

ORTICARIA CRONICA E TIROIDITE AUTOIMMUNE

"Un'associazione frequente, anche in pediatria".



L'**orticaria** è una dermatite pruriginosa che si caratterizza per la comparsa di pomfi fugaci, variabili per dimensione, numero, forma e distribuzione cutanea.

I pomfi (rilevatezze cutanee) si formano per la vasodilatazione determinata dal rilascio di istamina da parte dei mastociti per degranolazione, con conseguente aumento del flusso sanguigno e della permeabilità vascolare.

Se il processo interessa anche il tessuto sottomucoso o sottocutaneo si parla di **angioedema**.



L'orticaria e l'angioedema possono manifestarsi in forma associata nel 40% dei casi (SOA: sindrome orticaria-angioedema), oppure possono insorgere separatamente: sola orticaria nel 50% dei casi o solo angioedema nel 10%

La **sindrome orticaria angioedema (SOA)** è un'affezione frequente nella popolazione generale.

Il 15-20% dei soggetti presentato almeno un episodio di SOA nel corso della vita.

La frequenza di SOA in pediatria è stimata intorno al 4,5 – 7,5% in età pre-scolare.

La sindrome orticaria-angioedema, sulla base del criterio temporale, si distingue in forme acute, che durano meno di sei settimane, forme croniche di durata superiore alle sei settimane ed episodiche con manifestazioni intermittenti, ricorrenti.

Nelle forme croniche i sintomi si presentano quasi quotidianamente con pomfi pruriginosi che di solito regrediscono entro le 24 ore.

L'**etiologia** dell'orticaria cronica nel 75% dei casi rimane ignota ed in tal caso si parla appunto di **orticaria cronica idiopatica (OCI)**.

Nel 25% dei casi la causa può essere autoimmune (da alimenti, farmaci, parassiti, veleno di imenotteri, reaz. trasfusionali, vasculiti, malattia da siero), a patogenesi autoimmune non definita (da infezioni, da parassiti, in corso di neoplasie), a patogenesi extraimmunologica (da sostanze istamino-liberatrici, fisica, psicogena, da contatto) e a patogenesi ereditaria (angioedema ereditario, da freddo, da caldo, associata a sordità ed amiloidosi nella S. di Muckle-Wells, angioedema vibratorio familiare, protoporfiria eritropoietica con orticaria solare, deficit di C3b-inattivatore e deficit di carbossipeptidasi-N).

In alcuni pazienti con orticaria cronica idiopatica si possono associare malattie autoimmuni o, più spesso, solo positività autoanticorpale e, nel 10-40%, si riscontra positività degli anticorpi di classe IgG diretti contro il recettore ad alta affinità per le IgE (anti-FcεRIαAb).

Inoltre nell'OCI è più frequente la positività per anticorpi antitiroide e l'associazione con le tireopatie autoimmuni.



Leznof, nel 1983, descrisse per la prima volta l'associazione tra tiroidite di Hashimoto e orticaria cronica idiopatica.

Egli infatti dimostrò, in due studi successivi, la presenza di anticorpi antitireoperossidasi (AbTPO) e antitireoglobulina (AbTg) rispettivamente nel 12 e nel 14,4% dei pazienti affetti da OCI, con una frequenza praticamente doppia rispetto ai gruppi di controllo.

Numerosi sono gli studi in letteratura che dimostrano con percentuali variabili la positività di almeno un anticorpo tiroideo in corso di orticaria acuta e cronica rispetto ai controlli: in uno studio effettuato ad Ancona ed in Turchia si è riscontrata positività per AbTPO e/o AbTg nel 29% circa dei casi di OCI; Gaig nel 2000 ha riscontrato una positività per AbTPO e/o AbTg del 15%; nel 2001 un altro studio Californiano ha segnalato prevalenze di positività del 20%. In altri studi italiani sono state segnalate positività addirittura del 33% (Cangemi 2009); Ryal 2001 (USA) ha evidenziato prevalenze del 20 % etc...

In sintesi si è comunque osservato che le prevalenze di positività per almeno un autoanticorpo tiroideo sono cresciute col passare degli anni.

Pertanto è invalso l'uso di studiare la funzione e l'autoimmunità tiroidea in tutti i pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica.

Il meccanismo etiopatogenetico che spiegherebbe l'associazione tra OCI e tiroidite autoimmune rimane ad oggi sconosciuto, anche perché, spesso, dopo la risoluzione dell'orticaria, persiste l'elevazione del titolo autoanticorpale tiroideo.

Tuttavia vi sono alcuni studi che danno spunto di riflessione proponendo alcune interessanti ipotesi patogenetiche.

Alcuni avanzano l'ipotesi di un possibile ruolo immunoregolatorio del TSH.

Altri ritengono fondamentale il ruolo degli autoanticorpi anti frammento Fc delle IgE ad alta affinità ed anti IgE, oltretutto degli AbTPO e AbTg.

Taluni studi di Gaig e Ryal hanno notato l'effetto della terapia tiroxinica sulla risoluzione dell'orticaria (probabilmente per la riduzione del TSH), in altri invece tale effetto non è stato rilevato.

Secondo Gaig e Ryal il TSH avrebbe un ruolo immuno-neuro-modulatorio nel mantenimento di uno stato proinfiammatorio e pro autoanticorpopoietico che favorirebbe la comparsa delle manifestazioni orticarioidi. Molto interessanti sono anche i lavori di Fusari, Sabroe, Kaplan ed Eckman che hanno studiato l'associazione tra presenza di anticorpi anti recettore ad alta affinità delle IgE (FcERI), presenza di anticorpi anti IgE (positivi rispettivamente nel 55% e nel 45% dei pazienti affetti da OCI) e tiroidite autoimmune.

Tale associazione tra presenza di tali anticorpi, l'OCI e la tiroidite autoimmune non sembra proprio casuale.

E' ben nota infatti la correlazione tra positività degli anticorpi anti IgE o anti FcERI e positività al test cutaneo con siero autologo (ASST), tant'è che la positività per il test ASST è suggestiva, secondo Sabroe e Grattan, di patogenesi autoimmune dell'orticaria.

In un lavoro del 2005 la prevalenza di ASST positivo in pazienti affetti da OCI e tiroidite autoimmune è stata del 62%; mentre nei pazienti con orticaria cronica senza tiroidite è stata del 39%. Inoltre, dopo un anno di follow-up, gli autori hanno notato che la positività al test cutaneo con siero autologo correlava con il decorso clinico dell'orticaria senza tiroidite, mentre rimaneva positivo nei pazienti con associazione tra OCI e tiroidite autoimmune.

Ad oggi, però, non si conosce il motivo di tale persistente positività per l'ASST.

Si è ipotizzato, anche se non esistono dati specifici, che nei soggetti con OCI gli anticorpi anti recettore per le IgE possano giocare un ruolo patogenetico con l'attivazione del complemento, mastociti e basofili.

Analoghi ipotesi è stata avanzata per gli autoanticorpi tiroidei.

Nielsen e Blanchin hanno infatti descritto tale capacità di attivazione del complemento da parte degli AbTPO nella tiroidite di Hashimoto. Secondo questa ipotesi, l'azione embricata di diversi sistemi antigene-anticorpo si sommerebbe sinergicamente nell'attivazione di mastociti, mastocellule e complemento.

Altri studi suggestivi hanno anche ipotizzato la possibile presenza di autoanticorpi IgE diretti contro autoantigeni tiroidei (Concha e coll).

Resta comunque il dato sul possibile ruolo positivo che la soppressione o semisoppressione del TSH (mantenendo un "end point" tra 0,5 e 1 mcU/ml) ha sul decorso dell'orticaria cronica idiopatica.

Il trattamento con tiroxina ha determinato infatti, in alcuni casi, la risoluzione dell'orticaria.

Aversano ha notato che nell'80% dei pazienti trattati con L-T4 si ebbe una regressione delle manifestazioni orticarioidi dopo un anno di terapia, con miglioramento dei segni e sintomi dell'orticaria (prurito, eritema e pomfi) e riduzione dei valori della VES e del titolo autoanticorpale AbTPO e AbTg. In alcuni soggetti è stato notato anche un miglioramento dell'angioedema.

Tale miglioramento della OCI con trattamento tiroxinico è stato notato sia in soggetti ipo che eutiroidei.

Tuttavia le evidenze non sono sufficientemente forti per orientare eventuali raccomandazioni clinicoterapeutiche sull'uso di dosi soppressive o semi soppressive con L-T4 nella terapia dell'OCI.

L'insegnamento che si può trarre, tuttavia, dalla disamina degli studi precedenti è che è sempre opportuno, in tutti i pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, lo studio della funzione e dell'autoimmunità tiroidea, al fine di individuare precocemente stati di disfunzione tiroidea in stadio precoce o sub-clinico, dalla cui correzione terapeutica può trarre beneficio il soggetto che ne è affetto ed anche la dermatite pomfoide idiopatica associata.

NUOVA TERAPIA PER L'ORTICARIA CRONICA SPONTANEA TIPO 1 (AUTOIMMUNE)

Gli **aggiornamenti del 2013 alle Linee Guida Internazionali EAACI/GA2LEN/EDF/WAO di trattamento** raccomandano l'utilizzo degli **antistaminici H1** a minor effetto sedativo (cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina, fexofenadina) e a dosaggio standard, come terapia di prima linea.

Nei pazienti che dopo due settimane di trattamento antistaminico non rispondono adeguatamente alle dosi standard, il dosaggio dovrebbe essere aumentato fino a un massimo di quattro volte; nonostante ciò, nella pratica clinica raramente si arriva a tali dosaggi, a causa degli importanti effetti collaterali che influenzano negativamente la qualità di vita del paziente.

In caso di mancata risposta agli antistaminici ad alto dosaggio, si può aggiungere il **montelukast**.

I corticosteroidi sono indicati solo in caso di riacutizzazioni e per un periodo massimo di 10 giorni, a causa dei gravi effetti avversi associati al trattamento a lungo termine (*diabete mellito, ipertensione, osteoporosi, aumento di peso*).

Se i sintomi si ripresentano subito dopo lo scalare del dosaggio del corticosteroide orale e se per essere controllati richiedono una somministrazione continua, come opzione successiva dovrebbe essere considerato il **farmaco biologico omalizumab (XOLAIR fl 150 mg)**, che solo da qualche mese può essere somministrato anche in Italia e che costituisce una possibilità terapeutica senza gravi effetti collaterali e di comprovata efficacia.



È un **anticorpo monoclonale** diretto contro le IgE. Agisce su più fattori, ma il più importante è la down regolazione dell'espressione dei recettori ad alta affinità delle IgE presenti su mastociti e basofili. L'efficacia dell'omalizumab nella CU è stata dimostrata non solo nell'orticaria cronica idiopatica, ma anche nell'orticaria fisica (*solare, da pressione, colinergica*), nel dermatografismo e nell'angioedema idiopatico.

È stato condotto un trial multicentrico randomizzato a doppio cieco su 90 pazienti con orticaria cronica resistenti alla terapia antistaminica: un significativo miglioramento clinico si è verificato a seguito della somministrazione di omalizumab sia a 300 mg che a 600 mg, con risoluzione completa nel 36% dei pazienti trattati con 300 mg e nel 28.6% dei pazienti trattati con 600 mg.

Lo studio più recente ha valutato l'effetto di omalizumab in 323 pazienti con orticaria cronica e resistenti agli antistaminici: ai dosaggi di 150 mg ogni 4 settimane e 300 mg ogni 4 settimane, si è rilevato un importante miglioramento della clinica (*sia dal punto di vista del numero di pomfi, che dell'intensità del prurito*).

Il tempo medio di risposta è stato 1 settimana per il gruppo trattato con 300 mg di omalizumab e 2 settimane per il gruppo trattato con 150 mg.

La **risoluzione completa** è stata osservata nel 44% dei pazienti trattati con 300 mg e nel 22% dei pazienti trattati con 150 mg.

Non ci sono però markers biologici o caratteristiche cliniche che possono predire la risposta a omalizumab. Dunque, rispetto ad altri farmaci autorizzati per l'orticaria l'omalizumab sembra avere dati più concreti che supportino il suo utilizzo perchè è un farmaco sicuro, con pochi effetti collaterali, anche se la sua somministrazione richiede iniezioni mensili in ambito sanitario.

Omalizumab non dovrebbe essere usato come trattamento di prima linea per l'orticaria cronica, ma è consigliabile l'uso in pazienti che non hanno risposto agli antistaminici.

Riferimenti bibliografici:

Leznof A. et al.: "Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity". Arch. Dermatol.119: 636,1983

Gaig et al.: "Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity". J. Invest Allergol Clin. Immunol 10: 342,2000

L'Endocrinologo [Volume 10 Numero 2 Giugno 2009]

Lombardo ed al.: "Associazione tra tireopatia autoimmune e orticaria cronica idiomatica: considerazioni suggestive di una casistica personale". It J Allergy Clin Immunol 12: 17,2002

DR. Vincenzo Piazza - Specialista Endocrinologo

Trimarchi et al.: "*Changed presentation of Hashimotos thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria based on a 31 year experience*".

Thyroid 18: 429,2008

Cebeci et al. 2006 Turchia

Cangemi et al. 2009 Italia

Fusari et al. 2006 Italia

Lombardo et al. 2002Italia

Giovanni Indirli: "*Orticaria cronica e tiroidite autoimmune: un'associazione da ricercare in pediatria*".

Osp. S. Giovanni da Copertino (Lecce)