolato**, non accompagnato da pomfi, va distinto da: deficit dell'enzima C1-inibitore (C1-INH) o angioedema ereditario, edema ipoproteinemico, LES, tumori di collo e capo, linfomi (**tabella II**).

L'**angioedema ereditario**, trasmesso con modalità autosomica dominante o da nuova mutazione, si manifesta con *poussées* di angioedema isolato e/o dolore addominale per edema del colon, con ascite e/o ostruzione delle vie aeree (edema di lingua, faringe o laringe con ostruzione respiratoria e possibile asfissia) (22). Le crisi sono solitamente scatenate da traumi o stress e hanno generalmente una durata di 1-5 giorni. L'85% dei bambini presenta un deficit sia quantitativo che funzionale del C1-INH (angioedema ereditario tipo I). Nei rimanenti casi, il C1-INH è dosabile, ma funzionalmente inattivo (angioedema ereditario tipo II). In entrambe le forme, i livelli ematici di C4 sono persistentemente ridotti. Il dosaggio del C4 è pertanto un buon test di screening, sul quale basarsi prima della determinazione del C1-INH quantitativa e funzionale. Va detto che esiste un'ampia variabilità nei valori di C1-INH ottenuti con metodi-

**Tabella II Diagnosi differenziale per orticaria/angioedema cronico**

Malattia	Criteri clinici	Indici di laboratorio	Diagnosi di certezza
■ Mastocitosi (isolata, diffusa o sistemica)	pomfi che insorgono su macule, papule o noduli, poco rilevati giallo-brunastri pruriginosi	alti livelli di triptasi	segno di Darier (le lesioni sottoposte a traumi o sfregamento diventano pomfoidi ed eritematose per 20'-30'); biopsia cutanea
■ Scabbia	prurito notturno (anche in familiari); lesioni durature in sedi tipiche; presenza di cunicoli nello strato corneo (in cui l'acaro femmina deposita le uova fecondate)	possibile eosinofilia	visualizzazione microscopica degli acari e/o delle uova
■ Dermatite erpetiforme	vescicolo-papule simmetriche specie a livello delle zone estensorie; raramente pomfi evanescenti ricorrenti; associazione con celiachia	positività EMA e anti-tGT IgA	presenza di depositi di IgA (immunofluorescenza diretta alla biopsia cutanea)
■ Eritema nodoso	noduli sottocutanei dolenti, non pruriginosi, fissi, poco rilevati a risoluzione spontanea in qualche settimana; assenza di pomfi	VES alta; alterazioni specifiche legate alla patologia di base	di esclusione
■ Orticaria papulosa (strofulo)	papule orticarioidi persistenti indurite, fisse, isolate o a gruppi, pruriginose, con evoluzione in vescicole entro 1-3 giorni	non utili	anamnesi e lesioni tipiche per lo più estive nelle zone scoperte (che si ritiene siano legate a ipersensibilità alle punture di insetto, quali zanzare, pulci, ecc.)
■ Deficit di C1-INH (angioedema ereditario o familiare)	angioedema isolato ricorrente; assenza di pomfi e prurito; possibili sintomi intestinali o respiratori	riduzione dei livelli sierici di C4	dosaggio C1-INH
■ Edema ipoproteinemico	edemi dei tessuti molli e declivi; assenza di pomfi e prurito	ipoproteinemica; ipoalbuminemia	di laboratorio
■ LES	edema/gonfiore viso e labbra	emocromo con formula; indici di flogosi alti; ANA; anti-DNA ds	criteri clinico-laboratoristici
■ Tumori di collo e capo, linfomi	linfedema progressivo del viso e parti superiori (di solito unilaterali)	indici di flogosi alti; emocromo con formula	Rx; TC; RMN; biopsia

che diverse e che i livelli ematici del C1-INH e del C4 arrivano ai valori dell'adulto intorno ai 2-3 anni di vita. Perciò, nel bambino piccolo, per avere conferma della diagnosi occorre ripetere il dosaggio a distanza di tempo (un anno) (23,24). In casi selezionati, può essere utile l'indagine molecolare.

### Diagnosi eziologica

L'identificazione della causa della OC si basa sull'anamnesi e sulle caratteristiche delle lesioni cutanee (**tabella III**), che guidano la scelta dei test diagnostici (25,26).

#### Anamnesi

È essenziale per identificare, dove

possibile, i fattori scatenanti ed escludere la presenza di malattie d'organo o sistemiche associate (**tabella III**).

Va indagata in prima istanza la **durata delle lesioni orticarioidi**: la presenza di pomfi di durata superiore a 24 ore indirizza verso una OC ritardata da pressione o un'or-



ticaria vasculitica. Al contrario, lesioni pomfoidi di durata inferiore a un'ora depongono per una OC fi-

sica (eccetto per la forma da pressione).

Va inoltre accertata l'eventuale

**presenza di angioedema isolato.**

Va indagata la **familiarità** (atopia, orticaria, malattie sistemiche).

**Tabella III Dati anamnestici e obiettivi rilevanti ai fini diagnostici**

Forma clinica	Familiarità	Sintomi sistemici possibili	Fattori scatenanti	Sede	Durata delle lesioni	Aspetto	Prurito
■ OC comune	no	no	no	non tipica	1-24 ore	pomfi diffusi o localizzati; dermatografismo	sì
<b>■ OC da causa fisica</b>							
Dermografismo	no	no	sfregamento	aree di contatto	<30 minuti	lineare, fugace, senza angioedema	sì/no
Colinergica	no	broncospasmo, cefalea, sincope	sforzo, bagni caldi	collo, tronco, arti	<1 ora	pomfi follicolari	sì
Da freddo	sì/no	cefalea, sintomi intestinali, dispnea, sincope	basse temperature	aree scoperte	<1 ora	OC comune	sì, +/- bruciore e dolore
Da pressione	no	febbre, artromialgie	stimolo pressorio (compare dopo 2-6 ore)	aree di contatto	>24 ore	pomfi ampi	sì, +/- bruciore e dolore
Solare	no	no	luce solare	aree fotoesposte	<1 ora	OC comune	sì
■ OC infettiva	no	sì	sì	non tipica	1-24 ore	OC comune	sì
■ OC allergica	possibile atopia	sì	assunzione di alimenti, farmaci, pseudoallergeni (compare dopo 30-60 minuti)	non tipica	1-24 ore, ricorrente	OC comune	sì
■ OC autoimmune	sì se da celiachia/ patologia tiroidea	sì se da celiachia/ patologia tiroidea	no	non tipica	1-24 ore	OC comune	sì
■ OC vasculitica	sì/no	febbre, artralgie o artrite, malattia polmonare emorragica o nefrite. (grave se ipocomplementitica)	no/sì	soprattutto agli arti	>24 ore	pomfi palpabili purpurei, non scompaiono con diascopia, esiti discromici	sì, +/- bruciore e dolore
■ OC sindromica	sì	sì	può esserci anche OC da freddo	non tipica	<24 ore	rash	no

Importante è anche l'**età alla comparsa dei sintomi**: nelle criopirinopatie, l'età di esordio della OC è generalmente precoce, nei primi mesi di vita.

Eventuali **fattori scatenanti** andranno attentamente identificati, ponendo particolare attenzione a: intervallo tra esposizione e comparsa del pomfo, abitudini alimentari, farmaci assunti.

Vanno inoltre ricercati eventuali **sintomi sistemici associati**: nelle criopirinopatie, per esempio, sono presenti febbre, artralgie o aumenti di VES e PCR, accanto a elementi peculiari delle singole forme (sordità e amiloidosi renale nella sindrome di Muckle-Wells; papilledema, sordità, cefalea, ritardo neurologico e accrescitivo nella CINCA).

Altri aspetti da considerare sono i **sintomi soggettivi**, la **qualità di vita** del paziente e i **risultati ottenuti con la terapia effettuata**.

#### **Esame obiettivo**

Particolare attenzione va posta a **segnali di grattamento, sede, aspetto delle lesioni**, possibili **segnali di malattie associate** (specie gozzo tiroideo e celiachia) (**tabella III**).

■ **Raccomandazione 3.** Per definire la causa della OC, sono importanti l'anamnesi (specie per quanto riguarda eventuali fattori scatenanti e sintomi sistemici associati), le caratteristiche delle lesioni (aspetto, dimensioni, durata, presenza o meno di prurito, concomitanza o meno di angioedema) e la presenza

di segni e sintomi di eventuali malattie associate. Tali elementi rappresentano la guida per stabilire la necessità di eventuali indagini.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione A.**

#### **Test di laboratorio**

Eventuali indagini di laboratorio andranno richieste **in base ai dati clinico-anamnestici**, per confermare il sospetto diagnostico e formulare una diagnosi eziopatogenetica (**tabella IV**).

**TEST PER ORTICARIA FISICA.** Per quanto poco standardizzati (27-29), andrebbero eseguiti in caso di sospetta orticaria fisica. Alcuni esempi di test sono descritti nella **tabella IV**. Nei bambini, il fototest per l'orticaria solare (30) e il test del dermatografismo (31), sono altamente sensibili, mentre il test del cubetto di ghiaccio è positivo nel 70-80% dei pazienti con orticaria da freddo (32). Nella OC da freddo, nel bambino, a differenza che nell'adulto, è assai rara la presenza di una crioglobulinemia (32).

■ **Raccomandazione 4.** I test specifici di stimolo fisico possono essere utili per confermare il sospetto di una OC su base fisica.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione B.**

**TEST ALLERGOLOGICI PER ALIMENTI E FARMACI.** I test diagnostici (cutanei, IgE specifiche sieriche, *challenge*) per alimenti e farmaci (33) andrebbero eseguiti solo sulla base di un rapporto convincente tra la loro assun-

zione e la comparsa dei sintomi.

Gli Skin Prick Test (SPT) per alimenti (7,8,11-16) o inalanti non vanno eseguiti routinariamente nella OC del bambino. Uno SPT positivo verso uno o più alimenti non indica infatti un rapporto causale tra questi e i sintomi cutanei.

Inoltre, in caso di dermatografismo, l'iperreattività cutanea può dare false positività allo SPT, motivo per cui si raccomanda un confronto con il controllo negativo.

Gli SPT per alimenti possono essere espletati, in casi selezionati, allo scopo di rassicurare la famiglia sulla mancanza di un ruolo dell'allergia nel determinismo dei sintomi.

Una diagnosi corretta, comunque, può essere raggiunta solo attraverso un approccio basato sul miglioramento dei sintomi dopo l'eliminazione dell'allergene e ricomparsa degli stessi dopo test di scatenamento in cieco.

**TEST ALLERGOLOGICI PER ADDITIVI E ALTRI PSEUDOALLERGENI.** I test volti a ricercare una sensibilizzazione IgE-mediata verso pseudoallergeni non sono generalmente utili.

Una dieta povera di additivi alimentari andrebbe intrapresa nei rarissimi casi in cui è sospettata una relazione tra la loro assunzione e comparsa dei sintomi o nei casi di OC "difficile" in cui il *work up* diagnostico non consente di identificare altre eziologie (17).

Se la dieta è efficace, occorrerà sempre eseguire il test di provocazione in cieco contro placebo per

**Tabella IV** Esami da considerare sulla base dell'anamnesi e dell'esame clinico

Eziologia sospettata	Test diagnostici
<p>■ <b>Causa fisica</b></p> <p>Colinergica</p>	Test da sforzo mediante corsa libera o tapis roulant (il test intradermico alla metacolina è positivo in circa un terzo dei casi e non è raccomandato).
Dermatografismo	Sfregamento con oggetto a punta smussa (penna, dermatografometro) (0,36 g/mm <sup>2</sup> ): comparsa dei pomfi entro 30'.
Da freddo	Test del cubetto di ghiaccio (appoggiato sulla superficie volare dell'avambraccio per 5'-10' seguito da 5'-10' di riscaldamento): il test è positivo se compare un pomfo, ma a volte si positivizza dopo applicazioni prolungate (15'-20') o dopo esposizione di aree più ampie (braccio, fino all'intera superficie corporea).
Solare	Fototest con esposizione della cute a differenti lunghezze d'onda (luce visibile, UVA, UVB, narrow band UVB).
Da pressione	Test da pressione (applicazione di un peso di 0,5-1,5 kg/cm <sup>2</sup> per 10' in varie sedi: dorso, ventre, coscia): comparsa di pomfi dopo 2-6 ore (la lettura va fatta dopo 30', 3, 6 e 24 ore).
■ <b>Infezioni</b>	Emocromo con formula, VES, PCR. Indagini batteriologiche: ricerca Helicobacter pylori, tampone faringeo per streptococco B emolitico di gruppo A, ricerca foci infettivi occulti (infezione delle vie urinarie, ascessi dentari, sinusite ecc.). Indagini parassitologiche: ricerca di cisti e uova nelle feci, sierologia, scotch test. Indagini virologiche: per epatite (A, B, C), infezione da citomegalovirus, virus di Epstein-Barr.
■ <b>Allergia</b>	Skin Prick Test, IgE specifiche, dieta di eliminazione, test di provocazione.
■ <b>Autoimmunità</b>	Test intradermico con siero autologo (ASST) (0,05 ml id. di siero, 0,05 ml id. di soluzione fisiologica come controllo e 0,05 ml istamina come SPT): alla lettura dopo 30' il test è positivo se il diametro del pomfo da siero autologo è ≥1,5 mm rispetto al controllo negativo.
Associata a celiachia	Anticorpi anti-endomisio (EMA) e anti-transglutaminasi tissutale (Anti-tGT), biopsia duodenale.
Associata a tireopatia	FT4, TSH, anticorpi anti-microsomi, anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi.
■ <b>Vasculite</b>	Biopsia cutanea. Altri esami: complemento, marcatori di autoimmunità (ANA, anticorpi anti-DNAs, ANCA), emocromo con formula, VES, esame urine.

confermare la diagnosi.

■ **Raccomandazione 5.** L'espletamento delle indagini allergologiche per alimenti, additivi o farmaci è sconsigliabile in assenza di un rapporto convincente tra esposizione all'allergene e comparsa dei sintomi.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione D.**

La diagnosi può essere definitivamente dimostrata attraverso un

approccio basato sull'eliminazione dell'allergene e sul successivo test di provocazione.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione A.**

**TEST PER MALATTIE INFETTIVE.** Non esistono evidenze del fatto che nel bambino i test sierologici, colturali o strumentali per infezioni siano raccomandabili in assenza di elementi clinico-anamnestici o di laboratorio indicativi (7,8,11-16).

Ove tali indagini, elencate nella **tabella IV**, risultassero positive, il ruolo eziologico dell'infezione può essere stabilito dopo avere valutato l'effetto sui sintomi della terapia eradicante. La ricerca dei parassiti andrebbe espletata qualora vi sia stato un soggiorno all'estero in zone a rischio o si riscontri una spiccata eosinofilia ematica.

■ **Raccomandazione 6.** La ricerca di foci o patologie infettive sistem-

che è sconsigliabile in assenza di elementi clinico-anamnestici o di laboratorio suggestivi.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione D.**

**TEST PER MALATTIE AUTOIMMUNI.** In considerazione dell'alta frequenza con cui la OC si associa a una tiroidite autoimmune o alla malattia celiaca, l'esecuzione di indagini volte a ricercare queste due patologie, anche in assenza di sintomi specifici, è opportuna in tutti i pazienti. Tale associazione nella celiachia può avere un ruolo causale. È stato anche suggerito di monitorare i pazienti con OC perchè nel tempo possono sviluppare ipotiroidismo o autoanticorpi antitiroidici (2).

■ **Raccomandazione 7.** In tutti i bambini con OC comune, senza altra causa identificabile, è consigliabile l'esecuzione di indagini volte a ricercare un'associazione con la celiachia.

**Livello di prova III. Forza della raccomandazione B.**

In tutti i bambini con OC comune, senza altra causa identificabile, è consigliabile l'esecuzione di indagini volte a ricercare un'associazione con una tiroidite.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione B.**

Il *gold standard* per la ricerca degli anticorpi anti-FcεRIα è rappresentato dal test *in vitro* di rilascio di istamina da parte dei basofili, disponibile in pochissimi laboratori e ancora oggi solo per ricerca. Come test di screening *in vivo* è stato

proposto il test intradermico con siero autologo (ASST, *Autologous Serum Skin Test*), che, tuttavia, in alcuni lavori ha mostrato scarsa accuratezza diagnostica rispetto al test *in vitro* (7).

È probabile che ciò dipenda dal fatto che la positività dell'ASST è espressione probabilmente solo della presenza di fattori sierici (non necessariamente di natura autoantidromica) in grado di facilitare il rilascio di istamina. Inoltre, non esistono nel bambino evidenze che la positività del test comporti la necessità di una terapia specifica. Pertanto, al momento l'ASST non va considerato di *routine* nell'approccio diagnostico alla OC del bambino. Nulla è noto sull'intradermoreazione con plasma autologo in età pediatrica.

■ **Raccomandazione 8.** Il test intradermico con siero autologo (ASST) va considerato come un semplice test di screening, espressione solo di autoreattività e non va ritenuto un esame routinario nell'approccio diagnostico alla OC in età pediatrica.

**Livello di prova III. Forza della raccomandazione D.**

**BIOPSIA CUTANEA.** L'esame istopatologico delle lesioni è l'unica indagine in grado di confermare con sicurezza la diagnosi di OC vasculitica. L'indicazione all'esame si basa sul quadro clinico e di laboratorio (34). Nella OC vasculitica si possono riscontrare ipocomplementemia (C3-C4), aumento della VES e positività di autoanticorpi (soprattutto ANA e ANCA).

tutto ANA e ANCA).

■ **Raccomandazione 9.** Nelle forme di OC vasculitica può essere necessaria l'istopatologia cutanea per confermare la diagnosi.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione B.**

### Iter diagnostico suggerito

In sintesi, nell'iter diagnostico della OC (con o senza angioedema) e dell'angioedema cronico isolato, l'anamnesi e l'obiettività (**tabella III**) rappresentano la guida per stabilire la necessità di test di laboratorio (**tabella IV**) e per sceglierne la sequenzialità secondo un approccio ragionato.

Infatti, se l'anamnesi e l'obiettività sono muti, i test per la diagnosi eziologica della OC nei bambini sono raramente utili (25,26).

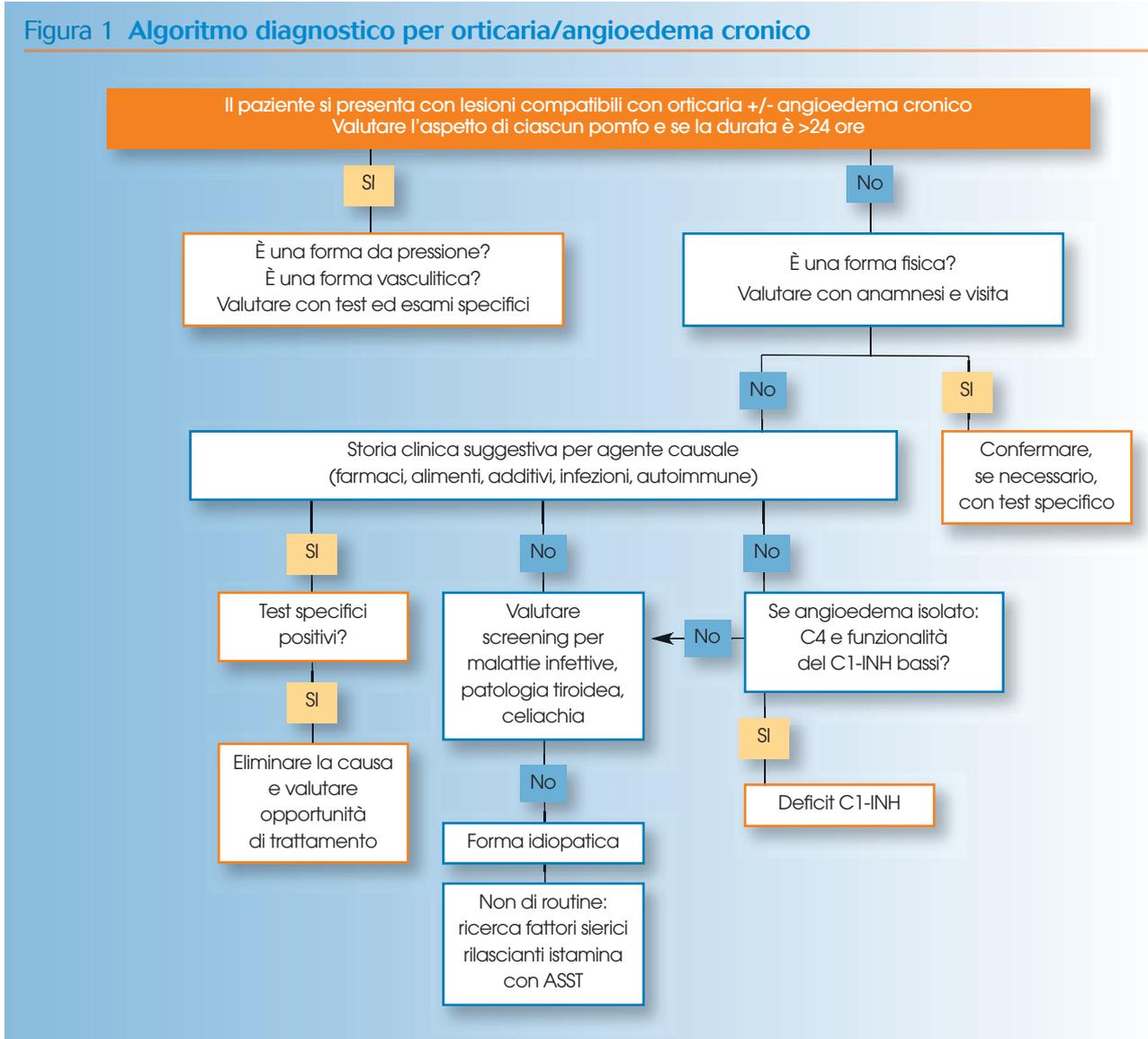
■ **Raccomandazione 10.** In assenza di anamnesi e obiettività suggestive è sconsigliabile l'esecuzione di pannelli allargati di indagini per definire l'eziologia della OC nel bambino.

**Livello di prova V; forza della raccomandazione E.**

Il gruppo di lavoro propone, quindi, il semplice **iter diagnostico** seguente (**figura 1**).

■ **1.** Se i singoli pomfi durano più di 24 ore, una volta esclusa l'orticaria da pressione, in presenza degli aspetti clinici e/o di laboratorio suggestivi sopra descritti, può essere necessaria la biopsia cutanea per confermare la diagnosi di OC vasculitica.

Figura 1 Algoritmo diagnostico per orticaria/angioedema cronico



■ **2.** L'eziologia da fattori fisici deve essere inizialmente valutata in tutti i pazienti e, se confermata, l'iter diagnostico può ritenersi concluso. Il dermografismo, comunque, andrebbe ricercato in tutti i bambini con OC.

■ **3.** In presenza di un'obiettività o di una storia clinica suggestiva per

cause scatenanti (farmaci, alimenti, additivi, infezioni, autoimmune) è opportuno procedere con i test specifici di conferma.

■ **4.** Nel caso in cui ci si trovi di fronte a una OC comune, senza segni clinici e anamnestici di malattie associate, è opportuno, se l'angioedema è ricorrente e isola-

to, escludere un angioedema ereditario (22). Nei restanti casi, per rassicurare i genitori circa la benignità della condizione clinica, un tentativo può essere fatto per escludere malattie autoimmuni e altre patologie con un pannello comprendente: emocromo con formula e VES, transaminasi, FT4,

TSH, anticorpi anti-microsomi, anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, EMA, anticorpi anti-tGT.

■ **5.** Se lo screening è negativo, per individuare una possibile eziopatogenesi di tipo autoimmune o comunque legata ad altri fattori rilascianti istamina, o anche per fini di ricerca, può essere eseguito l'ASST.

■ **Raccomandazione 11.** Se vi è un angioedema ricorrente isolato va accertata la presenza di un deficit dell'enzima C1-INH.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione A.**

■ **Raccomandazione 12.** Nei casi di OC comune senza causa identificabile può essere fatto un tentativo di escludere malattie autoimmuni o altre patologie associate con un pannello diagnostico limitato a pochi esami.

**Livello di prova V. Forza della raccomandazione B.**

## Terapia

Si basa sull'allontanamento della causa scatenante (**tabella III**). Ciò è possibile in molti casi di OC da cause fisiche. Se il fattore scatenante non è evitabile o è ignoto, si ricorre alla terapia farmacologica.

### Antistaminici

**ANTI-H<sub>1</sub> DI II GENERAZIONE.** Le linee guida internazionali sono in accordo nel ritenere il trattamento iniziale della OC (1,5,6). Sono preferiti a quelli di I generazione, per la maggiore selettività di azione che li

rende meno sedativi, in quanto alle dosi standard non superano la barriera emato-encefalica e sono privi di effetti avversi cardi tossici e anticolinergici (con l'eccezione di astemizolo e terfenadina). Per il bambino di età inferiore a 12 anni, sono disponibili preparati a lunga emivita, somministrabili in singola dose giornaliera, con formulazione pediatrica (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina). La loro efficacia nella OC è dimostrata solo da studi sull'adulto (35), tuttavia sono comunemente utilizzati anche nel bambino.

Non esistendo in letteratura studi di confronto della loro efficacia nella OC dell'età pediatrica, in caso di insuccesso con uno di essi è ipotizzabile sostituirlo con un altro preparato. In età adulta, esistono segnalazioni di un migliore controllo dei sintomi in alcuni casi di OC refrattaria alle dosi convenzionali, aumentando la dose standard di anti-H<sub>1</sub> (per esempio di quattro volte la desloratadina nell'orticaria da freddo o di tre volte la cetirizina nella OC comune) (36). Poiché non esistono prove sulla capacità della terapia di modificare la storia naturale della OC, il trattamento va condotto fino a quando clinicamente necessario, riducendolo in modo progressivo, al fine di sospenderlo o trovare la minima dose efficace. Riguardo agli effetti avversi, la cetirizina (37), la levocetirizina (38), la loratadina (39) e la desloratadina

(40) sono generalmente ben tollerate, anche nel bambino piccolo, inducendo una minima o nulla sedazione. L'entità della sonnolenza provocata da ogni singolo farmaco presenta una larga variabilità interindividuale. In studi post-marketing, la cetirizina ha fatto registrare una maggiore frequenza di sedazione rispetto alla loratadina (41). Nel bambino, la levocetirizina presenta minori effetti collaterali a confronto con la cetirizina, (4), e la desloratadina induce minore sedazione nel primo mese di trattamento rispetto alla levocetirizina (42). Altri anti-H<sub>1</sub> di II generazione efficaci in monodose e approvati in Italia, ma solo per un impiego dai 12 anni in poi, sono l'ebastina, la mizolastina, la fexofenadina e la rupatadina.

**ANTI-H<sub>1</sub> DI I GENERAZIONE.** Sono di seconda scelta per gli effetti sedativi. Nella OC del bambino è stata osservata per il ketotifene un'efficacia simile a quella dell'idrossizina e superiore a quella della clorfeniramina (43); inoltre, l'oxatomide avrebbe un'efficacia simile alla cetirizina (44). L'oxatomide è da somministrare con cautela nel bambino poiché in caso di sovradosaggio può provocare sintomi neurologici gravi, prolungamento del tratto QT e perdita di coscienza (45).

**ANTI-H<sub>2</sub>.** Non esistono evidenze in età pediatrica che gli anti-H<sub>2</sub> siano utili, in associazione con gli anti-H<sub>1</sub>, nella OC.

■ **Raccomandazione 13.** Il tratta-



mento sintomatico iniziale della OC è rappresentato dall'utilizzo di anti-H<sub>1</sub> di II generazione con minore o nulla attività sedativa, in unica somministrazione, con formulazione pediatrica.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione A.**

### Glucocorticoidi sistemici

Non vi sono studi controllati sull'uso dei corticosteroidi per via generale nella OC, quantunque la loro efficacia risulti generalmente accettata (1,5,6). Possono essere utilizzati per pochi giorni per ottenere un rapido miglioramento dei sintomi nelle riacutizzazioni di maggiore gravità, specie se accompagnate da angioedema. L'assunzione a lungo termine va limitata, ove possibile, per i noti effetti collaterali, ricorrendo comunque ai dosaggi più bassi in grado di controllare la sintomatologia.

I corticosteroidi risultano di scelta nella OC ritardata da pressione, mentre agiscono poco nelle altre forme di orticaria fisica.

■ **Raccomandazione 14.** I glucocorticoidi sistemici nella OC possono essere utilizzati per pochi giorni nelle riacutizzazioni.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione B.**

I glucocorticoidi sistemici a lungo termine vanno evitati per il rischio di importanti effetti collaterali.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione E.**

### Antagonisti dei leucotrieni

A tutt'oggi non vi sono studi in età pediatrica sull'utilizzo del montelukast nella OC. Nell'adulto, alcuni studi randomizzati sul montelukast nella OC idiopatica, in monoterapia o in aggiunta agli anti-H<sub>1</sub>, hanno dato risultati non univoci (46-48). Altri studi in età adulta hanno fatto registrare un migliore effetto del montelukast in pazienti con OC e intolleranza ad ASA/additivi (49) o con OC da pressione (50,51).

■ **Raccomandazione 15.** Il montelukast nella OC del bambino può essere considerato in caso di inefficacia degli anti-H<sub>1</sub> di II generazione.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione C.**

### OC comune non responsiva agli anti-H<sub>1</sub>

In caso di insuccesso del trattamento farmacologico con i soli anti-H<sub>1</sub> di II generazione è opportuno *in primis* verificare la *compliance* del paziente.

Qualora l'aderenza alla terapia risulti soddisfacente, per l'adulto in letteratura si propone di considerare l'**aumento della dose** del farmaco rispetto al dosaggio standard (2-4 volte) (1,5,6,36).

Altre possibili opzioni terapeutiche sono le seguenti **associazioni farmacologiche**:

- associazione di due diverse molecole anti-H<sub>1</sub> (due anti-H<sub>1</sub> non sedativi oppure un anti-H<sub>1</sub> non

sedativo al mattino e un anti-H<sub>1</sub> sedativo alla sera);

- associazione dell'anti-H<sub>1</sub> con un antagonista leucotrienoico;

- associazione dell'anti-H<sub>1</sub> con un cortisonico orale a basso dosaggio per periodi di tempo medio-brevi.

Per i casi più difficili di OC refrattaria approcci terapeutici alternativi sono stati impiegati soprattutto in pazienti adulti. Le evidenze in proposito nel bambino sono ridotte e il loro impiego andrebbe considerato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi-benefici e solo in centri specialistici.

La **ciclosporina** è il farmaco più utilizzato nella OC dell'adulto poco responsiva alle terapie con i farmaci di primo livello. Nel bambino vi è un solo studio non controllato, che ha fatto osservare benefici con questo farmaco in un piccolo numero di pazienti con OC refrattaria alla terapia con anti-H<sub>1</sub> e prednisone (52).

La limitatezza dei dati disponibili, unitamente ai possibili effetti collaterali e alla necessità di monitorare la pressione arteriosa e la funzione renale ed epatica, ha limitato l'utilizzo della ciclosporina in età pediatrica.

Altre terapie proposte nell'adulto sono state la **plasmaferesi**, il **tacrolimus**, la **sulfasalazina**, il **warfarin**, gli **androgeni** e gli **anticorpi monoclonali anti-IgE** (omalizumab).

Non esistono prove di efficacia

circa l'utilizzo di terapie non convenzionali, come l'omeopatia o i fitoterapici.

■ **Raccomandazione 16.** In caso di insuccesso del trattamento con anti-H<sub>1</sub> di II generazione, una volta valutata la *compliance*, è possibile: a) incrementare la dose del farmaco oltre il dosaggio standard di 2-4 volte; b) associare due diverse molecole antistaminiche (due anti-H<sub>1</sub> non sedativi oppure un anti-H<sub>1</sub> non sedativo al mattino e un anti-H<sub>1</sub> sedativo alla sera); c) associare un antagonista leucotrieno; d) associare un cortisonico orale a basso dosaggio.

Approcci terapeutici alternativi sono da riservare ai casi più difficili, in centri specialistici, dopo una accurata valutazione del rapporto costo-beneficio.

**Livello di prova VI. Forza della raccomandazione C.**

### Altri aspetti gestionali

Nella gestione del bambino affetto da OC è necessario instaurare un rapporto di reciproca fiducia tra la famiglia, il bambino e l'equipe medico-infermieristica per definire e attuare una strategia condivisa di assistenza sanitaria, psicologica e, se necessario, socio-sanitaria.

### Assistenza sanitaria

Ai genitori devono essere fornite adeguate informazioni sulla malattia, con l'obiettivo di renderli competenti nella gestione a do-

micilio sotto la guida del medico. Occorre che siano tenute in considerazione le necessità e le preferenze del bambino e della famiglia e che siano garantiti i percorsi per l'accesso tempestivo alle strutture sanitarie.

L'infermiere pediatrico ha competenze riguardanti: l'attuazione delle prescrizioni diagnostiche e terapeutiche, inclusa la valutazione periodica dell'intensità del prurito e del suo impatto sulle attività quotidiane del bambino, utilizzando semplici strumenti come scale visuali analogiche (0-10).

Gli infermieri collaborano con il medico nel prevenire o combattere il disagio e lo stress che possono essere causati al bambino dalla patologia stessa oppure dalle procedure diagnostiche e dalle cure. Essi inoltre valutano i fattori che influiscono negativamente sull'aderenza al trattamento e ne discutono con la famiglia. L'infermiere integra la funzione del me-

dico educando la famiglia sui comportamenti da tenere per migliorare il controllo dei sintomi.

### Assistenza psicologica

Il supporto psicologico (53) può aiutare a superare l'insicurezza e l'ansia causate dalla malattia e a gestire i meccanismi psicologici e comportamentali che possono incidere negativamente sul suo andamento. Esso si rende necessario più frequentemente nei confronti dei genitori che del bambino.

### Assistenza socio-sanitaria

Ai genitori vanno fornite le informazioni relative all'esenzione del pagamento dei farmaci e delle prestazioni (qualora ne sussista il diritto) (54), all'accesso alle misure di sostegno alla famiglia e al reddito (legge 104/92) (55) e al riconoscimento dell'invalidità (56).

Per migliorare il controllo della malattia e imparare a gestirla con serenità e autonomia, per i pazienti

### Suggerimenti per la ricerca

- Studi epidemiologici volti a valutare la prevalenza di OC in pediatria in rapporto all'età.
- Accertamento del ruolo dell'allergia e delle infezioni mediante studi controllati che valutino anche l'effetto del loro trattamento sui sintomi.
- Studi sull'associazione tiroidite-OC comprendenti una popolazione di controllo.
- Sviluppo di metodiche semplici e affidabili per la diagnosi di OC autoimmune.
- Studi comparativi sull'efficacia degli anti-H1 di II generazione sull'OC del bambino, che considerino anche le dosi e la durata ottimale del trattamento.
- Studi controllati sul rapporto costo-benefici dei farmaci di seconda linea, in particolare del montelukast e dei glucocorticoidi sistemici, o alternativi nell'OC refrattaria agli anti-H1.

e i genitori può essere utile frequentare, laddove disponibili, oppure organizzare, incontri di gruppo con altri pazienti e genitori, per confrontare e condividere esperienze e timori e scambiarsi materiali informativi (opuscoli, audiovisivi, ecc.) sulla patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1116-23.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-9.
- Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-51.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
- Zuberbier T, Bindsler-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-32.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:341-4.
- Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984;39:469-72.
- Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005;35:455-60.
- Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcεpsilonR1 histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:441-8.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:922-7.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-5.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1992;69:61-5.
- Ghosh S, Kanwar A, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1993;15:623-7.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:508-14.
- Ehlers I, Niggemann B, Binder C, et al. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074-7.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
- Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, et al. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861-4.
- Kaplan. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2008;123:713-7.
- Hernandez RG, Cohen BA. Approach to papular urticaria insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH Principles: A new approach to papular urticaria. *Pediatrics* 2006;118:e189-e196.
- Farkas, Harmat G, Füst G, et al. Clinical management of hereditary angioedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153-61.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;51:1-131.
- Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, et al. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:145-7.
- Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
- Perkin TP, Rayner N, Cox H, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1061-2.
- Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52:504-13.
- Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309-20.
- Kobza Black A, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:424-6.



30. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, et al. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria. *Arch Dermatol* 2003;139:1149-54.

31. Taskapan O, Harmaneri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:58-62.

32. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, et al. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113:e313-e7.

33. Botey J, Ibero M, Malet A, et al. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children. *Ann Allergy* 1984;53:265-7.

34. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, et al. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:994-1005.

35. Oregon Evidence-based Practice Center. Drug class review on newer antihistamines. Portland, Oregon: Oregon Health & Science University, 2006.

36. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:34-8.

37. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-40.

38. Simons FER, on behalf of Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.

39. Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1665-72.

40. Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9,246 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:292-9.

41. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S, Ferner RE. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *Br Med J* 2000;320:1181-7.

42. Layton D, Wilton L, Boshier A, et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006;29:897-909.

43. Tuchinda M, Srimaruta N, Habananda S, et al. Urticaria in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1986;4:41-5.

44. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:48-53.

45. BIF. Oxatomide: rischio di sovradosaggio nei bambini. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2008;6:267-71.

46. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006;31:327-33.

47. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1401-7.

48. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:619-25.

49. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.

50. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Efficacy of Montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:212-3.

51. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Desloratadine in combination with Montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double blind placebo controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:1279-82.

52. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;6:409-13.

53. Badoux A, Levy DA. Psychologic symptoms in asthma and chronic urticaria. *Ann Allergy*, 1994;72:229-34.

54. DM 329/99, DM 279/01, DM 296/01. Elenco delle malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo. DM 329 del 28 maggio 1999 e successive modifiche (DM n.279 del 18 maggio 2001 e DM n.296 del 21 maggio 2001).

55. Legge 104/92, Legge 53/00, DL 151/01. Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. Legge n.104 del 5 febbraio 1992 (GU 17 febbraio 1992, n.39, SO) e successive modifiche (Legge n.53 del 8 marzo 2000 e DL n.151 del 26 marzo 2001)

56. DM 5 febbraio 1992, DM 14 giugno 1994. Approvazione della nuova tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti. DM del Ministero della Sanità del 5 febbraio 1992 (GU 26 febbraio 1992, n.47, SO) e successive rettifiche (DM del 14 giugno 1994).