

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Orticaria cronica spontanea e terapia biologica nel paziente anziano: risultati di uno studio real-life

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:
Matteo Calcatelli

Correlatore:
Dott.ssa Emanuela Martina

A.A. 2019/2020

INDICE

- **INTRODUZIONE 3**
- **CAPITOLO 1: ORTICARIA 4**

1.1 Epidemiologia 5

1.2 Classificazione……...……..6

1.3 Orticaria Cronica spontanea……...13

1.4 Patogenesi……...…...14

1.5 Percorso diagnostico……...…...23

1.6 Valutazione dell'attività di malattia……...……...33

1.7 Comorbidità…….....38

1.8 Biomarcatori…….....39

1.9 Terapia…….....46

1.9.1 Omalizumab……51

- **CAPITOLO 2: OBIETTIVI……56**
- **CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI……57**
- **CAPITOLO 4: RISULTATI……...59**
- **CAPITOLO 5: DISCUSSIONE……..62**

5.1 Studi registrativi……...65

5.2 Sindrome metabolica……74

5.3 Conclusioni……..78

- **BIBLIOGRAFIA…….80**

INTRODUZIONE

L'orticaria cronica spontanea (CSU) si caratterizza per l'insorgenza ricorrente di lesioni pomfoidi pruriginose per più di sei settimane, associate o meno ad angioedema, che si manifestano senza un'apparente causa scatenante.

Tale patologia riduce la qualità di vita dei soggetti affetti, i quali lamentano alterazioni nel sonno e comorbilità psichiatriche, con ripercussioni sul piano sociale e lavorativo.

Nella maggior parte dei pazienti vi è l'impossibilità di determinare una causa scatenante per cui la scelta di una terapia causale e/o sintomatica risulta di difficile applicazione. Nonostante ciò la maggior parte dei pazienti possono essere trattati con gli antistaminici di seconda generazione sia ad un dosaggio adeguato oppure ad un dosaggio superiore rispetto a quello autorizzato. Tuttavia ci sono pazienti in cui il trattamento con gli antistaminici a qualsiasi dosaggio non risulta efficace e si deve ricorrere alla prescrizione di trattamenti alternativi. Le recenti linee guida EAACI per la diagnosi e la gestione della CSU raccomandano l'uso dell'omalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE, come trattamento di prima scelta nei pazienti in cui l'antistaminico sia inefficace, in relazione al suo elevato profilo di sicurezza e tasso di successo. L'omalizumab presenta come dosaggio mensile ottimale di 300 mg sottocute nei pazienti resistenti agli anti-H1.

Poiché il farmaco non modifica la malattia vi è la possibilità di recidiva nel paziente.

L'AIFA ha stabilito che per la CSU l'omalizumab può essere somministrato alla dose di 300 mg/mese per sei mesi consecutivi a cui segue una sospensione di otto settimane; qualora intervenisse una recidiva, si potrà eseguire un nuovo ciclo terapeutico di cinque mesi.

1 ORTICARIA

L'orticaria rappresenta una delle più comuni dermatosi ed è caratterizzata dalla comparsa più o meno diffusa di pomfi (rilievi solidi, fugaci, circoscritti, eritematosi, dovuti a un edema del derma superficiale), spesso associati a intenso prurito. Le lesioni pomfoidi vanno in contro a risoluzione spontanea con restitutio ad integrum nell'arco di alcune ore. A tale situazione si può associare la comparsa di angioedema, una reazione edematosa della porzione profonda della cute, del sottocute e del tessuto sotto mucoso, dovuto ad un aumento della permeabilità vascolare.

Orticaria e angioedema possono essere presenti contemporaneamente oppure manifestarsi in maniera isolata. In questo caso si parla di sindrome orticaria- angioedema.
La ricorrenza di manifestazioni cliniche della patologia con durata inferiore alle 6 settimane configurano l'orticaria acuta, oltre le 6 settimane si definisce invece orticaria cronica[1].
Il pomfo si caratterizza per la presenza di 3 aspetti:

1. Rigonfiamento centrale di dimensioni variabili spesso circondato da eritema
2. Prurito e talora bruciore
3. Restitutio ad integrum dopo minuti o entro 24 ore

L'angioedema che può associarsi all'orticaria si presenta con:

- Reazione edematosa della cute, sottocute o delle mucose
- Dolore
- Risoluzione più lenta del quadro clinico

L'orticaria acuta per lo più risulta essere benigna, autolimitantesi e solitamente si presenta in forma isolata. Tuttavia può in alcuni casi rientrare in un quadro di reazione anafilattica in cui

il coinvolgimento della cute risulta associato all'interessamento di altri distretti come il sistema cardiovascolare (ipotensione e alterazione della frequenza cardiaca, fino allo shock), il sistema nervoso (vertigine e perdita di coscienza), il sistema digerente (disfagia, dolori addominali, vomito, diarrea) ed il sistema respiratorio (dispnea, stridore, tosse, broncospasmo). L'orticaria e l'angioedema possono far parte di quadri clinici più complessi dove la manifestazione cutanea riflette una patologia interna: ne deriva la nozione di orticaria sistemica, ovvero indicatrice di una malattia sistemica. In tal caso i pomfi tendono a perdurare più a lungo (>24 ore), sono purpuriche, la lesione risulta più dolente rispetto al prurito e si associa con uno stato febbrile o sintomi di coinvolgimento articolare o del tratto digerente.

Le cause sono numerose sia per l'orticaria acuta sia per l'orticaria cronica. Nell'orticaria acuta l'eziologia risulta di più facile identificazione (40-60%) rispetto alla cronica (10-20%).

L'orticaria acuta, la forma più frequente, tende ad associarsi all'esposizione ad allergeni, infezioni virali acute, in particolar modo del tratto respiratorio superiore (aumentano la reattività dei mastociti), assunzione di farmaci (in particolare gli ace inibitori, FANS), mentre la cronica correla con l'autoimmunità.[2]

1.1 Epidemiologia

L'orticaria è una dermatosi frequente, nella forma acuta si manifesta nel 15-20% della popolazione, presentandosi con almeno un episodio nel corso della vita, mentre l'orticaria cronica ha una prevalenza tra lo 0.5 e 1% della popolazione globale.[3] L'incidenza dell'orticaria acuta è maggiore nei bambini e nei giovani adulti[4], differenziandosi dalla forma cronica la quale è di maggior riscontro nella quarta e quinta decade. Soggetti di sesso femminile e maschile presentano una pressoché uguale incidenza per quanto riguarda l'orticaria acuta invece per l'orticaria cronica c'è una maggiore frequenza nel sesso femminile (rapporto 2/1).

In alcuni soggetti può comparire sia l'orticaria sia l'angioedema presentandosi contemporaneamente oppure in successione mentre in altri solo l'orticaria e in alcuni solo l'angioedema. Circa il 50% presenta sia orticaria che angioedema, il 40% solo orticaria e il 10% solo angioedema. L'angioedema ereditario correlato a un deficit del C1inibitore interessa solo lo 0.4% dei casi di angioedema ma è gravato da un alto tasso di mortalità.

L'orticaria cronica si presenta nel 20-45% dei pazienti che presentano orticaria acuta.

Il 50% dei pazienti con orticaria cronica isolata osserva una risoluzione del problema nel giro di un anno mentre il 20% continua ad esserne affetto per più anni.

1.2 Classificazione

Le linee guida sulla classificazione dell'orticaria della European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) /European Dermatology Form (EDF)/World Allergy Organization (WAO) 2018 si basano sulla durata dei sintomi, sulla loro frequenza e cause.[5]

In relazione alla durata della sintomatologia l'orticaria viene distinta in un forma acuta e una cronica. L'orticaria acuta presenta una durata della sintomatologia inferiore alle 6 settimane mentre nella forma cronica la sintomatologia ha una durata superiore alle 6 settimane.

L'orticaria acuta rappresenta la forma più frequente e spesso si riesce a risalire al fattore scatenante nel 50% dei casi, in tale contesto il fattore scatenante più frequente è rappresentato dalle infezioni del tratto respiratorio superiore (40%) seguono le reazioni farmacologiche (9.2%) e sospette intolleranze alimentari (0.9%). I principali agenti infettivi implicati sono per quanto riguarda i bambini quelli delle infezioni del distretto respiratorio superiore, polmonite da micoplasma e infezioni parassitarie, mentre nell'adulto sono implicate la mononucleosi

infettiva e le epatiti virali.

L'orticaria cronica viene sottoclassificata in orticaria spontanea cronica e orticaria cronica inducibile.

Con il termine di orticaria spontanea cronica (CSU) si fa riferimento alla comparsa spontanea delle reazioni edematose invece per orticaria cronica inducibile (CINDU) si considerano i casi in cui c'è la possibilità di identificare uno stimolo fisico o altri fattori scatenanti[6].

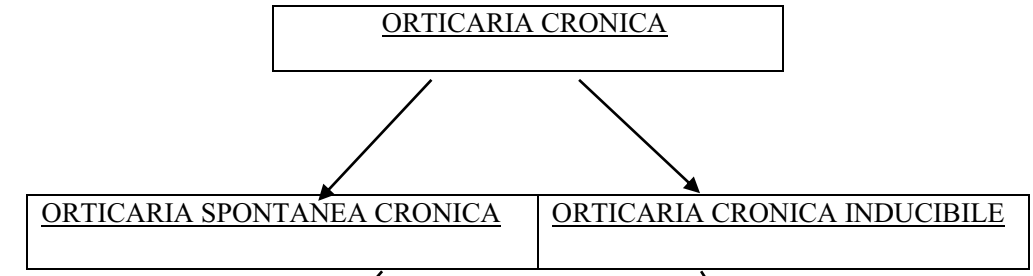
La CSU potrebbe essere secondaria alla presenza di autoanticorpi oppure infezioni mentre la causa della CINDU rimane sconosciuta tranne che per le forme da contatto in cui può essere allergica oppure non immunologicamente determinata.

La CSU rappresenta la forma più frequente di orticaria cronica coprendo la quota del 75 % e coinvolgendo lo 0.5-1% della popolazione. In alcuni pazienti c'è la possibilità di contemporanea presenza di diversi sottotipi di orticaria o sovrapposizione di diverse forme di CINDU, ciò rende più difficoltosa la diagnosi.[7]

L'orticaria cronica inducibile può essere scatenata da fattori fisici come temperatura (orticaria da calore e da freddo), la pressione (orticaria ritardata da pressione, dermografismo sintomatico), vibrazioni (angioedema vibratorio), luce solare (orticaria solare). Tra le CINDU non fisiche rientra l'orticaria colinergica e l'orticaria acquagenica (dovuta al contatto con l'acqua)[8].

Alcuni casi di orticaria da contatto possono rientrare nelle forme cronica qualora non venga individuata l'associazione con i fattori scatenanti, tuttavia il fattore trigger risulta spesso in questi casi palese alla presentazione e l'esposizione ad esso possa essere evitata.

Ci sono poi pazienti che presentano diversi tipi di orticaria fisica sovrapposti o con orticaria fisica da sommazione in cui più stimoli sono necessari per innescare il rash.



Comparsa spontanea di pomfi e/o angioedema

per più di 6 settimane

Sottotipi	Fattori scatenanti
Orticaria da freddo	Freddo (oggetti, alimenti, aria fredda bevande)
Orticaria da ritardata pressione	Pressione statica verticale
Orticaria da caldo	Calore localizzato, contatto con oggetti caldi
Orticaria solare	Luce solare
Orticaria dermografica	Stimoli meccanici da sfregamento sulla cute
Angioedema vibratorio	Vibrazione meccanica
Orticaria acquagenica	Contatto con acqua indipendente da temperatura e salinità
Colinergica	Aumento della

	temperatura corporea (caldo,sforzo fisico iperpiressia)
Orticaria da contatto (allergica o non allergica)	Contatto della cute con sostanze orticariogene

Orticaria cronica inducibile

La CINDU è responsabile dal 20% al 30% di tutti i casi di orticaria cronica (CU) e può essere associata alla CSU dal 14% al 36% dei casi.[9]

L'orticaria cronica inducibile è un sottogruppo di CU in cui i pazienti sviluppano i sintomi dell'orticaria esclusivamente in relazione ad uno stimolo specifico. I segni e sintomi sono localizzati nelle aree di contatto con lo stimolo e le lesioni durano meno di due ore, eccezione per l'orticaria cronica ritardata.

Il dermografismo sintomatico è la forma più frequente di orticaria da stimoli fisici con una prevalenza stimata del 5% nella popolazione generale[10], consiste in una risposta esagerata allo sfregamento sulla cute indotto ad esempio da cinturini, polsini,vestiti[11]. Di solito i pomfi tendono a scomparire nel giro di pochi minuti dalla cessazione dello stimolo.

L'orticaria da freddo acquisita rappresenta la seconda forma più frequente di orticaria fisica e la comparsa dei pomfi avviene in seguito all'esposizione con liquidi, solidi, aria a basse temperature ed è più frequente nelle donne rispetto agli uomini[11]. L'orticaria da freddo può essere distinto in primaria o secondaria in relazione alla presenza o meno di una causa sottostante, ed è stata associata a infezioni virali, batteriche, parassitarie e alla crioglobulinemia con IgG monoclonali o tipi misti di IgG/ IgM e IgG/ IgA[12].

L’orticaria da calore è una variante rara dell’orticaria fisica in cui si sviluppano pomfi nelle aree cutanee esposte al calore.

L’orticaria da pressione ritardata si presenta con edema duro e spesso dolente dopo 3-9 ore dall’applicazione di una forte pressione prolungata, interessando frequentemente glutei, pianta dei piedi e palma della mano. Tende spesso a coesistere con la CSU e con altri tipi di orticaria fisica. Va distinta dal dermografismo sintomatico in cui l’attrito determina la comparsa di pomfi di breve durata.[13].

L’orticaria solare riconosce come evento trigger più frequentemente l’esposizione alla luce UV-A mentre la luce UV-B è meno frequentemente implicata. È una patologia rara infatti rappresenta meno dello 0,5% di tutti i casi di orticaria e il 7% di tutte le fotodermatosi. La malattia di solito inizia nella giovane età adulta (età media 35 anni), ma sono stati segnalati casi di insorgenza nei neonati o negli anziani. C'è una predominanza femminile ma nessuna differenza di etnia. Si nota una storia di atopia in meno del 30% dei casi. L'associazione dell'orticaria solare con altri tipi di orticaria cronica può essere osservata fino al 16% dei pazienti.[14]

L’orticaria colinergica (ChU) è scatenata da un aumento della temperatura corporea ad esempio indotta da sforzo fisico, febbre, stress emotivo, cibi caldi o piccanti. La sua prevalenza è più alta nei giovani adulti con picchi invernali in alcuni pazienti. Alcuni studi hanno trovato un’associazione con atopia e iperreattività bronchiale[15].Un segno distintivo dell’orticaria colinergica sono i pomfi di piccole dimensioni(fino a 5-6 mm) circondati da un alone di vasodilatazione, di breve durata e molto pruriginosi. Studi recenti hanno dimostrato la mancanza di acetilcolinesterasi nelle cellule della ghiandola eccrine e ridotta espressione del recettore colinergico M3(CHRM3), probabilmente legato a una reazione autoimmunitaria alle ghiandole sudoripare e/o ai recettori dell’acetilcolina, ciò determina un aumento dei livelli di acetilcolina nei tessuti che è responsabile della degranulazione dei mastociti. Oltre agli agenti colinergici, acetilcolina e istamina, componenti allergenici del sudore, fattori sierici,

l’occlusione dei pori delle ghiandole sudoripare eccrine e anidrosi sono stati chiamati in causa nell’induzione dell’orticaria colinergica. Ricercatori giapponesi hanno suggerito una classificazione in base alle caratteristiche cliniche: (1) allergia al sudore convenzionale, (2) follicolare con ASST positivo, (3) ChU con angioedema palpebrale e (4) ChU con anidrosi acquisita e / o ipoidrosi[16].

L’orticaria vibratoria si presenta come un’orticaria localizzata e manifestazioni sistemiche in risposta alla vibrazione cutanea, con coincidente degranulazione dei mastociti e aumento dei livelli di istamina nel siero. È stata identificata una sostituzione missenso in *ADGRE2* (noto anche come *EMR2*), responsabile dell’orticaria vibratoria autosomica dominante[16].

L'orticaria da contatto è stata segnalata in seguito al contatto della pelle con una moltitudine di sostanze che vanno dalle semplici sostanze chimiche alle macromolecole. La sua prevalenza tra la popolazione generale è sconosciuta, ma potrebbe essere un fenomeno relativamente comune e poco riconosciuto. Le cause non immunologiche (irritanti) provocano in genere lievi reazioni localizzate, che si risolvono entro poche ore. Tali agenti possono essere trovati ampiamente in alimenti, cosmetici e medicinali. L'orticaria immunologica (allergica) da contatto è dovuta a ipersensibilità di tipo immediato e si verifica più comunemente negli individui atopici e il lattice di gomma naturale è oggi una delle cause più importanti, è mediata principalmente dall'istamina e può essere associata a sintomi potenzialmente fatali, la diagnosi di orticaria immunologica da contatto può spesso essere confermata da indagini come il prick test cutaneo o la misurazione di IgE specifiche[17].

L'orticaria acquagenica (AU) è una rara forma inducibile di orticaria fisica, che si verifica in risposta all'esposizione cutanea all'acqua, inclusi sudore e lacrime. I pazienti presentano pomfi perifollicolari caratteristici di 1-3 mm con aloni eritematosi circostanti di 1-3 cm entro 20-30 minuti dal contatto della pelle con l'acqua, interessando più frequentemente tronco e parte superiore delle braccia risparmiando i palmi delle mani. In rari casi, ci sono sintomi sistemici concomitanti, come respiro sibilante o mancanza di respiro. La patogenesi dell'AU è

scarsamente compresa e sembra essere mediata sia in modo dipendente dall'istamina che indipendente. La diagnosi si basa sull'elaborazione di una storia clinica combinata con un test di provocazione dell'acqua[18].

In relazione ai nuovi criteri classificativi non vanno più considerate variante di orticaria alcune forme correlate all'orticaria ma completamente differenti dal punto di vista clinico-patogenetico. Tra queste rientrano:

- Orticaria vasculitica (forma di vasculite leucocitoclastica)
- Orticaria pigmentosa (forma di mastocitosi cutanea)
- Orticaria papulosa (reazione cutanea da puntura d'insetto)
- Orticaria da freddo familiare (inclusa nelle sindromi periodiche associate alla criopirina ("cryopyrin-associated periodic syndromes", CAPS), rare sindromi autoinfiammatorie ereditarie causate da una mutazione del gene NLRP3 codificante per la criopirina. Fanno parte delle CAPS anche la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome nota con gli acronimi NOMID ("neonatal onset multisystem inflammatory disease") o CINCA ("chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome")
- Angioedema non istamino mediato (angioedema da ACE-inibitore, quello da deficit acquisito o ereditario di C1-inibitore (ruolo patogenetico della bradichinina))
- Orticaria anafilassi da sforzo (precedentemente inserita nelle forme inducibili di orticaria viene oggi considerata come manifestazione di possibile anafilassi)

1.3 Orticaria cronica spontanea

L'orticaria cronica spontanea (CSU), precedentemente nota come orticaria cronica idiopatica (CIU), è definita dallo sviluppo spontaneo di orticaria pruriginosa e / o angioedema che si ripresenta per almeno 6 settimane[19]. Si pensa che CSU / CIU colpisca lo 0,5-1% della popolazione globale in un dato momento, con CSU / CIU che rappresentano circa i due terzi di tutti i casi di orticaria cronica (CU). È stato stimato che il 33-67% dei pazienti con CSU / CIU ha sia orticaria che angioedema, con il 29-65% che ha solo orticaria e l'1-13% solo angioedema[7]. L'angioedema ereditario e l'angioedema indotto da farmaci dovrebbero essere considerati tra le diagnosi differenziali, soprattutto per il fatto che quest'ultimo può mettere a repentaglio la vita del paziente qualora vi sia un interessamento delle vie aeree superiori[20,21].
Per quanto riguarda il contesto nazionale della CSU la prevalenza annuale di CSU variava dallo 0,02% nel 2002 allo 0,38% nel 2013. L'incidenza era di 0,10-1,50 per 1000 anni-persona. Sia per la prevalenza che per i tassi di incidenza, le pazienti di sesso femminile erano più numerose dei maschi. Il rischio di CSU era statisticamente significativamente più alto in presenza delle seguenti variabili: obesità; ansia, disturbi dissociativi e somatoformi; tumori maligni; uso di farmaci immunosoppressori; e uso cronico di corticosteroidi sistemici[22].
Nella maggior parte dei pazienti la CSU va incontro a risoluzione in 1-5 anni, nonostante circa il 10-20% dei casi possono richiedere fino a 5-10 anni per scomparire[23,7].
Esistono vari indici basati sulla durata della malattia che vengono riportati in letteratura come utili per identificare sottotipi di CSU con decorso clinico differente. Ad esempio è stata dimostrata una significativa associazione tra la severità della malattia alla diagnosi e la sua successiva durata. In uno studio condotto in 5 anni su 145 pazienti con CSU, tutti i casi di lieve gravità si sono risolti in 2 anni. Al contrario, solo il 41% delle forme di CSU da moderate a severe si sono risolte in 2 anni e il 30% dei pazienti dopo 5 anni erano ancora sintomatici[24]. Marker di severità della malattia associati alla maggiore durata sono la

comparsa di angioedema, in associazione ai pomfi o meno, la contemporanea presenza di CINDU con un trigger fisico e positività del test con siero autologo (ASST)[24]-[25].

La CSU è considerata una malattia guidata dai mastociti innescata da infezioni, intolleranza alimentare o farmacologica, attivazione della cascata della coagulazione, predisposizione genetica o autoimmunità. Entrambe le reazioni di ipersensibilità di tipo I (IgE-mediate) e di tipo II (autoanticorpi di tipo IgG o IgM) sono state associate alla CSU. Il test cutaneo sierologico autologo (ASST: iniezione intradermica del siero dei pazienti) viene spesso utilizzato come screening per la CSU autoimmune poiché alcuni studi hanno riscontrato esiti positivi più frequentemente nei pazienti affetti da CSU rispetto a controlli sani, individui atopici o CINDU[26].

1.4 Patogenesi

Nella reazione orticariosa concorrono tre processi tra loro interconnessi:

1. Degranulazione mastocitaria
2. Liberazione dei mediatori
3. Infiltrazione delle cellule infiammatorie.

L'organismo è dotato di una popolazione di mastociti estremamente variegata sia per il diverso contenuti di mediatori sia per la diversa sensibilità nei confronti di stimoli che attivano il mastocita e ne determinano la degranulazione. Oltre a quella che è una variabilità intertissutale viene ad esserci una variabilità circostanziale. La degranulazione del mastocita può essere scatenata da diversi stimoli sia immunologiche che non immunologici. Tra i meccanismi immunologici il cross-linking tra gli allergeni e le IgE legate ai recettori del mastocita sembra avere un ruolo rilevante nello sviluppo dell'orticaria spontanea acuta, però

la reazione di ipersensibilità di tipo I secondo la classificazione di Gell & Coombs probabilmente non è responsabile dell'orticaria spontanea cronica.

Nella patogenesi dell'orticaria acuta potrebbe avere un ruolo importante anche il legame dei PAMP (profili molecolari associati ai patogeni) ai toll-like receptors presenti sui mastociti, essendo più spesso connessa ad infezioni acute virali o batteriche che a qualsiasi altra causa.

Nel 30-50% dei pazienti con orticaria spontanea cronica è stata dimostrata la presenza di autoanticorpi IgG contro IgE o contro i recettori ad alta affinità delle IgE che portano a degranulazione basofili e mastociti[27]. Lo sviluppo e l'evoluzione delle lesioni orticariose richiedono la partecipazione di diverse sostanze chimiche sia di origine cellulare sia plasmatica.

I mastociti contengono all'interno dei loro granuli mediatori preformati e preattivati, inclusi mediatori effettori come l'istamina, citochine e chemochine.

L'istamina, il principale mediatore preformato, è una amina vasoattiva in grado di legarsi a tre tipi di recettore H1, H2, e H3. Il legame dell'istamina con il recettore H1 cutanei determina la vasodilatazione e quindi eritema, un incremento della permeabilità vascolare causando edema, nonché la stimolazione di terminazioni nervose con rilascio di neuropeptidi responsabili del prurito, delineando quella che viene definita triade di Lewis (edema, eritema, prurito). L'interazione dell'istamina con i recettori di tipo H2 cutanei riduce la risposta immune cellulo- mediata ed esercita contemporaneamente un controllo negativo sulla liberazione e sintesi di istamina. Infine l'attivazione del recettore H3, oltre al rinforzo della vigilanza, agisce in sinergia con il recettore H2 per limitare la produzione di istamina. Rispetto a soggetti sani, i mastociti cutanei di pazienti con CU rilasciano più istamina spontaneamente e in risposta a molecole in grado di indurre degranulazione su stimolazione aspecifica come codeina e morfina[28]. Non c'è nessuna evidenza di un ridotto metabolismo dell'istamina a livello cutaneo nella CU, nonostante sia stato riportato un ridotto catabolismo dell'istamina assunta con la dieta da parte della diamina ossidasi[29].

La triptasi viene rilasciata in associazione all'istamina e può indurre degranulazione dei mastociti e clivaggio di C3 in C3a e C3b. C3a è una nota anafilotossina, quindi è in grado di attivare i mastociti, invece C3b attiva la via alternativa del complemento. La triptasi è una protesi di origine per il 99% dai mastociti invece l'istamina viene rilasciata oltre che dai mastociti anche da altre tipologie cellulari tra cui i basofili.

Una volta che il mastocita viene attivato esso degranula e l'acido arachidonico, un costituente delle membrane cellulari, viene metabolizzato attraverso due vie enzimatiche distinte: una è la via delle ciclossigenasi che porta alla sintesi delle prostaglandine, mentre l'altra è la via della lipossigenasi che è all'origine dei leucotrieni. La prostaglandina D2 esercita un'azione prevalentemente a livello vascolare causando una vasodilatazione e un aumento della permeabilità vasale. I leucotrieni (LTC4, LTD4, LTE4) aumentano la permeabilità vascolare e con la partecipazione di PAF (fattore attivante le piastrine) e LTB4 favoriscono l'adesione leucocitaria alle cellule endoteliali.

Tra i mediatori sintetizzati dai mastociti ci sono il fattore di necrosi tumorale (TNF) –α, interleuchine (IL)-1, IL-4, IL- 5, IL-6, IL-8, IL-16, CCL-2, CCL- 3 e RANTES, transglutaminasi (TG) 2 E sono stati identificati nella cute e nel sangue periferico dei pazienti con CSU[30].

Questi mediatori possono agire come chemioattraenti per eosinofili, neutrofili e cellule T. Infatti, la cute di soggetti affetti da orticaria presenta un infiltrato misto perivascolare costituito da monociti, eosinofili, basofili e principalmente cellule T CD4 +. Le citochine connesse alla via T helper 2 come IL-33, IL-25 e linfopoietina stromica timica (TSLP) insieme a IL-4 e IL-5 sono presenti nella cute orticariosa. Questa osservazione, insieme a precedenti dati sull'espressione di INF-γ e TNFα, suggerisce una risposta immunitaria mista Th2 / Th1[31].Il TNF-α aumenta l'espressione di molecole d'adesione con il reclutamento di cellule infiammatorie, compresi neutrofili ed eosinofili, a livello del pomfo.

I basofili sembrerebbero contribuire al prolungamento della durata del pomfo rilasciando istamina successivamente alla comparsa della lesione.

Recenti studi si sono concentrati sul ruolo dei basofili nell'orticaria e sono state documentate in pazienti con CU sia basopenia ematica periferica sia alterata funzione dei FcεRI[32]-[33]. Nei pazienti con documentata CU si può notare una paradossa downregolazione del rilascio di istamina dai basofili triggerato da FcεRI / anti-FcεRI / anti-IgE[34]. Inoltre, è stato dimostrato che il siero di pazienti con CSU attiva presenta una soppressa attività basofila del FcεRI, anche quando le IgE e le IgG erano deplete. Quindi se le alterazioni dei basofili nell'orticaria siano eventi patogeni o secondari è attualmente sotto studio.

Come evidenziabile da un esame microscopico dei pomfi orticariosi, alla degranulazione mastocitaria si accompagnano modificazioni vascolari (vasodilatazione, alterazione delle cellule endoteliali) nonché l'infiltrazione di diversi tipi di cellule infiammatorie (linfociti, polimorfonucleati neutrofili ed eosinofili).

Nei pazienti con CSU, l'eosinofilia è stata osservata nella pelle orticariosa e può persistere nella cute non lesionale. Gli eosinofili sono capaci di amplificare e di mantenere le reazioni cutanee flogistiche. Essi infatti, da un lato accrescono la quantità di istamina liberata dai mastociti, dall'altra provocano lesioni tissutali mediante la loro stessa degranulazione, che si associa al rilascio di enzimi a tossicità tissutale. È stato proposto un ulteriore ruolo degli eosinofili nella CU, si pensa che siano implicati nell'attivazione del sistema di coagulazione, tramite espressione del fattore tissutale[35].

Fino ad oggi non sono stati descritti in letteratura dei fattori predisponenti lo sviluppo della CUS o della CINDU, nonostante siano stati individuati vari polimorfismi associati all'orticaria indotta da aspirina e un'associazione molto forte tra autoanticorpi e HLA-DR4.Nonostante alcuni casi di orticaria acuta possano essere ascritti ad ipersensibilità immediata, infezioni, cibo o intolleranza a farmaci, la causa in almeno il 60% dei pazienti

riamane sconosciuta e potrebbe essere multifattoriale. Circa il 50% dei pazienti con CSU reagiscono con un pomfo eritematoso all'iniezione intradermica del loro stesso siero[25].

Sono pazienti che mostrano autoreattività. Circa la metà di questi presenteranno autoanticorpi al test di rilascio di istamina dai basofili[36]. Un gruppo più piccolo di pazienti riferisce invece l'introduzione con la dieta di pseudoallergeni[37] o infezioni croniche come fattori che potrebbero aggravare la loro patologia. In circa il 50% dei pazienti con CSU non si riesce a definire una causa anche dopo la ricerca di autoanticorpi, ma il termine "idiopatica" non è più appropriato per definire l'orticaria spontanea cronica in ogni paziente. Nonostante l'agente scatenante nella CINDU possa essere definito mediante test di stimolo, la causa sottostante la degranulazione dei mastociti rimane sconosciuta, tranne che nell'orticaria allergica da contatto, in cui si ha il rilascio di mediatori che inducono la degranulazione in seguito al contatto dell'allergene con cute o mucose.

Orticaria acuta

All'interno del gruppo degli allergeni rientrano numerosi alimenti quali pesce, frutti di mare, sedano, albume, frutta con guscio (noci, nocciole). Il meccanismo è spesso di tipo IgE ma può essere implicato anche un meccanismo non immunologico come il caso della liberazione di istamina aspecificamente indotta (orticaria da fragole) oppure le orticarie causate da alimenti ricchi di istamina (formaggi fermentati) alimenti ricchi di amine biogene che rallentano il metabolismo dell'istamina (pesce, selvaggina). Nell'orticaria acuta gli alimenti sono responsabili del 20-60% dei casi, mentre nell' orticaria cronica coprono il 2-3%. Rare invece le vere forme di allergia al cibo che si scatenano soprattutto se il pasto è seguito da esercizio fisico (anafilassi cibo-dipendente esercizio-indotta)[38], condizione in particolar modo associata all'ingestione di grano, nocciole e molluschi. L'indotta dall'alcol è rara e non sembra essere associata ad un meccanismo allergico. I vini infatti contengono spesso solfiti, che si sono

dimostrati essere in grado di scatenare orticaria e anafilassi, inoltre alcuni vini rossi possono contenere amine vasoattive, istamina compresa, che possono aggravare i sintomi[39].

Ci sono inoltre forme di orticaria acuta non allergiche come quelle scatenate da molecole istamino-liberatrici (morfina, codeina, antibiotici come polimixine e vancomicina) e quelle scatenate da pseudoallergeni, ad esempio l'aspirina ed altri FANS, che inibendo il metabolismo dell'acido arachidonico da parte della COX1, facilitano la produzione di leucotrieni C4, D4 ed E4, e impediscono la sintesi di prostaglandina E2, un inibitore della degranulazione mastocitaria[40].Gli ACE-inibitori possono causare orticaria e angioedema, infatti agiscono inibendo l'enzima di conversione dell'angiotensina e la chinasi II quest'ultimo implicato nel metabolismo della bradichinina. L'orticaria si può presentare anche in corso di infezioni virali aspecifiche, EBV o HCV, anisakis, faringiti streptococciche e più raro nelle infezioni da Campylobacter jejuni[41].

Orticaria cronica spontanea

Storicamente definita come "idiopatica", tale termine si è poi abbandonato quando la comprensione dei meccanismi di auto-immunità ha suggerito una genesi immunologica. La CU spesso è una patologia multifattoriale in cui si sommano vari fattori aggravanti l'agente eziologico primario. L'ipersensibilità IgE mediata non è praticamente mai la causa della CSU, tranne che in alcune rare occasioni di allergia ad alimenti in età pediatrica, che potrebbero presentarsi con pomfi ricorrenti per più settimane fino a che la causa non viene sospettata ed eliminata.

Per quanto riguarda l'ipotesi di una causa autoimmunitaria, nella pratica clinica non sono disponibili dei test eseguibili di routine, è disponibile il test del siero autologo(ASST) che risulta di facile esecuzione però non è specifico, mentre il test di rilascio dell'istamina da parte dei basofili potrebbe essere disponibile in centri specialistici. Sono necessari ulteriori

studi per trovare uno strumento che possa individuare i pazienti con autoanticorpi che possano beneficiare da subito di terapie immunosoppressive o immunomodulanti.

Una CSU di base può essere aggravata da additivi alimentari, salicilati naturali, amine, spezie, tè verde e alcol, ma raramente ne sono causa sufficiente[42]-[37].

Studiando patogeni infettivi come possibile causa di orticaria, l'infezione gastrica da *Helicobacter pylori* è stata associata alla CSU, anche se questa associazione clinica rimane infrequente[43]. Pomfi lineari possono seguire la migrazione dell'*Ancylostoma* e degli *Strongiloides.* Sono anche stati riscontrati anticorpi contro la *Toxocara canis,* ma non c'è ancora prova di una correlazione causale[44].

Il meccanismo autoimmunitario si incentra sulla presenza di autoanticorpi rivolti contro la subunità alfa del recettore ad alta affinità delle IgE (FcεRI) oppure contro le IgE (in una minoranza dei pazienti). Altri autoanticorpi implicati nella patogenesi della CSU sono gli autoanticorpi anti CD3, gli autoanticorpi anti recettore a bassa affinità delle IgE (FcεRII), che partecipano nella attivazione degli eosinofili e degranulazione dei mastociti. Nei pazienti in cui si è vista la presenza di autoanticorpi funzionali si è osservata una significativa associazione tra la CSU e gli aplotipi HLA DRB1*04 (DR4) e il suo allele associato DQB1*0302 (DR8) implicati in altre patologie autoimmunitarie tra cui la tiroidite di Hashimoto. Una recente meta analisi ha suggerito che i pazienti con orticaria avevano maggiori probabilità di avere autoimmunità tiroidea rispetto ai gruppi di controllo[45]. La presenza di IgE anti-TPO si riscontra fino al 54% dei pazienti con CU, e un recente studio ha suggerito un'attivazione dei mastociti autoallergici mediante IgE anti TPO[46].

Nella fisiopatologia della CSU c'è il coinvolgimento dell'infiammazione con uno stato proinfiammatorio sistemico come dimostrato dall'aumento dei diversi marcatori di infiammazione, quali le metalloproteinasi, la proteina sierica C reattiva, IL-6, il recettore solubile IL-6, la proteina cationica eosinofila (ECP), il TNF-α, il complemento e altri. Al contrario, le adipokine che influenzano le risposte immunitarie ed esercitano un effetto

antinfiammatorio, come la lipocalina 2, presentano un'associazione negativa con l'attività della CU[47].

Per la patogenesi della CSU è stato ipotizzato un nuovo meccanismo definito come "autoallergia", legata all'attività di autoanticorpi IgE funzionali rivolti contro autoantigeni. Alcune evidenze supportano il possibile coinvolgimento nell'orticaria cronica di alterazioni funzionali a carico di basofili e del sistema della coagulazione. Per quanto riguarda la partecipazione del sistema di coagulazione un recente studio di Yanase ha dimostrato che il rilascio di istamina intravascolare associato allo stimolo infettivo che porta all'attivazione del TLR, cooperano nello stimolare le cellule endoteliali nella liberazione del fattore tissutale con conseguente attivazione della via estrinseca della couagulazione (fig1). I fattori della coagulazione attivati a loro attivano i recettori PAR su più tipi di cellule creando un'amplificazione dei mediatori pro-infiammatori[48]-[49].

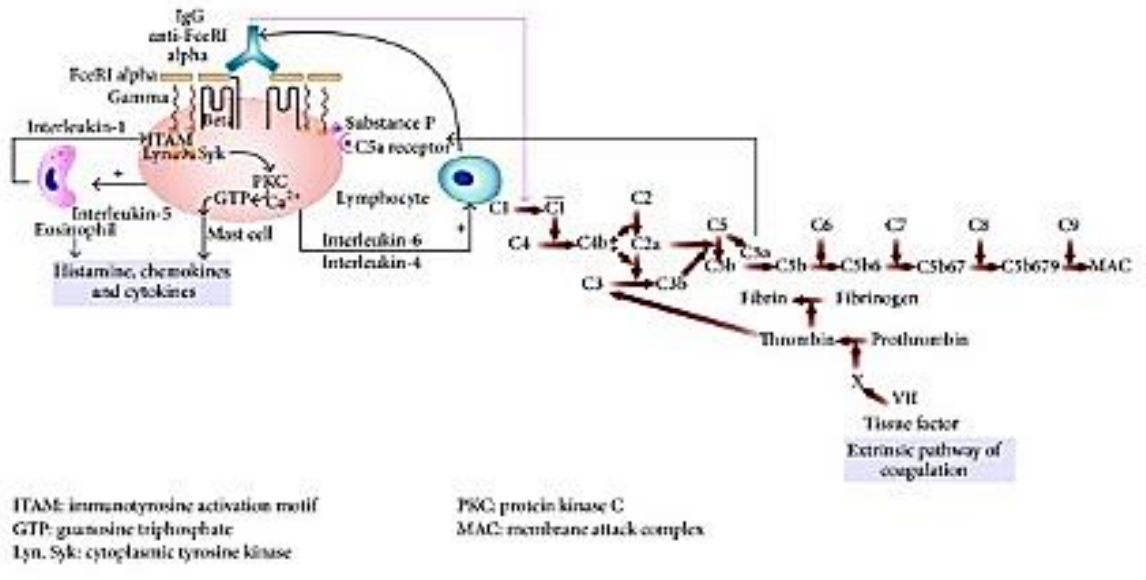


Fig 1 Pathogenesis of chronic urticaria: molecular intercommunication between autoimmune, complement, and coagulation cascade[34]

Asero e il suo gruppo hanno mostrato che nei pazienti con CSU, i livelli plasmatici del frammento di protrombina 1 fl 2 (PF1fl2), un polipeptide di circa 34 kD e il D-dimero sono più elevati rispetto ai pazienti sani e sono correlati alla gravità della malattia e alla risposta alle terapie. Questa teoria potrebbe spiegare la rapida comparsa di lesioni orticariose in associazione con infezioni batteriche e virali. È stato proposto un rapporto tra Helicobacter pylori e CSU, in quanto una componente proteica è in grado di indurre la degranulazione dei mastociti. I dati clinici sono controversi: alcuni studi hanno dimostrato che l'eradicazione di Helicobacter può migliorare la CSU, ma è ancora incerto[50]-[51].

Sebbene non vi siano dubbi sul fatto che i mastociti siano la principale cellula effettrice finale nell'orticaria cronica, i basofili e il loro ruolo nella malattia hanno ricevuto molta attenzione nell'ultimo decennio. È noto che l'orticaria cronica attiva è caratterizzata da basopenia dovuta al reclutamento elettivo di basofili circolanti nelle lesioni cutanee e che la basopenia è direttamente correlata alla gravità della malattia. Studi recenti hanno scoperto che i basofili ematici di orticaria cronica mostrano una ridotta espressione superficiale di CRTH2 (la molecola omologa del recettore chemiotattico espressa sulle cellule TH2), il recettore della prostaglandina D2 (PGD2). È quindi possibile che i livelli ridotti di CRTH2 sui basofili nei pazienti con orticaria cronica siano dovuti, *in vivo, ad a*ttivazione mediata da PGD2, che suggerisce l'impegno di CRTH2 in pazienti con orticaria cronica. Inoltre, i basofili dei pazienti con orticaria cronica mostrano fenotipi diversi (responder o non responder, in base alla risposta di degranulazione alle IgE umane di capra policlonali) che sembrano indipendenti dalla presenza di autoanticorpi IgG per IgE o FcεRI e sembrano stabili durante la malattia attiva e la loro degranulazione mediata dal recettore IgE è aumentata durante la remissione della malattia.

La scoperta che almeno una percentuale di pazienti con orticaria cronica mostra fenomeni autoimmuni che colpiscono mastociti e basofili ha portato allo studio dell'accuratezza

diagnostica dei test *in vitro* basati sui basofili volti a diagnosticare l'autoimmunità. Il primo test utilizzato è stato il lungo e laborioso test di rilascio di istamina di basofili (BHRA) d'altra parte, l'osservazione che i sieri di orticaria cronica erano in grado di indurre l'espressione superficiale dei marcatori di attivazione dei basofili come CD63 a portato allo studio dell'utilità diagnostica del test di attivazione dei basofili (BAT) che misura l'espressione superficiale di CD63 e CD203c tramite citometria a flusso. Tuttavia, in considerazione del fatto che non più del 50% dei pazienti con orticaria cronica ha una malattia autoimmune e della variabilità intrinseca della rilasciabilità dei basofili, l'utilità clinica di questi test è stata messa in dubbio e non hanno raggiunto lo stato di indagine di routine per questa malattia[52].

1.5 Percorso diagnostico

Le linee guida EAACI/GA2LEN/EDF/WAO raccomandano l'uso di un algoritmo diagnostico per la distinzione tra CU e altre condizioni che possono manifestarsi con la presenza di pomfi o angioedema, oppure nella distinzione tra i differenti sottotipi di orticaria (fig2).

Una volta riconosciuta la lesione come patognomonica per orticaria è importante escludere che tale lesione rientri nell'ambito di una reazione anafilattica iniziale che potrebbe evolvere verso lo shock anafilattico e richiederebbe un trattamento tempestivo ed eventuale ricorso alla terapia intensiva.

È inoltre di primaria importanza l'esclusione di condizioni quali l'orticaria vasculite e sindromi autoinfiammatorie, anch'esse responsabili dello sviluppo di pomfi, tramite la presenza del coinvolgimento sistemico e mediante analisi laboratoristiche.

L'orticaria acuta di solito non richiede un approfondimento diagnostico esteso in quanto di solito risulta essere autolimitantesi. L'unica eccezione è rappresentata dal sospetto di orticaria

acuta causata da un'allergia alimentare di tipo I in pazienti sensibilizzati oppure l'associazione con farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAID). In tali situazioni i test di allergia e l'educazione del paziente sono utili nel permettere al paziente di evitare la riesposizione ai fattori scatenanti.

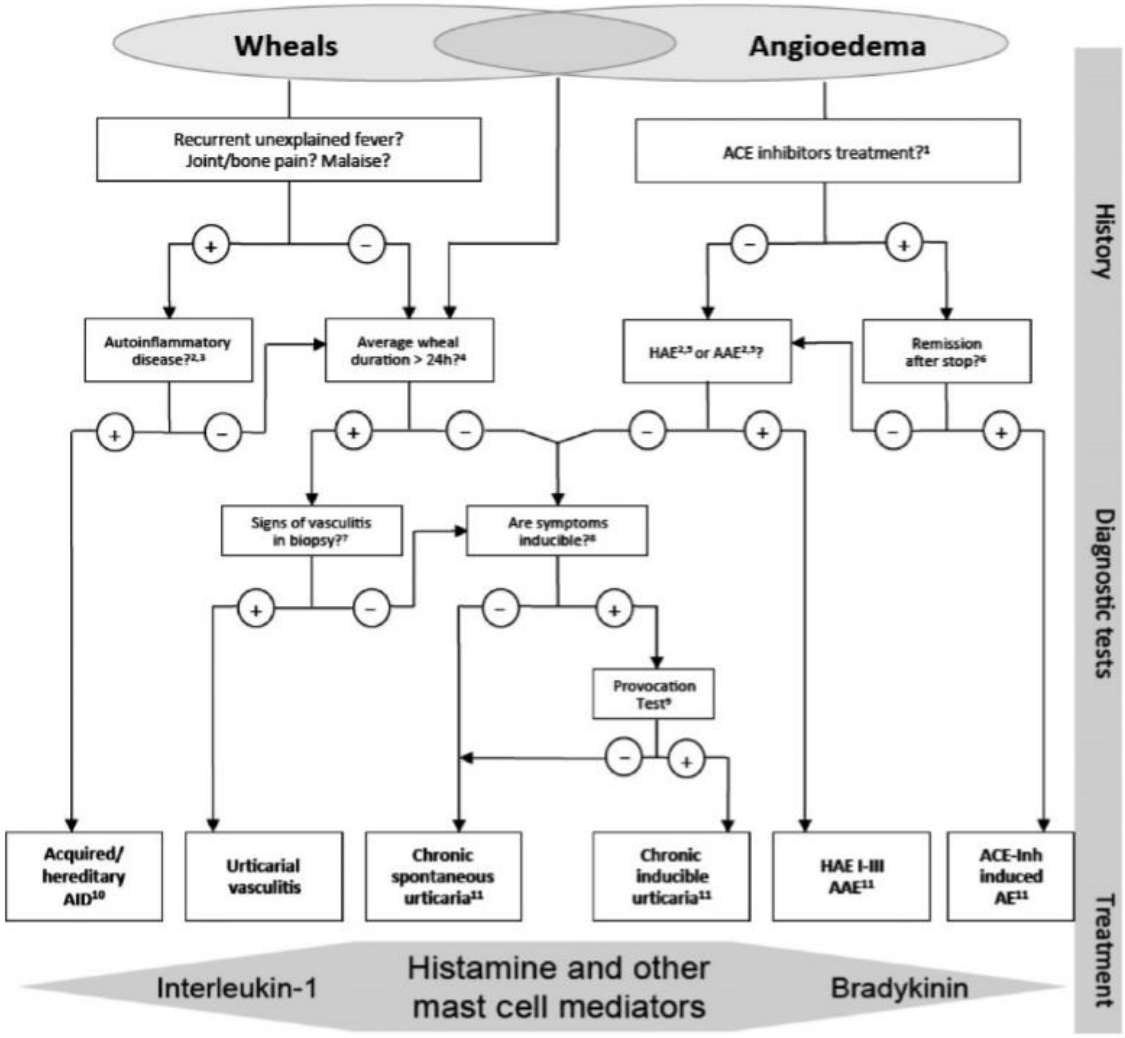


Fig 2 Algoritmo diagnostico per l'orticaria raccomandato dalle line guida dell' EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018[5]

Il primo step quando si presenta un paziente con sospetta orticaria cronica è rappresentato da una corretta anamnesi, che sia la più dettagliata e completa possibile, volta ad indagare la storia del paziente, la durata e l'aspetto dei pomfi e/o dell'angioedema, i fattori aggravanti, la

durata della malattia, l'impatto sulla qualità della vita e l'esecuzione di precedenti test diagnostici o di terapie. Un'anamnesi dettagliata risulta spesso più che sufficiente per fare diagnosi di orticaria e definirne il tipo.

Nei pazienti che presentato febbre o dolori articolari può essere sospettata una sindrome autoinfiammatoria o un'orticaria vasculite. Quest'ultima va sospettata anche nel caso in cui i pomfi non scompaiano dopo 24 ore o lascino iperpigmentazioni, motivo per il quale andrebbe fatta una biopsia. Possono essere eseguiti inoltre test di provocazione per la CINDU nei pazienti che riferiscono l'associazione delle manifestazioni ad ipotetici trigger[5].

Altro elemento cruciale nel percorso diagnostico è rappresentato dalle informazioni riguardanti la durata dei pomfi e l'epoca di insorgenza dallo stimolo che consente di distinguere specifiche tipologie di orticaria cronica (fig3). Un'orticaria che ha una durata inferiore alle 6 settimane è un'orticaria acuta in cui i pomfi durano meno di 24 ore, mentre un'orticaria con durata superiore alle 6 settimane è un'orticaria cronica, tale criterio temporale risulta essere un criterio classificativo. Tutti i tipi di orticaria inducibile si caratterizzano per la formazione di pomfi che, eccetto che per l'orticaria ritardata da pressione, compaiono entro pochi minuti e si risolvono solitamente entro poche ore dalla cessazione dello stimolo. Nell'orticaria ritardata da contatto aree di cute edematosa e dolente solitamente compaiono dopo 4 o 8 ore dall'applicazione della pressione, ed impiegano 24 ore per scomparire. L'orticaria da contatto si manifesta soltanto dopo il contatto di cute o mucose con l'agente scatenante e i pomfi scompaiono rapidamente (all'incirca dopo 2 ore), e così anche nell'orticaria allergica da contatto (ad esempio in seguito a contatto con il lattice).

I pomfi dell'orticaria spontanea solitamente scompaiono nell'arco di una giornata mentre quelli dell'orticaria vasculite durano tipicamente di più, spesso 2-3 giorni, e possono residuare lesioni ecchimotiche.

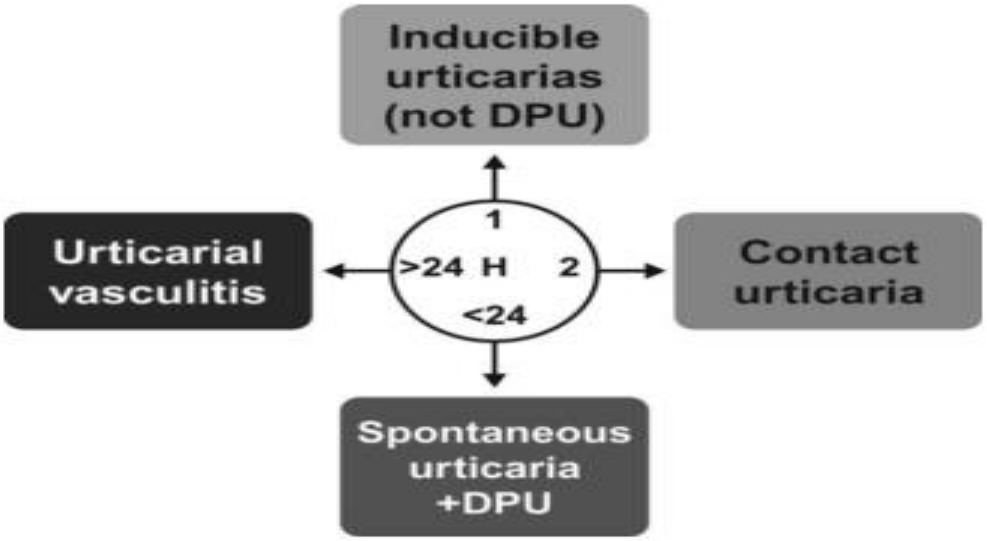


Fig.3 Durata tipica dei pomfi nell'orticaria. DPU, delayed pressure urticaria; H, hour[53].

La morfologia e la topografia delle lesioni possono in alcuni casi aiutare il processo diagnostico: lesioni lineari localizzate più nelle zone di pressione le riscontriamo in corso di dermatografismo; eruzione micropapulosa, a volte circondata da un alone rosato, tende a svilupparsi nel corso di orticaria colinergica e acquagenica; lesioni purpuriche, poco pruriginose, si presentano in corso di orticaria vasculitica.

Infine, la distribuzione può suggerire il meccanismo lesionale: nelle rare orticarie solari le lesioni si localizzano nelle zone fotoesposte; lesioni palmo-plantari e del basso dorso le ritroviamo nelle orticarie da pressione.

Quindi gli elementi da prendere in considerazione durante l'anamnesi nel sospetto di orticaria cronica sono rappresentati da:

1. **Durata dei segni e sintomi**
    - Quando sono comparsi per la prima volta
    - Frequenza e durata all'esposizione a fattori scatenanti i pomfi
    - Variazione durante la giornata
    - Manifestazione durante il fine settimana, in vacanza e/o viaggia all'estero.

2. **Sintomi fisici**
    - Forma, dimensione e distribuzione dei pomfi
    - Associato angioedema
    - Sintomi soggettivi associati alla lesione (prurito, dolore).
3. **Fattori scatenanti**
    - Agenti fisici o esercizio fisico
    - Correlazione con il cibo.
4. **Anamnesi familiare e personale**
    - Storia familiare o personale di orticaria, atopia
    - Precedenti o attuali allergie infezioni, patologie internistiche o altre possibili cause
    - Patologie psicosomatiche o psichiatriche
    - Patologie gastrointestinali
    - Eventi postoperatori (esempio dopo anestesia locale)
    - Utilizzo di farmaci (ad esempio FANS)
    - Correlazione con il ciclo mestruale
    - Abitudine tabagica
    - Attività lavorativa
    - Hobbies
    - Stress (eustress o distress)
5. **Impatto sulla qualità della vita**
    - Qualità della vita in relazione all'orticaria e impatto emotivo
6. **Precedenti test diagnostici o terapie**
    - Precedenti terapie e risposta alle terapie
    - Precedenti procedure diagnostiche

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, questi si scelgono in funzione del singolo caso e del sospetto diagnostico. Per escludere altre diagnosi differenziali viene raccomandata l'esecuzione di alcuni test di routine nei soggetti in cui si sospetta un'orticaria cronica spontanea, come formula leucocitaria, emocromo, VES e PCR[5]. Nell'orticaria la formula leucocitaria è normale, ma qualora si evidenzi un aumento dei livelli di eosinofili, la diatesi atopica del soggetto va sospettata ed eventualmente approfondita (anamnesi familiare, comorbidità respiratorie, allergie IgE mediate). Anche VES e PCR risultano essere spesso normali nell'orticaria e un loro aumento potrebbe essere correlato a un'orticaria vasculite oppure a una condizione autoinfiammatoria. Inoltre risulta essere importante l'esclusione di una forma di orticaria indotta da farmaci. Qualora vi siano informazioni che fanno propendere per un'orticaria indicatrice di malattia sistemica, sono raccomandati una biopsia cutanea per esame istologico e immunofluorescenza diretta.

Ulteriori test diagnostici al fine di individuare una causa sottostante e di escludere altre diagnosi sono raccomandati soltanto in pazienti con malattia inveterata e/o severa e l'approccio si dovrebbe basare sui tratti salienti della storia anamnestica del paziente.

Qualora vi siano informazioni clinico anamnestiche che facciano propendere per un'orticaria allergica o fisica si andranno ad eseguire rispettivamente un prick test per valutare la presenza di allergie IgE-mediate o un test di provocazione. Tra i test di approfondimento ci sono la possibilità di andare a ricercare un deficit qualitativo o funzionale del C1 inibitore (qualora il paziente presenti una ricorrenza di angioedema), la ricerca di infezioni virali (HCV, Parvovirus B 19), batteriche (Helicobacter pylori, streptococchi, stafilococchi, Yersinia, Mycoplasma pneumoniae) parassitarie, e fungine. Ulteriori test sono la ricerca di autoanticorpi funzionali, test del siero autologo e biopsia cutanea. Non è suggerito nella diagnosi delle cause alla base dell'orticaria lo screening di routine per tumori maligni. È tuttavia indicato escludere i tumori maligni se l'anamnesi del paziente lo suggerisce (ad esempio improvvisa perdita di peso).

Sempre più frequentemente viene diagnosticata alla base di casi di CSU una condizione di autoimmunità e si ritiene che questa si verifichi in circa il 45% di tutte le CSU. Attualmente, gli unici test disponibili per lo screening di autoanticorpi IgE contro FceR1 (il recettore IgE ad alta affinità) sono il test di iniezioni di siero autologo (ASST) e il test di attivazione basofila (BAT). L'ASST è un test di screening non specifico che valuta l'autoreattività all'iniezione di siero autologo[54];un ASST positivo indica un sottogruppo di pazienti con un aumentato rischio di sviluppare orticaria determinata da cause endogene-autoimmuni. Pazienti con test positivo potrebbero aver bisogno di dosi più elevate di antistaminici o immunomodulatori per raggiungere il controllo della malattia. Pertanto, questo test è uno strumento utile nei pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale. Tuttavia, il significato di un test negativo rimane poco chiaro e alcuni studi hanno dimostrato una bassa sensibilità dell'ASST con un alto tasso di falsi positivi; pertanto, l'ASST non è un test di prima linea. e non è un test specifico per anticorpi funzionali, per tale motivo il test con siero autologo è stato recentemente messo in dubbio[55]-[56].

Il BAT è un test che consiste nel mettere a contatto il siero del paziente con basofili di un soggetto sano; la quantità di istamina liberata rappresenta la fissazione degli autoanticorpi sui recettori delle IgE. Questo test può aiutare a co-valutare l'attività della malattia nei pazienti con orticaria, nonché a diagnosticare l'orticaria autoimmune. Inoltre, il BAT può essere utilizzato come marker per la risposta alla ciclosporina A o omalizumab. Non è un test di uso comune perché disponibile solo in laboratori specializzati.

Fino al 50% dei pazienti con CSU determinata da autoimmunità hanno in circolo autoanticorpi anti-IgE o autoanticorpi contro il recettore ad alta affinità per le IgE.[57]. Uno studio condotto da Altrichter S. e il suo gruppo ha dimostrato che circa il 50% dei pazienti con CSU esprime IgE contro la tireoperossidasi, che potrebbero essere capaci di determinare un'attivazione autoimmune dei mastociti[46].

Nella CSU la cascata della coagulazione viene attivata in maniera parallela all'entità della malattia e livelli elevati di D-dimero plasmatico sono associati ad una scarsa risposta sia agli antistaminici che alla ciclosporina, mentre diminuiscono in base alla risposta clinica della malattia a omalizumab[58]. I D-dimeri elevati nella CSU derivano dal fatto che gli eosinofili esprimono il fattore tissutale e attivano la via estrinseca della coagulazione con conseguente conversione della protrombina in trombina da parte del fattore X attivato. La trombina agisce sul fibrinogeno per convertirlo in fibrina e D-dimero plasmatico. I livelli di D-dimero rappresentano un indicatore della fase attiva di malattia in quanto la via estrinseca della coagulazione è attivata in corso di orticaria cronica, inoltre rappresentano un indicatore della sua entità in quanto si è osservato che esiste una correlazione positiva tra i livelli plasmatici di D-dimero e la gravità della malattia[59].

La diagnosi di CINDU dovrebbe basarsi sull'esclusione di diagnosi differenziali, sull'identificazione di fattori scatenanti, conferma mediante test di provocazione e definizione della soglia di evocabilità. Anche la presentazione clinica può aiutare a distinguere i sottotipi di CINDU[60].

La forma più comune di orticaria fisica è il dermografismo sintomatico (2-5% nella popolazione generale) che si caratterizza per la comparsa di pomfi e prurito in seguito a sfregamento e grattamento della cute[61]. I test di provocazione e di soglia vengono solitamente eseguiti sulla porzione superiore del dorso o sulla superficie volare dell'avambraccio, il sito del test cutaneo deve essere privo di segni di infezione o infiammazione; viene utilizzato uno strumento smusso e liscio per sfregare la cute. La risposta è considerata positiva se entro 10 minuti dalla provocazione compaiono prurito e pomfi. Il dermografometro graduato a molla è uno strumento utile perché permette di applicare varie pressioni (20-60 g/mm2) fungendo anche da test per la soglia di scatenamento alla provocazione. Sempre per definire quest'ultima, un metodo alternativo è il FricTest, che consiste in uno strumento a punte multiple che vengono sfregate contemporaneamente sulla cute[62].

L’orticaria ritardata da pressione si manifesta in seguito ad una pressione prolungata (cinture di sicurezza, vestiti, borse, ecc.) e può presentarsi in associazione alla CSU. In passato si utilizzavano barre metalliche di differente peso appoggiate alla cute come metodo diagnostico, si è poi passiti al cosiddetto "test del sacchetto di sabbia", eseguito utilizzando differenti pesi fissati a una cinghia applicata sulla spalla, sulla coscia o sull'avambraccio per 15 minuti e osservando il sito nelle successive 24 ore, il test di provocazione è considerato positivo quando si nota un gonfiore palpabile circa 6 ore dopo l'applicazione dello stimolo. Questa tecnica non è standardizzata e non è riproducibile come altri metodi. Oggi il metodo più semplice e conveniente è l’uso del dermografometro che può essere regolato per applicare differenti entità di pressione (100 g/mm^2) e richiede solo 70 secondi di tempo[63].

L’orticaria da contatto freddo può essere scatenata dall’esposizione a basse temperature e successivo riscaldamento della cute[64]. Questo può essere confermato semplicemente valutando se applicando per 5 minuti un cubetto di ghiaccio in scioglimento sulla cute dell’avambraccio del paziente, si scatena una reazione orticarioide. Esistono inoltre dei kit per il test di stimolo da contatto con il freddo (ad esempio il TempTest) che permettono di definire la soglia di temperatura critica.

L’orticaria solare è scatenata dall’esposizione alla luce UV e può essere confermata con test di provocazione usando un simulatore di luce solare, applicando UVA (fino a 6 J/cm^2) e UVB (fino a 0-006 J/cm^2) a delle porzioni di cute a livello delle natiche. Solitamente la risposta orticarioide si manifesta nel giro di 10 minuti[65].

L’angioedema vibratorio, anche se raro, può essere diagnosticato mediate l’utilizzo di un miscelatore vortex a 1000 rpm applicato per 10 minuti sulla superficie volare dell’avambraccio[8].

L’orticaria colinergica può essere scatenata da un aumento della temperatura corporea interna tramite l’esercizio fisico oppure un riscaldamento passivo, come ad esempio durante un bagno in acqua calda. Per porre diagnosi si dovrebbe far eseguire un esercizio fisico moderato

adeguato all'età e alle condizioni generali del paziente. Il test è positivo se si osserva la tipica eruzione cutanea nell'arco di 10 minuti e in tal caso bisognerebbe far seguire un'immersione in acqua a 42°C per 15 minuti per incrementare la temperatura corporea di oltre 1°C. Se risultasse positivo il test ergometrico ma non il test dell'acqua calda, questo indicherebbe una diagnosi di orticaria indotta da esercizio fisico. Recentemente è stato introdotto un nuovo test ergometrico, caratterizzato da un controllo standardizzato delle pulsazioni, il paziente è seduto su una bicicletta e viene istruito a pedalare in maniera controllata cioè accelera o rallenta la loro velocità di pedalata per ottenere un aumento della frequenza del polso di 3 battiti al minuto fino a un aumento massimo finale di 90 battiti al minuto al di sopra del livello iniziale per 30 minuti. Quest'ultimo è un test utile sia come test di provocazione sia per la valutazione della soglia di evocabilità e della severità della malattia[66].

L'orticaria da contatto può manifestarsi in vario modo, da prurito o bruciore localizzato nel punto di contatto con l'agente scatenante fino all'anafilassi, precedentemente chiamata la sindrome dell'orticaria da contatto. Può essere classificata come immunologica, mediata dalle IgE e dall'istamina a rapida insorgenza, o non immunologica, non mediata da IgE o da istamina e a lenta insorgenza. Queste due forme potrebbero associarsi a cause differenti e per confermare di quale tipo di orticaria si tratti vengono eseguiti patch test e i prick test, che si positivizzeranno rispettivamente nelle forme non immunomediate e nelle immunomediate[67]. E' indicata l'esecuzione del prick-by-prick in cui si utilizzano i potenziali trigger (ad esempio frutta, guanti in lattice ecc.) applicati direttamente sulla cute.

Per quanto riguarda i test di laboratorio non ce ne sono di raccomandati specificamente per la CINDU, tranne ematocrito, VES e PCR nell'orticaria da freddo per valutare la possibilità di una sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo e le crioglobuline per una forma secondaria di orticaria da contatto freddo.

1.6 Valutazione dell'attività di malattia

L'orticaria genera un profondo impatto sulla qualità di vita del paziente con ripercussioni negative su aspetti soggettivi ed oggettivi. Il carattere imprevedibile della patologia per quanto riguarda la sintomatologia e la sua intensità può creare delle importanti interferenze nella vita quotidiana che ne viene così compromessa, alterazione nella qualità e quantità del sonno, disturbi psicologici auto-riferiti (ansia, depressione e difficoltà di sonno), lavoro riduzione della produttività e dell'attività.

Per ottimizzare la gestione della CU sono divenuti essenziali i PROM (Patient-reported outcome measures) che sono anche di fondamentale importanza per valutare gli effetti dei protocolli di trattamento negli studi clinici. I PROM valutano l'attività, l'impatto o il controllo della malattia.

L'attività della malattia (la gravità dei sintomi), l'impatto della malattia (la compromissione della qualità della vita [QoL]) e il controllo che i pazienti hanno sulla loro malattia sono concetti interconnessi. Un'alta attività di malattia spesso comporta bassi livelli di qualità della vita e bassi livelli di controllo della malattia. Tuttavia, l'attività della malattia è moderatamente correlata alla compromissione della qualità della vita nei pazienti con CSU. Ciò determina che alcuni pazienti mostrano una QoL marcatamente alterata sebbene il loro carico di sintomi sia piuttosto basso, altri pazienti invece mostrano un'elevata attività della malattia, ma solo QoL moderatamente elevato. Le ragioni di ciò sono in gran parte sconosciute, ma possono includere la presenza o l'assenza di strategie efficaci per fronteggiare la malattia o di comorbidità, come la depressione e l'ansia, che sono comuni nei pazienti con CU[68]. Ciò che è chiaro, tuttavia, è che gli obiettivi di un trattamento efficace, ovvero l'assenza di segni e sintomi, la normalizzazione della QoL e il controllo completo, sono meglio raggiunti se valutati con strumenti adeguati. Negli ultimi anni sono stati sviluppati PROM specifici per la CU (fig 4).

Table 2. PROMs in CSU and areas of use

	UAS	CU-Q2oL	UCT	AAS	AE-QoL	AECT
Applicable in patients with:						
Wheals and no angioedema	+	+	+	–	–	–
Wheals and angioedema	+	+	+	+	+	+
No wheals and angioedema	–	–	+	+	+	+
Number of items	2	23	4	5	17	4
Retrospective assessment (recall period)	–	+ 2 weeks	+ 4 weeks	–	+ 4 weeks	+ 4 weeks 3 months
Prospective assessment (frequency)	+ 1× or 2×/day	–	–	+ 1×/day	–	–
MCID	11	3–15[3]	3	8	6	not yet established
Cost-free for:						
Patient management	+	+	+	+	+	+
Academic research	+	+	+	+	+	+
Industry studies	+	–	–	–	–	–
Language/country versions available[1,2]	+	Italian, German, Greek, Hebrew, Korean, Persian, Polish, Portuguese, Spanish, Thai, Turkish	>20 language versions available[2]	>70 language versions available[2]	>25 language versions available[2]	German, American English

AAS, Angioedema Activity Score; AECT, Angioedema Control Test; AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire; CSU, chronic spontaneous urticaria; CU-Q2oL, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire; MCID, minimal clinically important difference; PROMs, patient-reported outcome measures; UAS, Urticaria Activity Score; UCT, Urticaria Control Test. [1] The UAS is available in several languages. The original source is the EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urticaria guideline. Due to its easy structure, the UAS is usually translated but not formally linguistically validated. [2] For more details with regard to available language versions of the AAS, AE-QoL, UCT, and AECT go to www.moxie-gmbh.de. Additional language/country versions may be or are in preparation; for more information, please contact Moxie at info@moxie-gmbh.de). [3] The MCID of the CU-Q2oL has been assessed in two independent studies performed in different patient collectives in Europe and Asia. While one study found an MCID of 3 points [46], the MCID identified in the other study was higher with 15 points [134].

Fig 4 PROMs in CSU[69]

Le PROM migliori per misurare, nel paziente con pomfi (con o senza angioedema), l'attività, l'impatto e il controllo della malattia sono rispettivamente Urticaria Activity Score (UAS), the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnair (CUQ2oL) Urticaria Control Test (UCT).

Per misurare l'attività della malattia e monitorare la risposta al trattamento le linee guida internazionali raccomandano l'uso nella pratica clinica del UAS (Urticaria Activity Score), un punteggio convalidato che si basa su due parametri: la severità del prurito (ISS) e il numero di pomfi[70](fig5).

Score	Hives (wheals)	Score	Itch Severity Score (ISS)
0	None	0	None
1	Mild (<20 hives/24 h)	1	Mild (present, but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20–50 hives/24 h	2	Moderate (troublesome, but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (50 hives/ 24 h or large confluent areas of hives)	3	Intense (severe itch, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

.

Fig.5 UAS, Urticaria Activity Score[71]

Si raccomanda di documentare l'attività della malattia utilizzando il UAS per un periodo di 7 giorni, in modo da ottenere lo score dell'intera settimana (UAS7) che può andare da 0 a 42. L'utilizzo di quest'ultimo da parte del paziente per valutare i pomfi ed il prurito permette di ottenere informazioni semiquantitative sull'andamento dell'attività della malattia tra una visita e l'altra e permette di definire i cambiamenti dell'intensità della presentazione e i possibili trigger. I limiti del UAS7 è che può essere registrato solo a posteriori, non è valido per la valutazione dell'angioedema né per la CINDU e non è stato validato nei bambini, sebbene sia stata riportata una versione modificata. Mediante il DLQI (Dermatology Life Quality Index) si è visto inoltre che il UAS7 che si correla bene anche con la QoL (Quality of Life) del paziente.

Il CU-Q2oL è lo strumento raccomandato dalle linee guida per valutare la compromissione della QoL in pazienti con CSU ed è disponibile in molte lingue. Il questionario CU-Q2oL permette di definire aspetti fisici, emotivi e pratici della condizione mediante una valutazione di 2 settimane. Vengono rilevati 23 parametri riguardanti 6 ambiti: capacità funzionali, sonno, prurito/disagio, stato mentale, gonfiore/alimentazione, limitazioni/aspetto[72]. I pazienti assegnano un punteggio da 0 (mai) a 4 (molto spesso) ad ogni parametro in ciascun ambito e lo score totale del CU-Q2oL (0-100) viene calcolato dividendo la somma dei punti di tutti i

parametri per lo score totale possibile di tutti i parametri e moltiplicato il risultato per 100. Il CU-Q2oL ha dei limiti: non è stato specificamente progettato per valutare la compromissione della QoL dovuta all'angioedema, e quindi non è utile nei pazienti con CSU prevalentemente affetti da angioedema, inoltre, non esiste una versione per l'uso nei bambini e non è adatta per le CINDU.

Lo strumento convalidato per definire la capacità di controllo della malattia (nell'arco delle precedenti 4 settimane) è l'UCT (Urticaria Control Test), un questionario che si basa sulla valutazione del controllo dei segni e sintomi della malattia, miglioramento della QoL, efficacia del trattamento e controllo globale della malattia. A ciascun parametro può essere dato un punteggio da 0 a 4, con una somma che può essere al massimo di 16 e che indica il completo controllo della malattia, mentre uno score sotto 11 definisce uno scarso controllo mentre un punteggio maggiore di 12 punti indica una malattia ben controllata.[73] L'UCT è fortemente correlato all'UAS, ha alti livelli di validità e affidabilità e identifica accuratamente i pazienti con malattia insufficientemente controllata.

Nei pazienti con angioedema predominante (con o senza pomfi) dovrebbe essere utilizzati Angioedema Activity Score (AAS), Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) e Angioedema Control Test (AECT).

Per la definizione dell'attività dell'angioedema lo score, è l'AAS (Angioedema Activity Score), ma non deriva da una valutazione d'insieme di angioedema, pomfi e prurito; consta di domande riguardo l'insorgenza, la severità dell'angioedema, il suo aspetto e l'impatto sulle attività quotidiane. I pazienti documentano ogni giorno per 4 settimane (AAS28) la presenza o meno di angioedema nelle ultime 24 ore, e in caso di insorgenza dell'angioedema riportano la risposta a cinque domande riguardanti l'insorgenza, la severità dell'angioedema, il suo aspetto e l'impatto sulle attività quotidiane. L'AAS mostra alti livelli di validità e permette di classificare la malattia come lieve (~25 punti), moderata (~60 punti) o severa (~80)[74].

Nei pazienti con angioedema ricorrente il questionario AE-QoL permette di definire se c'è un miglioramento della QoL mediante la valutazione di sintomi specifici per un periodo di 4 settimane. Vengono esaminati 4 ambiti: capacità funzionale, stanchezza/umore, paura/vergogna e nutrizione. I pazienti assegnano un punteggio da 0 (mai) a 4 (molto spesso) a ciascun parametro e lo score totale AE-QoL (0-100) si calcola dividendo la somma dei punti di tutti i parametri e moltiplicando il risultato per 100[75].

L'AECT è un nuovo strumento che quantifica il controllo della malattia nei pazienti con CSU affetti da angioedema e in quelli con altre forme di angioedema ricorrente. Esistono due versioni, una con un periodo di richiamo di 4 settimane e una con un periodo di richiamo di 3 mesi. L'AECT consiste, come l'UCT, di sole quattro domande. È facile da amministrare, facile da completare e facile da assegnare.

Non ci sono invece strumenti di definizione dell'attività di malattia validati e specifici per la CINDU, ma si può ricorrere all'UCT per valutare il controllo della malattia. L'attività di malattia è valutata testando i pazienti alla ricerca delle loro soglie trigger. I pazienti con bassa attività della malattia hanno soglie di innesco elevate e viceversa. Le misurazioni della soglia trigger per la determinazione dell'attività della malattia possono essere integrate all'uso di punteggi relativi all'attività della malattia specifici per CINDU come il punteggio di attività dell'orticaria colinergica, che devono essere convalidati. I punteggi relativi all'attività della malattia per le CINDU tengono conto dell'esposizione giornaliera effettiva dei pazienti a fattori scatenanti rilevanti[73]. Sono disponibili questionari QoL specifici per alcuni tipi di CINDU, ad esempio il questionario sulla qualità di vita in pazienti con orticaria colinergica[8].

1.7 Comorbidità

La CSU si può associare alla presenza di numerose comorbilità quali ansia, depressione, patologia autoimmunitarie, disfunzioni tiroidee, dismetabolismi, condizioni di atopia, infezione da helicobacter pylori, che devono essere prese in considerazione durante il processo di diagnosi e nel trattamento dei pazienti in quanto alcune condizioni come ad esempio la depressione possono inficiare negativamente sul QoL. Allo stesso modo i sintomi della CSU come il prurito possono ripercuotersi negativamente sulla gravità dei sintomi della depressione.

Nel gruppo delle infezioni rientrano le infezioni del tratto gastrointestinale come l'infezione da Helicobacter pylori o le infezioni batteriche del rinofaringee che se diagnosticate dovrebbero essere trattate appropriatamente, tuttavia non è ancora chiara l'associazione tra CU e H. pylori[51] mentre quest'ultimo è associato con il cancro gastrico. I parassiti intestinali, una rara possibile causa di CSU nei paesi industrializzati, dovrebbero essere eliminati.

Oltre alle malattie infettive, i processi infiammatori cronici dovuti a diverse altre malattie sono stati identificati come potenzialmente scatenanti la CSU. Ciò vale in particolare per la gastrite, l'esofagite da reflusso o l'infiammazione del dotto biliare o della cistifellea. Tuttavia, analogamente alle infezioni, non è facile discernere se una di queste sia una causa rilevante di CSU ma queste patologie dovrebbero essere trattate perché associate allo sviluppo di tumori maligni. Infine, la CU si può associare a disturbi autoimmuni, ad es. la tiroidite di Hashimoto e il lupus eritematoso sistemico (LES).

Inpazienti con storia clinica suggestiva le linee guida raccomandano l'esecuzione di approfondimenti diagnostici come ad esempio test per infezioni *(H. Pylori, Streptococcus spp., Staphylococcus sp*., parassiti intestinali), test per l'ipersensibilità di I tipo (IgE totali, prick test), ricerca di autoanticorpi funzionali, ormoni tiroidei e autoanticorpi non organospecifici (ad esempio gli ANA), esecuzione di test cutanei fisici per escludere

un'orticaria inducibile, definizione di una condizione di autoreattività e avvio di una dieta priva di pseudoallergeni.

1.8 Biomarcatori

La CSU è una malattia eterogenea con una grande varietà di caratteristiche cliniche, fattori associati e grado di risposta ai farmaci. Pertanto, l'identificazione di biomarcatori potrebbe essere informativo e clinicamente importante consentendo di classificare i pazienti in base al loro fenotipo, identificando eventualmente i meccanismi immunologici sottostanti (che distinguono l'endotipo), stratificare i pazienti in base alla loro caratteristiche e prognosi e identificare i migliori rispondenti a qualsiasi terapia, in particolare a omalizumab.

Nonostante i numerosi studi che riportano differenze nei biomarcatori tra sottogruppi di pazienti con CSU, solo poche variabili sembrano abbastanza significative da essere utilizzate come possibili biomarcatori fenotipici/endotipici. I pazienti con ASST positivo, ad esempio, sono spesso caratterizzati da una riduzione della conta basofila e da livelli elevati di IgG anti-FcεRI, mentre prove più deboli associano pazienti ASST positivi a livelli ematici più elevati di IL-17 e volume piastrinico medio (MPV)[76]. Finora non è stato possibile definire fenotipi o endotipi precisi di CSU e sono necessari ulteriori studi per capire se esistono realmente e se l'eventuale classificazione in sottogruppi potrebbe migliorare la gestione dei pazienti.

Lo studio PURIST ha cercato di classificare i pazienti affetti da CSU identificando i pazienti con orticaria cronica autoimmune (aiCSU) in base alla positività al test di iniezioni di siero autologo (ASST), il test di attivazione basofila (BAT) e al riscontro di IgG anti-FcεRI e/o IgE. Per ora, questi criteri non sono stati applicati insieme per definire uno specifico sottogruppo di CSU[77]. Di conseguenza, le caratteristiche cliniche e potenziali biomarcatori di aiCSU rimangono sconosciute.

L’assenza di biomarcatori clinici e di laboratorio che consentano di definire la gravità e la prognosi della malattia fa sì che sia fondamentale analizzare e rilevare le possibili caratteristiche che possono prevedere la storia della malattia andando ad utilizzare da sole o in un punteggio multiparametrico.

Differenti studi hanno descritto diversi indicatori clinici di gravità e prognosi; pochi set di dati mostrano come l'età possa essere inversamente associata alla gravità della malattia; meno anziano è il paziente, meno grave è la malattia. Essere donne sembra essere un fattore predittivo di tempi di remissione più lunghi[78] e di compromissione della qualità della vita[79]; infatti l’orticaria tende a ricomparire dopo la pubertà, è aggravata dalla gravidanza e potrebbe essere riattivata dalla contraccezione ormonale[80]. Tuttavia, si ritiene che gli ormoni sessuali non siano un fattore patogeno, ma solo un fattore scatenante in un piccolo sottogruppo di pazienti. La durata dell'orticaria è stata definita come un altro fattore correlato alla gravità; infatti, dopo la prescrizione di una terapia efficace, si osserva un miglioramento maggiore nella malattia con una durata inferiore a un anno rispetto a una malattia con un periodo più lungo.La presenza di angioedema è stata analizzata da diversi gruppi ed è stata identificata come un fattore strettamente correlato a una prognosi meno favorevole[81].

Per quanto riguarda il legame tra un ASST positivo e la severità di malattia ci sono poche prove al riguardo. Al contrario, le esacerbazioni che si verificano con l'uso di aspirina o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono state ampiamente descritte come correlate a una malattia più grave e cronica[82].

Un importante indicatore clinico di gravità è la mancanza di risposta al trattamento; infatti, un ampio numero di studi dimostra come l'incapacità di rispondere agli antistaminici ad alte dosi, fino a quattro volte la dose abituale come indicato dalle linee guida, sia correlata a CSU grave[83] e questi pazienti richiedono l’uso di omalizumab o altri immunosoppressori come trattamento di seconda linea. Purtroppo non sono disponibili marker che consentono di prevedere una scarsa risposta al trattamento di prima linea.

Il dosaggio dei biomarcatori molecolari nel sangue rappresenta oggi un importante elemento per valutare la gravità della malattia e la previsione dell'evoluzione.

Ad oggi uno dei biomarcatori più importanti è la proteina C-reattiva (CRP) infatti diversi studi hanno evidenziato un aumento dei suoi valori nei pazienti con CSU rispetto ai controlli sani[84].

Kolkhir et al. hanno dimostrato retrospettivamente su un'ampia coorte di pazienti con CSU come alti valori siano associati all'attività dell'orticaria, alla compromissione della qualità di vita, al ASST e all'ipertensione arteriosa. Inoltre, alcune prove nella letteratura scientifica sottolineano la correlazione tra orticaria acuta ma anche orticaria di recente insorgenza e livelli di CRP, suggerendo l'uso di questo esame del sangue come marker di malattia di breve durata.

Un'altra molecola studiata per quanto riguarda l'iperattivazione delle vie proinfiammatorie nella CSU è l'interleuchina 6 (IL-6) la quale attraverso il suo recettore solubile (IL-6 sR) svolge un ruolo chiave nelle risposte immunitarie e infiammatorie. Kasperska-Zajac et al. ha dimostrato una significativa correlazione tra IL-6 e CRP; inoltre, questo gruppo ha riscontrato livelli più elevati di IL-6sR nei pazienti con CSU rispetto ai controlli sani. Questo risultato suggerisce una iperattivazione della via di trasduzione dell'IL-6 che promuove l'infiammazione cronica. Gli autori hanno dimostrato un significativo aumento di sgp130 (glicoproteina di membrana solubile) nei pazienti con CSU che sembra essere correlato alla gravità della CSU anche se il suo significato biologico non è ancora noto[85].

Altre citochine sono state proposte per svolgere un ruolo nello scenario della patogenesi della CSU. Essendo stati rilevati livelli aumentati di IL-17, IL-23 e TNF-α nei pazienti con CSU in cui sono fortemente correlati con il punteggio dell'attività della malattia, è stato anche suggerito il loro potenziale ruolo di biomarcatori per l'attività della malattia.

Infine, tra i mediatori infiammatori coinvolti nella patogenesi e nella struttura clinica della CSU, è stato proposto uno squilibrio tra le adipokine pro e anti-antinfiammatorie, infatti, nei

pazienti con CU è stato riportato un aumento dei livelli di lipocalina-2 (LCN2), parallelamente a una riduzione dell'adiponectina[47]. Ulteriori studi hanno evidenziato che i livelli di LCN2 erano inversamente correlati all'attività della malattia e i pazienti con livelli elevati di lipocalina-2 rispondevano meglio alla terapia con antistaminici.

VEGF rappresenta il più potente mediatore pro-angiogenico e la sua espressione è spesso aumentata nelle malattie infiammatorie croniche. La formazione di nuovi vasi e l'aumento del numero di eosinofili, neutrofili, basofili e macrofagi nella pelle di pazienti affetti da CSU suggeriscono un contributo diretto di queste cellule infiammatorie nella formazione dei vasi sanguigni[86]. Si può ipotizzare che i mastociti e gli eosinofili e i basofili infiltranti spesso presenti nelle lesioni cutanee dei pazienti con CSU possano contribuire al rilascio di VEGF con conseguente aumento della permeabilità vascolare. Tuttavia, i mastociti, gli eosinofili e i basofili non sono solo una fonte di VEGF, ma potrebbero essere bersagli di questo mediatore pro-angiogenico, portando alla perpetuazione e all'amplificazione dei processi infiammatori. L'attività funzionale del VEGF è strettamente regolata da mediatori endogeni angiogenici prodotti principalmente dalla degradazione dei componenti della matrice extracellulare (ECM) come endostatina (ES) e trombospondina1 (TSP-1). Poiché questi mediatori, sebbene aumentati nel siero dei pazienti con CSU, non sono correlati all'attività della malattia o ad altri parametri clinici, non possono essere considerati biomarcatori della malattia.

È stato osservato un aumento delle metalloproteasi (MMP) nella circolazione dei pazienti con CSU. Tra questi, la MMP-9 è aumentata nel sangue periferico dei pazienti con CSU, sia adulti che bambini, e ciò suggerisce che il suo contributo alla patogenesi della CSU è probabilmente dovuta al suo effetto diretto sul rimodellamento dei tessuti. Inoltre, MMP-9, prodotta da diverse cellule infiammatorie, tra cui macrofagi, neutrofili, cellule T e mastociti, favorisce la migrazione e l'attivazione delle cellule immunitarie tagliando le chemochine pro-infiammatorie e le citochine e quindi contribuendo ai processi infiammatori[87].

Tuttavia, alcuni ma non tutti gli studi hanno mostrato un'associazione tra i livelli plasmatici di MMP-9 e l'attività di malattia[88].

Autoantigeni IgE, solubili o legati alla membrana, sono stati trovati in pazienti con CSU, in particolare, le IgE anti-IL-24 sono state riscontrate in tutti i pazienti con CSU e sembrano associate a una malattia più grave, come dimostrato dal punteggio UAS e dalla diminuzione del conteggio dei basofili. Mentre ci sono diverse evidenze del ruolo delle IgE anti-TPO nella CSU, il ruolo del livello totale di IgE non è ancora ben definito, anche se dati interessanti supportano la loro utilità come biomarcatore della risposta alla terapia anti-IgE con omalizumab.

La vitamina D oltre a partecipare all'omeostasi minerale e del metabolismo osseo, ha potenziali implicazioni cliniche nel determinare la suscettibilità alle malattie autoimmuni a causa della sua attività immunomodulante[89]. Variazione dei livelli di vitamina D nel sangue sono stati suggeriti come fattore predisponente alla base di molte malattie autoimmuni e allergiche come la dermatite atopica e l'asma, per questi motivi, questa molecola è stata considerata come un potenziale biomarcatore della gravità della malattia nella CSU da Wool et all[90].

L'eosinopenia nei pazienti con CSU è associata all'autoimmunità di tipo IIb, all'elevata attività della malattia e alla scarsa risposta al trattamento. Gli eosinofili dovrebbero essere esplorati come biomarcatori e studiati per il loro contributo alla patogenesi della CSU[91].

I D-Dimeri e il frammento F (1 + 2) sono marcatori plasmatici della generazione di trombina e della fibrinolisi, ampiamente rilevati nei pazienti con CSU, infatti i pazienti con elevati livelli di D-dimero e / o F1 + 2 nel plasma hanno mostrato una malattia più grave nella maggior parte dei casi[92].

Altro potenziale marker dell'attività della malattia è il Volume piastrinico medio (MPV), dato che evidenzia il ruolo indiretto delle piastrine nell'infiammazione sistemica[93].

Altro parametro che potrebbe essere utile è rappresentato dal numero di basofili e dalla loro attività; ciò potrebbe essere correlato alle caratteristiche cliniche della malattia. Uno studio ha dimostrato che esiste una correlazione lineare negativa tra i numeri di basofili e UAS nei pazienti con CU non trattata, probabilmente spiegata dal reclutamento di tali cellule nei siti di lesione della pelle. In effetti, l'uso di steroidi sistemici che di solito riduce i segni sulla pelle è correlato ad un aumento del numero di basofili nel sangue, probabilmente a causa di un'inibizione del reclutamento di basofili. Inoltre, l'analisi dei recettori della superficie del basofilo ha dimostrato un legame tra la percentuale di basofili che esprimono CD203c e la gravità della malattia. L'espressione di CD203c da parte del basofilo si è rivelata più elevata nei casi di CSU grave rispetto a quelli non gravi, suggerendo che la quantificazione dell'attivazione di basofili misurando CD203c può essere utilizzata come potenziale predittore di CSU grave[94].

Recentemente sono state identificate come nuovi biomarcatori il complesso delle proteine da shock termico (Hsp) utili nel prevedere la risposta ai trattamenti o per monitorare l'attività della CSU e l'efficacia del trattamento. Tra le Hsp, sono stati rilevati aumentati livelli circolanti di Hsp70 e anticorpi anti-Hsp70 nei pazienti con CSU. L'Hsp70 sembra esercitare un ruolo protettivo antinfiammatorio, promuovendo le risposte delle cellule T immunoregolatorie, ma parallelamente sembra anche esercitare un effetto pro-infiammatorio, attivando la via NF-κB e il sistema di segnalazione IL-6. Poiché l'Hsp può agire da autoantigene, è stato ipotizzato che l'Hsp70 inneschi sia le risposte cellulo-mediate sia quelle umorali nella CSU. Inoltre, i pazienti con CSU moderata-grave mostrano una maggiore concentrazione plasmatica di Hsp70 e livelli più elevati di anticorpi anti-Hsp70, sebbene non sia stata identificata una differenza significativa tra l'attività della malattia da moderata a grave e lieve[95]. Quindi, il potenziale ruolo patogeno di Hsp70 e degli anticorpi anti Hsp70 e la loro utilità come biomarcatori rimangono da chiarire con ulteriori indagini.

Anche lo stress ossidativo (risultato di uno squilibrio tra la produzione di ROS e l'efficacia dei meccanismi di difesa antiossidanti) si ritiene che possa contribuire alla patogenesi della CSU modulando la funzione enzimatica e inducendo il rilascio pro-infiammatorio di citochine. Sono stati chiamati in causa anche i meccanismi epigenetici: cinque miRNA (2355-3p, 4264, 2355-5p, 29c-5p e 361–3p) sono risultati significativamente aumentati in pazienti con CSU. Questi cinque miRNA bersagliano geni associati a diverse funzioni cellulari come la motilità cellulare, la regolazione della migrazione dei leucociti e la risposta infiammatoria, pertanto sono stati suggeriti come biomarcatori per l'orticaria cronica autoimmune[96].

Sebbene molti parametri clinici o di laboratorio siano stati dichiarati correlati con l'attività della CSU, la CRP, IL-6, MPV, D-dimero e F1þ2, siano i candidati più promettenti e meritano un'ulteriore esplorazione per il loro valore di biomarcatori. Tuttavia, si dovrebbe tener conto del fatto che alcuni biomarcatori, soprattutto quelli relativi all'infiammazione e alla coagulazione, possono essere elevati in molte altre condizioni che sono spesso comorbilità o addirittura una causa sottostante della CSU (ad es. infezioni croniche, disturbi autoimmuni, malattie vascolari, tra gli altri). Per tale motivo il loro ruolo e l'interpretazione nella CSU dovrebbe essere valutato con cautela.

1.9 Terapia

L’obbiettivo terapeutico è quello di curare la malattia fino alla sua scomparsa. La strategia primariamente usata nel trattamento dell’orticaria così come per le condizioni allergiche è l’allontanamento e l’eliminazione dei fattori scatenanti (nei casi in cui essi siano conosciuti), oppure l’identificazione e l’eliminazione delle cause sottostanti. Tuttavia, l’identificazione dell’agente eziologico o del fattore trigger risulta di difficile attuazione nella maggior parte dei casi e ancor più nell’orticaria cronica. L'unica prova definitiva della natura causale di un sospetto agente o fattore scatenante è la remissione dei sintomi dopo l'eliminazione e il ripetersi dei sintomi a seguito di una riesposizione con un test di provocazione in doppio cieco[5].

Quando si sospetta che siano implicati farmaci si dovrebbe omettere del tutto o sostituire con un'altra classe di agenti. I farmaci che causano reazioni di ipersensibilità non allergiche (i prototipi sono FANS) non possono solo suscitare, ma possono anche aggravare una CSU preesistente, in modo che l'eliminazione in quest'ultimo caso migliorerà solo i sintomi in alcuni pazienti.

Per il trattamento delle CINDU è importante evitare gli stimoli fisici, ma è un obiettivo molto difficile da raggiungere.

L'allergia alimentare mediata da IgE è molto raramente la causa di CSU. Se diagnosticata, gli allergeni alimentari specifici devono essere omessi per quanto possibile, il che porta a una remissione entro meno di 24 ore. In alcuni pazienti con CSU sono state osservate reazioni pseudoallergiche (reazioni di ipersensibilità non IgE-mediate) agli alimenti o agli additivi alimentari e in questi pazienti una dieta priva di pseudoallergeni o una dieta a basso contenuto di istamina può migliorare i sintomi, anche se queste diete sono controverse e l’efficacia non è ancora stata dimostrata. Tuttavia, quando utilizzate, devono essere generalmente mantenute per un minimo di 2-3 settimane prima che vengano osservati effetti benefici.

Indurre la tolleranza può essere utile in alcuni sottotipi di orticaria, come per l'orticaria da freddo, l'orticaria colinergica e l'orticaria solare, in quest'ultima la terapia con UV-A si è dimostrata efficace entro 3 giorni. Tuttavia, l'induzione della tolleranza dura solo pochi giorni, e quindi richiesta un'esposizione giornaliera allo stimolo a livello di soglia.

La riduzione diretta degli autoanticorpi funzionali mediante la plasmaferesi ha dimostrato di essere di beneficio temporaneo in alcuni pazienti. Per l'esperienza limitata e costi elevati, questa terapia è suggerita per i pazienti con CSU autoanticorpo-positivi che non rispondono a tutte le altre forme di trattamento[97].

Secondo le linee guida EAACI/WAO (fig.6) il trattamento farmacologico di prima linea consiste in dosi approvate dall'FDA di antistaminici di seconda generazione sia per il loro profilo di sicurezza che per la provata efficacia nel controllare i sintomi dell'orticaria. L'uso continuo di H1-antistaminici in CU è supportato non solo dai risultati del trial clinico, ma anche dal meccanismo di azione di questi farmaci, infatti sono agonisti inversi con affinità preferenziale per lo stato inattivo dell'istamina H1-recettore e stabilizzando questa conformazione, spostano l'equilibrio verso lo stato inattivo. Molti sintomi dell'orticaria sono mediati principalmente dall'azione dell'istamina sui recettori H1 situati sulle cellule endoteliali e sui nervi sensoriali. Tuttavia, possono essere coinvolti anche altri mediatori di mastociti (PAF, leucotrieni, citochine) e un infiltrato cellulare tra cui basofili, linfociti ed eosinofili che possono rispondere completamente ad un breve trattamento con corticosteroidi ma possono essere relativamente refrattari agli antistaminici. Tali considerazioni generali sulla farmacoterapia si riferiscono sia all'orticaria cronica che acuta. Per quanto riguarda invece la differenza tra orticaria cronica spontanea e CINDU va tenuto conto che in alcune forme di orticaria fisica il paziente può giovare di un trattamento su richiesta (prima dell'esposizione allo stimolo noto) invece che continuativo.

Gli antistaminici di prima generazione hanno effetti anticolinergici e azione sedativa sul sistema nervoso centrale (SNC) e sono state descritte interazioni con alcol e farmaci come

analgesici, ipnotici, sedativi e antidepressivi. Possono anche interferire con il sonno con movimento rapido degli occhi (fase REM) e impattano sull'apprendimento e sulle prestazioni. Gli effetti collaterali degli antistaminici H1 di prima generazione sono più pronunciati per la prometazina, difenidramina, ketotifene e clorfenamina[98]. Per questi motivi si consiglia di non utilizzare più antistaminici di prima generazione. Quindi il trattamento di prima linea consiste in dosi approvate dall'FDA di antistaminici di seconda generazione, ad esempio cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, desloratadina, e loratadina. Se il trattamento di prima linea non fosse efficace andrebbero prese in considerazione altre strategie: terapia di seconda linea, aggiungere un antagonista del recettore dei leucotrieni, un antistaminico anti H2

La terapia di seconda linea consiste nell'aumentare la dose degli anti-H1 di seconda generazione fino a quattro volte la dose raccomandata[99]. La somministrazione di antistaminici fino a quadruplicare i dosaggi raccomandati dai produttori controllano i sintomi in gran parte dei pazienti con orticaria ma sono necessari trattamenti alternativi per i restanti pazienti che non rispondono. Prima di passare a una terapia alternativa, si consiglia di attendere 1-4 settimane per consentire la piena efficacia. Poiché la gravità dell'orticaria può variare e la remissione spontanea può verificarsi in qualsiasi momento, si consiglia inoltre di rivalutare la necessità di un trattamento farmacologico continuato o alternativo ogni 3-6 mesi.

Da alcuni studi è emerso che l'associazione di antileucotrieni (in particolar modo il montelukast) agli antistaminici potrebbe essere più efficace della monoterapia con soli antistaminici[100] e altri studi hanno poi mostrato che gli antileucotrieni somministrati in combinazione con gli anti-H1 soprattutto nei pazienti con positività del test al siero autologo potrebbero ridurre significativamente la severità dei sintomi[101].

La terapia di terza linea consiste nell'introduzione di antistaminici anti-H1 di prima generazione o se tollerata una combinazione di più farmaci (doxepina o idrossizina). Se questa non viene tollerata a causa dell'eccessiva sedazione o se non è efficace, allora la CU viene considerata refrattaria, e richiede il passaggio al quarto ed ultimo step raccomandato che

include antinfiammatori (idrossiclorochina, dapsone, sulfasalazina, colchicina) immunosoppressori (ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, metotrexate), o farmaci biologici, in particolar modo l'omalizumab.

Nella terapia dell'orticaria gli steroidi topici non sono utili (con la possibile eccezione dell'orticaria da pressione sulle piante dei piedi come terapia alternativa ma con bassa evidenza). Per i corticosteroidi sistemici sono necessarie dosi tra 20 e 50 mg/die per il prednisone con conseguenti effetti collaterali associati all'uso a lungo termine. È fortemente raccomandato il non impiego a lungo termine di corticosteroidi al di fuori delle cliniche specializzate. Per l'orticaria acuta e le esacerbazioni acute della CSU, un breve ciclo di corticosteroidi orali (fino a un massimo di 10 giorni), può tuttavia essere utile per ridurre la durata/ attività della malattia[102]-[103]. Omalizumab ha dimostrato di essere molto efficace e sicuro nel trattamento della CSU e della CINDU a dosi da 150 a 300 mg al mese[104]. La dose raccomandata in CSU è di 300 mg ogni 4 settimane[105].

La ciclosporina A ha un effetto moderato diretto sul rilascio dei mediatori dei mastociti e l'efficacia della ciclosporina A in combinazione con un antistaminico H1 di seconda generazione è stata dimostrata in studi controllati con placebo e in studi controllati aperti, ma questo farmaco non può essere raccomandato come trattamento standard a causa di una maggiore incidenza di effetti avversi[106]. La ciclosporina A è offlabel per l'orticaria ed è raccomandata solo per i pazienti con malattia grave refrattaria a qualsiasi dose di antistaminico e omalizumab in associazione.

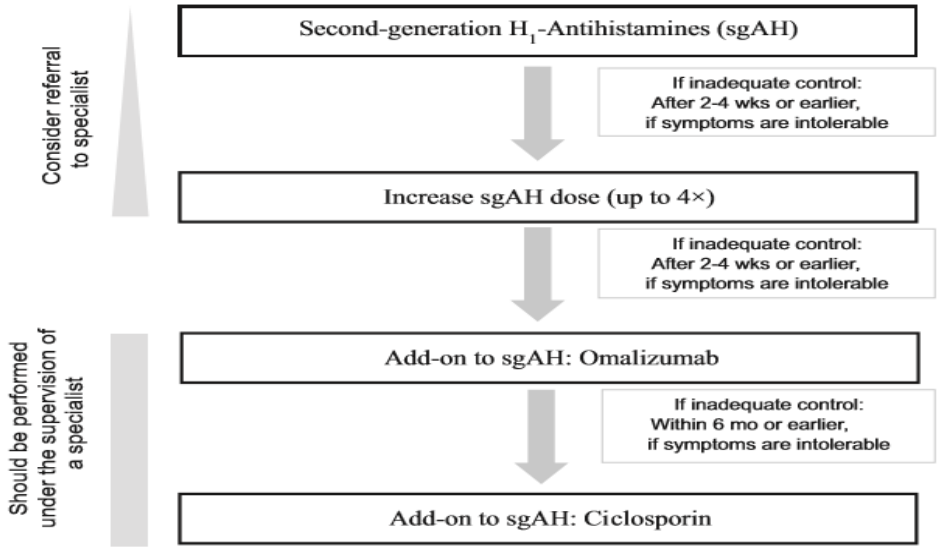


Fig.6 Algoritmo diagnostico per il trattamento dell'orticaria raccomandato dalle linee guida dell' EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018[5]

Gli H_2-antagonisti e il dapsone, raccomandati nelle precedenti versioni delle linee guida, ora hanno poche prove di efficacia per mantenerli raccomandabili nell'algoritmo ma possono comunque avere rilevanza in quanto sono molto convenienti in alcuni sistemi sanitari più limitati. Sulfasalazina, metotrexate, interferone, plasmaferesi, fototerapia, immunoglobuline per via endovenosa e altre opzioni di trattamento hanno poche prove di efficacia, ma nonostante la mancanza di risultati da studi clinici, tutti questi farmaci possono essere utili per singoli pazienti in un contesto clinico appropriato.

Nuovi faramaci sono allo studio per valutarne l'efficacia nella CSU (fig6).

Drug Name	Target	Status
Ligelizumab	IgE	Phase 3 (NCT04210843) not yet recruiting
Quilizumab	IgE	Phase 2 (NCT01987947) completed
Ub-221	IgE	Phase 1 (NCT03632291) recruiting
Canakinumab	IL1β	Phase 2 (NCT01635127) unknown
Rilonacept	IL1β	Phase 2 (NCT02171416) completed
AZD1981	CRTh2 antagonist	Phase 2 (NCT02031679) completed
Dupilumab	IL-4 receptor α	Phase 2 (NCT03749135) recruiting

Mepolizumab	IL5	Early phase 1 (NCT03494881) recruiting
Reslizumab	IL5	None
Benralizumab	IL-5 receptor α	Phase 4 (NCT03183024) completed
GSK2646264	Syk	Phase 1 (NCT02424799) completed
AK002	Siglec-8	Phase 2 (NCT03436797) completed
GDC-0853 (fenebrutinib)	BTK	Phase 2 (NCT03137069) terminated
JNJ 39758979	H4-receptor	None
Nemolizumab (CIM331)	IL-31 receptor	None

Fig 6 Future drugs and targets for the treatment of CSU[107]

1.9.1 Omalizumab

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro la regione costante dell'immunoglobulina E (IgE). Questa molecola è stata inizialmente approvata, quasi 2 decenni fa, per il trattamento dell'asma allergico moderato-severo in pazienti con test in vivo o in vitro positivi per aeroallergeni perenni e con sintomatologia non controllata dall'uso di steroidi inalanti e beta-2-agonisti. Dalla sua uscita, è stato utilizzato in diverse altre malattie allergiche, ma la sua efficacia è stata sorprendente nell'orticaria spontanea.

Meccanismo d'azione Omalizumab

I meccanismi d'azione che sono coinvolti nell'efficacia di omalizumab nella CSU non sono ancora del tutto noti. Omalizumab riesce a neutralizzare le IgE inibendo il pathway allergico da loro mediato, rende i mastociti ed i basofili non responsivi all'attivazione attraverso il legate tra IgE/FcεRI[108]. Più precisamente, Omalizumab si lega al locus C-epsilon-3 della porzione costante (Fc) delle IgE libere; riconosce quindi un epitopo che è mascherato quando IgE è legata al suo recettore di alta affinità, Fc epsilon receptor I (FceRI)[109].

Omalizumab induce molteplici effetti terapeutici. Inizialmente comporta la deplezione di IgE libere nel sangue e nell'interstizio ed inibisce il legame delle IgE al FcεRI sui basofili, mastociti e cellule dendritiche. Omalizumab non riesce però a legare le IgE che sono già connesse con FcεRI e quindi non ha un effetto diretto sui livelli di FcεRI. Tuttavia, la deplezione di IgE libere comporta una downregulation di FcεRI sulle cellule che esibiscono il recettore, rendendo tali cellule insensibili alle stimolazioni indotte da allergeni. E' stato anche ipotizzato che l'accumulo di immunocomplessi omalizumab-IgE possa aiutare nel sequestro di allergeni[110].

Nel complesso, l'intervento di omalizumab causa un aumento della soglia per l'attivazione dei mastociti che subiscono la degranulazione, diminuendone la sensibilità e aumentando la loro stabilità e riduce quindi la manifestazione di sintomi associati all'orticaria. Quando questo anticorpo viene utilizzato per il trattamento, diminuisce anche il rilascio nel sistema vascolare di citochine e mediatori infiammatori da parte dei basofili, riducendo i processi infiammatori a carico della cute. Questo effetto complessivo è importante soprattutto nella prima fase del periodo di trattamento, con downregulation di FceRI sui basofili più veloce di quello sui mastociti. Omalizuman riesce inoltra a down-regolare CD23 (denominato anche FcεRII) sulle cellule B[111].

Gli effetti terapeutici di omalizumab nella CSU posso essere spiegati attraverso tre "scenari" in cui c'è il coinvolgimento delle IgE (fig7)

Come primo scenario omalizumab sequestra IgE monomeriche per ridurre i loro effetti attivanti sui mastociti. Secondariamente, nei pazienti con autoanticorpi IgG contro IgE o FcεRI, la deplezione di IgE legate ai mastociti e la seguente downregulation di FcεRI su mastociti e basofili comporterebbe ad una diminuzione del loro stato di ipereccitabilità. Per terzo, in quei pazienti in cui sono presenti autoanticorpi IgE verso autoallergeni, l'inibizione del legame delle IgE a FcεRI da parte di omalizumab e la downregulation di FcεRI potrebbe rappresentare l'evento terapeutico centrale. Infine, l'accumulo di immunocomplessi

omalizumab-IgE porterebbe al sequestro di autoantigeni endogeni, come TPO e dsDNA, con I quali le IgE reagiscono. A questi effetti si aggiungerebbe la capacità di omalizumab di legarsi alle IgE sui linfociti B e cellule di memoria, evento che ridurrebbe la continua produzione di plasmacellule secernenti IgE e quindi la loro sintesi. Potremmo quindi dire che l'effetto cumulativo di omalizumab è un "downgrade" dell'asse IgE–FcεRI–mastocita e un aumento della soglia di attivazione e degranulazione del mastocita. Queste ridotte sensibilità e potenza dei mastociti e quindi una loro maggiore stabilità comporta una degranulazione di minore entità di mediatori, riducendo quindi l'entità dei sintomi dell'orticaria.

Mechanisms	Effects
Binding of omalizumab to IgE	
Free IgE concentration in blood and interstitial space	↓
FcεRI on mast cells and basophils	↓
IgE-FcεRI engagement	↓
Potentiating of mast cells	↓
Secretion of cytokines (without degranulation)	↓
Mast cell pool	↓
Immune complexes of IgE-omalizumab	↑
Trapping of autologous antigens (eg, TPO)	↑
Trapping of IgE-specific IgG autoantibodies	↑
Binding of omalizumab to membrane-bound IgE on B lymphocytes	
Continual synthesis of IgE in extended periods	↓
IgE pool in the immune system	↓
Overall effects	
Release thresholds for mast cells for various degranulators	↑
Degranulation of mast cells	↓
Secretion of mediators, cytokines, and chemokines	↓
Recruitment of T cells, macrophages, and eosinophils	↓
Inflammatory manifestation in skin	↓
Vasopermeability, wheal, edema, itch, and erythema	↓

When IgE is bound by omalizumab, forming a complex, IgE cannot bind to FcεRI. This inhibits TPO-specific IgE autoantibody binding of FcεRI. Because IgE-specific IgG autoantibodies bind to IgE in accumulating IgE-omalizumab complexes, fewer of these autoantibodies can bind to IgE on FcεRI.

Fig.7Effetti terapeutici di omalizumab nella CSU[110]

Nei pazienti con CSU omalizumab mostra una certa rapidità di azione, solitamente entro 4 settimane nella maggior parte dei pazienti ed anche più rapidamente in altri[112].

Questi dati sono diversi rispetto a quelli osservati nei pazienti asmatici in cui, sebbene le IgE libere vengano rapidamente soppresse sin dalla prima somministrazione, i benefici sono apprezzabili dalla 12esima/16esima settimana di trattamento[113].

L'attuale versione delle Linee guida EAACI / GA2LEN / EDF / WAO per la definizione, classificazione, diagnosi e gestione dell'orticaria raccomanda di aggiungere omalizumab (OMA) nel trattamento di pazienti che non rispondono ad alte dosi di antistaminici H1 come trattamento di terza linea. Questa posizione differisce dalla versione precedente della stessa linea guida, in cui il montelukast e la ciclosporina-A erano anche considerati farmaci di terza linea.

Non c'è al momento un comune consenso su quale paziente in trattamento con OMA abbia una risposta "complete", "partial" o "non responder", Ferrer et al., per migliorare la gestione del trattamento e confrontare i dati negli studi clinici e negli studi sulla vita reale, ha proposto l'uso dell'UAS7 e dell'urticaria control test (UCT) per valutare la risposta al trattamento, in particolare durante le prime 12 settimane, per identificare i "fast and slow responders" e "partial responders"[114]. Viene proposto un UAS ≤ 6 per definire la risposta al trattamento; il raggiungimento di questo punteggio durante le prime 12 settimane caratterizza i "fast responders". Inoltre, gli autori raccomandano di continuare a registrare UAS7 fino al sesto mese per rilevare i "slow responders". L'assenza o un piccolo miglioramento nell'UAS7 dopo 6 dosi suggeriscono una mancata risposta.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), OMA è indicato, come terapia aggiuntiva, per iltrattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con rispsota inadeguata al trattamento con antistaminici H1. Sempre secondo l'AIFA omalizumab dovrebbe essere somministrato per 3 mesi e per altri mesi nei casi con risposta clinica, seguito da un'interruzione del trattamento di 8 settimane per valutare la ricorrenza dei sintomi. Si raccomanda un secondo ciclo di cinque dosi in caso di recidiva

(definito come punteggio UAS> 3 o UAS7> 16 dopo 30 giorni di antistaminici alla dose massima approvata).

L'AIFA ha stabilito che per la CSU, omalizumab può essere somministrato alla dose di 300 mg/mese per sei volte, con la possibilità di riprendere il trattamento per ulteriori 5 mesi in caso di recidiva dopo una sospensione di 8 settimane. Dopo la fine del secondo ciclo, il trattamento può essere proseguito se i pazienti aderiscono ai criteri di eleggibilità, in quanto secondo le recenti normative è rimborsato dal Servizio sanitario nazionale.

2 OBIETTIVO

Questo studio si pone due obiettivi:

1. L'obiettivo primario è quello di andare a valutare nella popolazione affetta da CSU con età superiore a 65 l'efficacia (attraverso il miglioramento del UAS7) e la sicurezza (valutazione eventi avversi) di omalizumab alla dose di 300mg.
2. L'obiettivo secondario è quello di valutare le comorbidità nei pazienti non responder e partial responder.

3 MATERIALI E METODI

L'osservazione ha riguardato 63 pazienti afferiti alla Clinica Dermatologica che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Età > 65 anni
- Storia di orticaria cronica spontanea
- Assenza di terapia biologica negli ultimi 3 mesi
- Nessuna assunzione di ciclosporina o altri immunosoppressori da almeno 3 mesi
- Assenza di demenza importante.

Sono stati invece esclusi dallo studio coloro che presentavano:

- Età < 65 anni
- Assunzione di immunosoppressori negli ultimi 3 mesi
- Assunzione di ciclosporina negli ultimi 3 mesi
- Assunzione di farmaci biologici negli ultimi 3 mesi
- Demenza importante

I soggetti reclutati per lo studio hanno firmato un consenso informato dopo aver letto l'informativa per il paziente.

Al tempo 0 (prima osservazione) veniva somministrato ai pazienti omalizumab alla dose di 300mg tramite iniezione sottocute in regione deltoidea e veniva fornito un diario cartaceo in cui il paziente doveva annotare quotidianamente l'attività della malattia, la risposta al trattamento mediante la scala UAS7 e l'eventuale presenza di eventi avversi.

Ai pazienti venivano chieste ulteriori informazioni riguardo la durata delle malattia, la presenza o meno di angioedema, di atopia, comorbidità (diabete mellito, ipertensione

arteriosa, autoimmunità), patologie cardiache e venivano valutati anche i prist e dimeri indicando negatività o positività con numero e range e si valutava il valore basale di UAS7.

I pazienti venivano invitati a presentarsi in Clinica Dermatologica 1 volta al mese per 6 mesi dove veniva loro iniettato omalizumab e dovevano lasciare il diario con UAS7 e riferire eventuali eventi avversi.

Nei pazienti in cui erano presenti comorbidità quali diabete, ipertensione, patologia caridiovascolare, la diagnosi di tali patologie era stata posta in precedenza da medici specialisti.

Al termini del primo ciclo di somministrazione di omalizumab (6 mesi) i pazienti in funzione dell'UAS7 venivano distinti in:

- Pazienti con risposta completa quando l'UAS7 era 0 entro 7 giorni
- Pazienti con risposta ritardata quando UAS7 era 0 entro 2/3 mesi
- Pazienti con risposta parziale quando UAS7 <50% entro 2/3 mesi
- Pazienti negativi quando non c'era nessuna risposta.

Nei pazienti in cui si è osservata una recidiva della patologia si è provveduto alla somministrazione di un secondo ciclo di omalizumab e ne veniva valutata l'eventuale risposta positiva oppure negativa.

Nei pazienti con risposta parziale o con risposta negativa si è andato a valutare le eventuali comorbidità presenti.

4 RISULTATI

I pazienti arruolati sono stati in numero di 63 di cui 45 di sesso femminile e 18 di sesso maschile, con una età media di 72.3 (range 65-89). La media degli anni di CSU è di 2.8 mentre la UAS7 media è di 27.9(intervallo 20-42) (tabella.1).

Caratteristiche della popolazione in studio (tab.1)

Numero pazienti	63
M/F	18/45
Età (anni) media (range)	72.3 (65-89)
Durata di malattia (anni) media (range)	2.8
UAS7 basale media (range)	27.9(20-42)

Inoltre 22 pazienti erano affetti da angioedema,11 pazienti presentavano atopia, 8 pazienti avevano autoimmunità, 4 pazienti mostravano diabete mellito, 26 pazienti presentavano ipertensione e 12 pazienti avevano patologia cardiovascolare, 4 pazienti avevano demenza, Alzheimer e 21 pazienti presentavano sindrome metabolica.(tabella2)

Comorbidità presenti nella popolazione in studio (tab.2)

Numero pazienti con Angioedema	**22/63**
Numero pazienti con Atopia	**11/63**
Numero pazienti con Autoimmunità	**8/63**
Numero pazienti con Diabete	**4/63**
Numero pazienti con Ipertensione	**26/63**
Numero pazienti con Patologia Cardiovascolare	**12/63**
Numero pazienti con Demenza, Alzheimer	**4/63**
Numero pazienti con Sindrome metabolica	**21/63**

Dopo la somministrazione di un primo ciclo di omalizumab le variazioni percentuali di UAS7 hanno evidenziato risposte diverse nella popolazione reclutata; 23 pazienti (36.5%) hanno presentato una risposta completa precoce (UAS7 a 0 entro 7 giorni), 21 pazienti (33.3%) hanno mostrato una risposta completa tardiva (UAS7 a 0 entro 2/3 mesi), 11 pazienti (17.5%) hanno avuto una risposta parziale (UAS7 < 50% entro 2/3 mesi) e 7 pazienti (13.33%) hanno mostrato una risposta negativa (grafico 1).

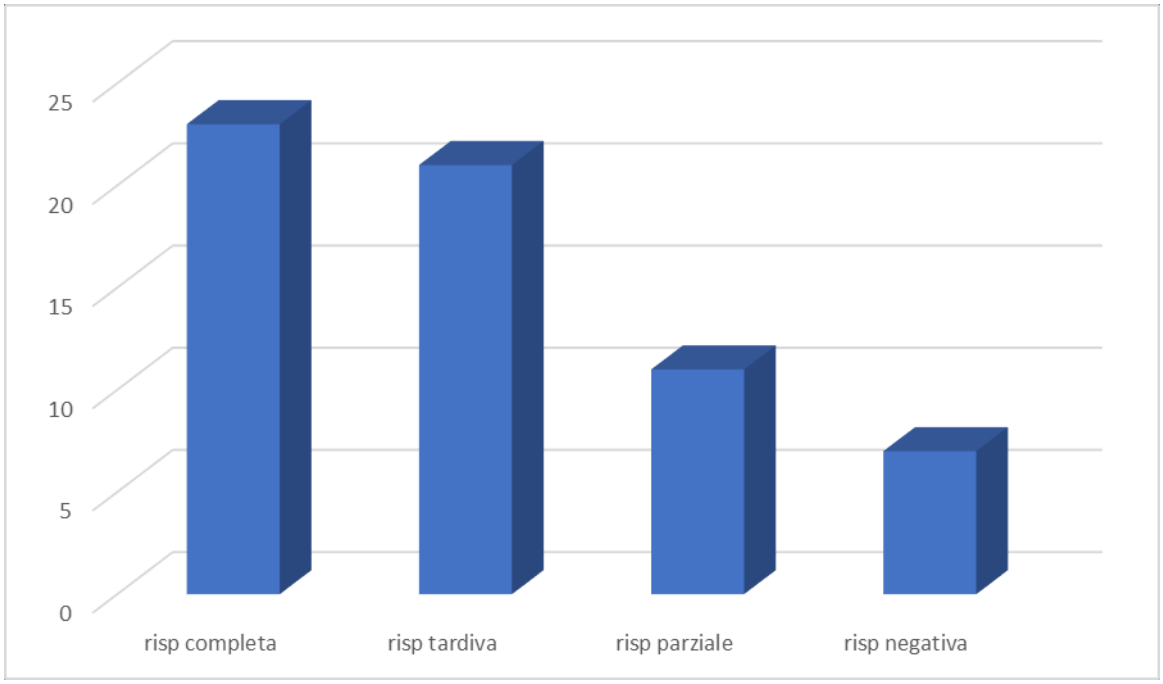
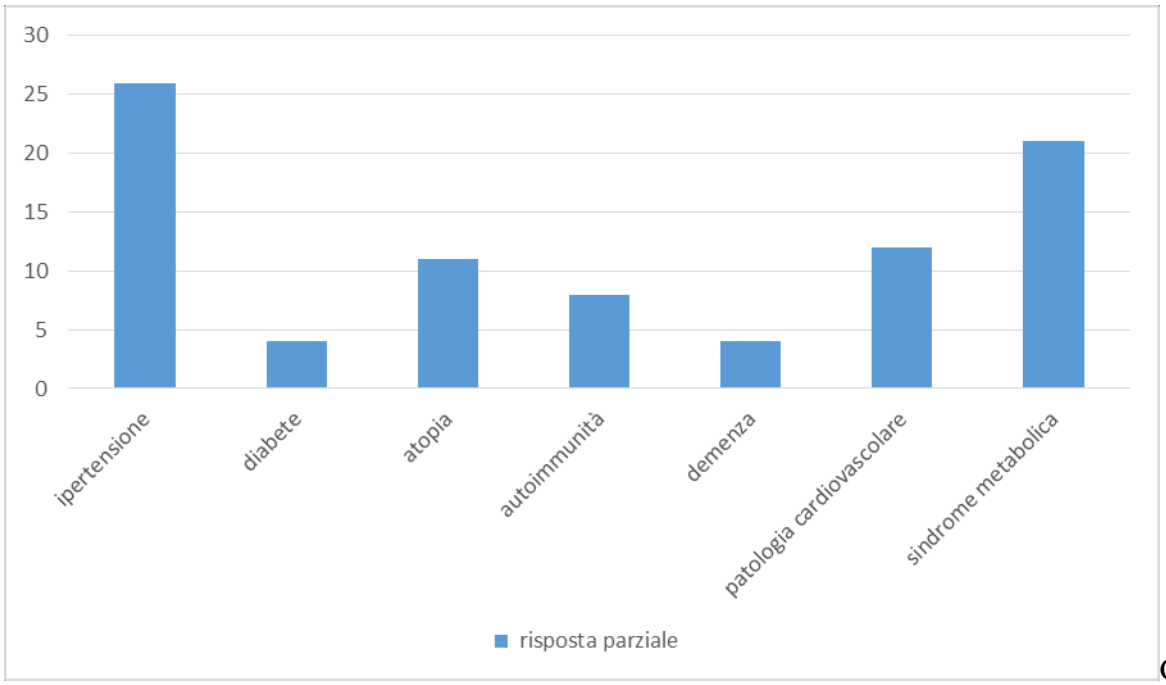


Grafico 1

Nella popolazione in studio sono state valutatele comorbidità (grafico 2). 29 pazienti soffrivano di due o più comorbidità (46%).



Gra

fico 2

L’unico effetto collaterale segnalato è stata l’astenia, che si è sviluppata in due pazienti di sesso femminile un giorno dopo l’iniezione, che si è risolta spontaneamente entro 48 ore. Un paziente ha abbandonato dopo la quarta somministrazione del farmaco a causa della presenza di pemfigoide bolloso che non è stato rilevato nella biopsia cutanea eseguita prima del trattamento con omalizumab. In questo caso, l'orticaria era una condizione prodromica di lunga durata (4 mesi) della malattia bollosa.

DISCUSSIONE

L'orticaria cronica spontanea (CSU) viene definita come un' orticaria senza apparente causa, caratterizzata dalla comparsa di pomfi o angioedema o entrambe le manifestazioni, senza alcuno stimolo fisico esterno e con la presenza di sintomi quotidiani o quasi per più di sei settimane[5]. CSU ha una alta prevalenza dai 60 a 75 anni e nei pazienti anziani c'è un alto livello di complessità in termini di comorbidità e politerapia. CSU compromette la qualità di vita, il sonno e la salute mentale. Le patologie croniche della pelle sono variabili nel paziente anziano rispetto al paziente giovane per diverse ragioni. In primis la possibilità di interferenza farmacocinetica e farmacodinamica nella risposta ai trattamenti, in secondo luogo la presenza di trattamenti polifarmacologici determina una maggiore possibilità di innescare reazioni avverse e interazioni tra farmaco-farmaco e farmaco-patologia, in ultimo nel soggetto anziano c'è un maggior rischio di ridotta compliance al trattamento farmacologico. In circa la metà dei pazienti con orticaria cronica non si riesce a identificare una causa, tuttavia, circa il 30-50% dei pazienti con CSU produce autoanticorpi di classe IgG contro le IgE o il suo recettore ad alta affinità (FcεRI)[115].

Il cross-linking di autoanticorpi diretti contro la subunità α del recettore FcεRI è connesso con il rilascio di istamina mediante la degranulazione di mastociti cutanei e basofili circolanti[116].

Sono stati inoltre identificati pazienti che presentano autoanticorpi di classe IgE diretti verso la tireoperossidasi; sebbene alcuni di questi pazienti manifestino una CSU, autoanticorpi sono stati rilevati anche in pazienti senza orticaria cronica spontanea[46].

Le più recenti line guida per il trattamento della CSU raccomandano un approccio step-by-step che prevede inizialmente l'utilizzo di antistaminici H1 non sedativi e successivamente l'incremento della loro posologia sino a quattro volte se i sintomi persistono prima di cambiare il principio attivo o di aggiungere un antagonista dei leucotrieni[5]. Qualora i sintomi

non dovessero recedere con alcuno di questi regimi, le linee guida raccomandano l'utilizzo in aggiunta di ciclosporina, antistaminici anti-H2, dapsone o omalizumab.

La ciclosporina ha dimostrato di essere efficace quando somministrata con antistaminici non sedativi, ma la sua potenziale tossicità ed il profilo di sicurezza non la rende raccomandabile come trattamento a lungo termine[5]. Le riacutizzazioni vanno gestite mediante l'uso di steroidi sistemici per 3 o massimo 7 giorni, poiché l'assunzione per lunghi periodi non è raccomandata per la possibile insorgenza di effetti collaterali[5].

Omalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante inizialmente approvato per il trattamento dell'asma di grado moderato-severo non rispondente alla terapia con steroidi inalanti e beta 2 agonisti. Omalizumab riesce a neutralizzare le IgE inibendo il pathway allergico da loro mediato, rende i mastociti e i basofili non responsivi all'attivazione attraverso il legame IgE/FcεRI[108]. Più precisamente omalizumab si lega al locus C –epsilon-3 della porzione costante (Fc) delle IgE libere; riconosce quindi un epitopo che è mascherato quando le IgE sono legate ai loro recettori ad alta affinità[109].

L'attuale versione delle Linee guida EAACI / GA2LEN / EDF / WAO per la definizione, classificazione, diagnosi e gestione dell'orticaria raccomanda di aggiungere omalizumab (OMA) nel trattamento di pazienti che non rispondono ad alte dosi di antistaminici H1 come trattamento di terza linea. Questa posizione differisce dalla versione precedente della stessa linea guida, in cui il montelukast e la ciclosporina-A erano anche considerati farmaci di terza linea.

L'impatto clinico delle raccomandazioni delle linee guida per la gestione della CSU è stato valutato da Sanchez et al[117].

Non vi è un comune consenso su quale paziente in trattamento con OMA abbia una risposta "complete", "partial" o "non responder", è necessario l'uso di uno strumento di misurazione della malattia.

Ferrer et al., per migliorare la gestione del trattamento e confrontare i dati negli studi clinici e negli studi sulla vita reale, ha proposto l'uso dell'UAS7 e dell'urticaria control test (UCT) per valutare la risposta al trattamento, in particolare durante le prime 12 settimane, per identificare i "fast and slow responders" e "partial responders"[114]. Viene proposto un UAS ≤ 6 per definire la risposta al trattamento; il raggiungimento di questo punteggio durante le prime 12 settimane caratterizza i "fast responders". Inoltre, gli autori raccomandano di continuare a registrare UAS7 fino al sesto mese per rilevare i "slow responders". L'assenza o un piccolo miglioramento nell'UAS7 dopo 6 dosi suggeriscono una mancata risposta.

Ferrer et al. sostengono che uno svantaggio dell'UAS7 è che non considera la componente relativa all'angioedema, che potrebbe essere presente in oltre il 50% dei pazienti con orticaria. L'Angioedema Activity Score è uno strumento validato per misurare l'attività dell'angioedema, ma anche il punteggio UCT recentemente promosso comprende anche angioedema, oltre a pomfi e prurito. Diversamente dall'UAS7 che deve essere registrato 7 giorni alla settimana, l'UCT è una valutazione che viene fatta durante la visita medica, che potrebbe essere utile per quei pazienti che non registrano adeguatamente l'UAS7. Un' UCT pari a 0 indica un mancato controllo della malattia, un punteggio di ≤11 indica uno scarso controllo della malattia e un punteggio ≥12 indica una malattia controllata. L'uso di questi strumenti può essere integrato con l'utilizzo di DLQI o del CU-Q2oL che misurano la qualità della vita.

La standardizzazione della risposta al trattamento consentirà ai medici e ai ricercatori di determinare i predittori di una buona risposta, nonché l'intervallo tra le dosi e la dose ottimale per i pazienti in trattamento con OMA.

Poiché la CSU ha un decorso della malattia variabile e imprevedibile, potrebbe non esserci una durata del trattamento ottimale per OMA. Negli studi clinici, la durata del trattamento variava da 12 a 24 settimane, ma negli studi di vita reale è stata descritta la terapia a lungo termine.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), OMA dovrebbe essere somministrato per 3 mesi e per altri mesi nei casi con risposta clinica, seguito da un'interruzione del trattamento di 8 settimane per valutare la ricorrenza dei sintomi. Si raccomanda un secondo ciclo di cinque dosi in caso di recidiva (definito come punteggio UAS> 3 o UAS7> 16 dopo 30 giorni di antistaminici alla dose massima approvata). Pur non avendo una raccomandazione specifica personale sulla durata ottimale del trattamento, gli autori suggeriscono che le raccomandazioni AIFA dovrebbero essere seguite in Italia. A loro avviso, i pazienti con una risposta parziale (UAS7> 50% e <90%) dopo la terza dose, devono ricevere un trattamento prolungato fino a 6 mesi prima di interrompere il trattamento.

Le linee guida internazionali raccomandano l'OMA come terapia aggiuntiva per i pazienti con CSU resistente agli antistaminici. Tuttavia, non vi è consenso in merito al mantenimento o alla modifica del regime antistaminico quando si ottiene un controllo adeguato con OMA.

Asero et al. suggeriscono che, in quei pazienti che rispondono al componente aggiuntivo OMA, potrebbe essere eseguita una riduzione graduale delle dosi di antistaminici o addirittura l'interruzione e che gli antistaminici potrebbero essere ripresi secondo necessità. Suggeriscono inoltre di mantenere l'attuale agente antistaminico e il dosaggio fino alla prima visita di follow-up dopo l'inizio di omalizumab, con riduzione o interruzione basata sulla riduzione di UAS7[118].

5.1 Studi registrativi

Dopo alcuni iniziali case reports sugli effetti benefici di omalizumab in pazienti con CSU[119,120], due trials hanno valutato l'efficacia di questo farmaco nel trattamento di pazienti con CSU attiva e sintomatici nonostante una terapia antistaminica continuativa[121122]. Entrambi questi trials adottavano come schema posologico la tabella per il trattamento dell'asma con Omalizumab approvata dalla US Food and Drug Administration, adattando quindi la dose di

Omalizumab al peso corporeo ed al livello di IgE sieriche. In ciascuno di questi studi i pazienti ottenevano un miglioramento di UAS (Urticaria Activity Score) già alla seconda settimana ed i valori continuavano ad aumentare sino alla 16esima settimana di terapia. Successivamente, sono stati descritti altri casi di orticaria resistente a terapie convenzionali che hanno beneficiato della somministrazione di omalizumab[123].

MYSTIQUE, studio di fase II, prospettico, multicentrico (Germania e USA) in doppio cieco con placebo, ha arruolato 90 pazienti randomizzati per la somministrazione di Omalizumab 75mg, 300mg, 600mg o placebo al fine di conoscere il profilo di efficacia e sicurezza di ciascuna posologia con un periodo di osservazione di 16 settimane. L'efficacia veniva valutata comparando UAS7 al basale ed a quattro settimane; i pazienti del gruppo di trattamento con 300mg e 600mg mostravano un miglioramento di UAS7 più significativo, mentre i pazienti che assumevano placebo e quelli trattati con una dose da 75mg avevano valori sovrapponibili. Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, non venivano registrati eventi avversi gravi, né differenze significative tra i vari gruppi in studi. Gli eventi avversi più frequentemente riportati erano mal di testa, infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringiti, dismenorrea. Quattro pazienti (4.4%) interrompevano la partecipazione allo studio per la comparsa di eventi avversi: 3 pazienti del gruppo 75mg (1 caso di gravidanza, 1 di asma, 1 di prurito), e 1 paziente appartenente al gruppo 600mg per la riacutizzazione dell'orticaria al 70esimo giorno[105].

Gli studi di fase III, denominati ASTERIA I, ASTERIA II e GLACIAL[124,125,126] hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Omalizumab nel trattamento di pazienti con CSU, ma nonostante i risultati incoraggianti di questi trials, altri aspetti riguardanti il timing della riposta ed il numero di somministrazioni necessarie per stabilire l'efficacia o il fallimento, sono rimasti irrisolti.

ASTERIA I e ASTERIA II hanno arruolato pazienti (n=318 e n=322, rispettivamente) con CIU/CSU che erano sintomatici (UAS7 > 16) nonostante il trattamento con antistaminici-H1

secondo dosaggio approvato. I pazienti venivano randomizzati 1:1:1:1 per 75, 150, 300mg di Omalizumab o placebo ogni 4 settimane (ASTERIA I) o ogni 3 settimane (ASTERIA II). In entrambi gli studi, il follow-up dei pazienti è proseguito sino a 16 settimane dopo la fine del trattamento.

GLACIAL, studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, ha arruolato 335 pazienti con CIU/CSU sintomatici nonostante l'uso di antistaminici-H1 a dosi 4 volte la posologia raccomandata in associazione ad antistaminici-H2, LTRA o entrambi. I pazienti arruolati venivano randomizzati con un rapporto 3:1 per ricevere 300 mg di Omalizumab o placebo ogni 4 settimane per 6 somministrazioni totali.

Nel 2016 Kaplan et al. hanno condotto un'analisi retrospettiva dei dati raccolti durante i tre studi registrativi di fase III[127]; in particolare, è stata calcolata la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (UAS7 = 0) o parziale (controllo di malattia, UAS7 ≤ 6) ad intervalli temporali di 4 settimane e la percentuale di pazienti non-responders alla settimana 12 che divenivano responders entro la 24esima. I risultati di questo studio hanno illustrato diversi patterns di risposta dei pazienti affetti da CSU/CIU trattati con omalizumab. Una risposta completa (UAS7 = 0) e l'ottenimento di un controllo di malattia (UAS7 ≤ 6) si verificavano precocemente (prima della settimana 4) in alcuni pazienti, ed alcuni di questi conservavano il beneficio sino alla settimana 24. Alcuni pazienti rispondevano già dopo la prima iniezione, altri avevano bisogno di più tempo. Poiché alcuni pazienti rispondevano dopo la settimana 12, gli Autori hanno osservato come decidere di interrompere il trattamento prima di aver eseguito almeno tre somministrazioni di omalizumab potrebbe far perdere l'opportunità di ottenere un controllo di malattia in alcuni pazienti. Sicuramente, i dati fanno emergere come i pazienti trattati con 300mg di omalizumab mostrano un tasso più alto di risposta ed un mantenimento dei risultati più duraturo nel tempo rispetto alle altre posologie studiate. Sulla base di questi dati, gli Autori hanno individuato due categorie di responders all'omalizumab: coloro che rispondono precocemente (early-responders) cioè prima della

settimana 4, e coloro che richiedono più di 3 mesi di trattamento per ottenere un controllo di malattia (late-responders). La mediana osservata per raggiungere una risposta completa è stata tra l'ottava e la decima settimana per la posologia di 300mg.

Dopo gli studi originali (ASTERIA I e II e GLACIAL) che, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in quasi 1000 pazienti europei e statunitensi con CSU che non rispondevano agli antistaminici, numerosi altri grandi studi sono stati condotti in gruppi di pazienti in tutto il mondo come ad esempio lo studio di fase 3 DBPC-RT POLARIS, che ha dimostrato che l'OMA è efficace e sicuro in pazienti giapponesi e coreani[128].

Un piccolo studio retrospettivo su 13 pazienti tailandesi con CSU ha identificato un buon controllo di malattia con 150 mg mensili in 9/13 pazienti, la maggior parte dei quali con antistaminici in aggiunta, e gli altri 4 pazienti hanno raggiunto il controllo con la dose mensile di 300 mg. Dopo il trattamento di 12 mesi, 3/15 (20%) sono rimasti liberi da malattia per almeno 6 mesi, 4/15 potevano passare a intervalli di somministrazione di 6 mesi, mentre il resto aveva ancora bisogno di frequenti iniezioni di omalizumab per controllare i sintomi associati alla CSU[129].

Studi multipli in pazienti con orticaria e sottoposti a follow-up per 6-12 mesi hanno dimostrato che, mentre il farmaco viene somministrato, si ottiene un eccellente controllo dei sintomi e che l'efficacia del farmaco non diminuisce nel tempo[117]. Inoltre, circa il 20% dei pazienti possono interrompere la somministrazione di omalizumab dopo 12 mesi, ma un'alta percentuale potrebbe avere una ricaduta, suggerendo che, nella maggior parte dei pazienti, il farmaco non elimina la risposta immunitaria sottostante che causa la malattia[129]. A livello sperimentale, è stato osservato che, dopo l'interruzione di omalizumab, si può verificare un aumento di FcεRI, il recettore ad alta affinità di IgE, sulla membrana dei mastociti e dei basofili, anche maggiore di prima dell'uso del farmaco, che potrebbe potenzialmente portare a una ricaduta. Tuttavia, questo rischio non è stato dimostrato clinicamente.

Non ci sono ancora studi che valutano quando e come eseguire l'interruzione di omalizumab una volta che l'orticaria del paziente è controllata. I risultati di diversi studi sull'asma suggeriscono che, dopo l'uso, un tentativo potrebbe essere somministrare metà della dose mensile di omalizumab o di interromperlo. Un'altra alternativa è quella di distanziare la somministrazione di OMA ogni 6–8 settimane o anche 2–3 mesi, come riportato da alcuni studi sulla vita reale.

Se il paziente non tollera l'interruzione del trattamento si è dimostrato che la reintroduzione di omalizumab può raggiungere il controllo clinico di questi pazienti entro 12 settimane[130].

Ferrer et al[114]. hanno studiato se le caratteristiche del paziente o la velocità di la risposta al trattamento con omalizumab possano essere utilizzati per predire i pazienti che sono a rischio di un rapido ritorno dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento con omalizumab.

Il modello LASSO ha selezionato due variabili che sono predittive di un rapido ritorno dei sintomi: UAS7 e la rapidità di risposta al trattamento (UAS7 AAC). Secondo la loro analisi, i pazienti con UAS7 al basale basso e risposta rapida al trattamento (ovvero UAC7 AAC elevato) hanno un inferiore probabilità di rapido ritorno dei sintomi e i pazienti con UAS7 basale elevata e una risposta iniziale più lenta al trattamento (ovvero una CAA UAS7 bassa) avevano una maggiore probabilità di ritorno rapido dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre, la velocità di ritorno dei sintomi era indipendente da altre caratteristiche di base valutate tra cui, durata della CSU, angioedema, precedenti trattamenti ricevuti o dati demografici dei pazienti.

Ulteriori analisi statistiche hanno dimostrato che l'accuratezza predittiva del modello migliora significativamente se la CAA UAS7 viene calcolata a > 7 settimane. Tuttavia, nel trattamento del CSU nel mondo reale, la valutazione a 4 settimane è più pratico e, pertanto, lo sviluppo di uno strumento di previsione potrebbe essere più utile se basato su dati di 4 settimane.

Clinicamente, questi risultati sono importanti in quanto aiutano i medici nell'identificare quei pazienti con CSU che sono ad alto rischio di esacerbazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento.

I loro risultati supportano anche l'utilizzo di 300 mg come dose iniziale, poiché permette di ottenere un effetto più rapido e prolungato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto dosi più basse.

Il fatto che un UAS7 al basale più alto sia associato a un ritorno dei sintomi più rapido e più grave potrebbe essere spiegato dal meccanismo con cui omalizumab inibisce l'attivazione di basofili e dei mastociti. Omalizumab sequestra IgE libere o legate a FcεRI inibendo l'attivazione sia dei mastociti che dei basofili e riduce l'espressione superficiale di FcεRI; tuttavia, la riduzione dei mastociti è più lenta di quella dei basofili (10 settimane contro 1 settimana).

Potrebbe anche essere spiegato dal fatto che il ruolo di mastociti e basofili è ridotto in seguito al coinvolgimento delle cellule endoteliali e al reclutamento di cellule infiammatorie sulla pelle lesionata. In questa situazione, l'effetto di omalizumab sarebbe ridotto, rendendo così più difficile la remissione dei sintomi. Un'altra spiegazione potrebbe essere dovuta a variazioni nelle quantità di IgE legate o recettori FcεRI liberi su mastociti e/o basofili, o differenze in autoanticorpi o isotipi di IgE presi di mira da omalizumab.

Asero et al[131]. hanno avviato uno studio prospettico nella vita reale al fine di studiare l'effetto di una riduzione della dose di omalizumab a 150 mg/mese come terapia di mantenimento in pazienti recidivanti che hanno mostrato una risposta completa alla dose di 300 mg con l'obiettivo di prolungare il periodo di trattamento.

In particolare, una dose mensile di 150 mg, sebbene possibilmente meno efficace di 300 mg in una percentuale di pazienti è attualmente impiegata in diversi contesti. Lo studio è stato condotto su 14 pazienti (M / F 5/9; età media 49,5 anni, intervallo 37-71 anni; durata media della malattia 51 mesi, intervallo 2-200 mesi) con CSU grave (UAS7 basale> 30) che non

hanno mostrato beneficio dalla somministrazione di antistaminici ad una dose 3 volte superiore alla dose autorizzata e con recidiva due mesi dopo il completamento del primo ciclo di omalizumab 300 mg/mese per 6 mesi a cui avevano mostrato una risposta completa (UAS7 <6). Tutti i pazienti sono stati classificati come " early responders" per omalizumab poiché l'effetto clinico del farmaco era già evidente nel primo mese dopo la prima somministrazione. Dopo aver ripreso il trattamento alla dose di 300 mg/mese per 1 volta per reindurre una risposta completa, i pazienti sono stati trattati con 150 mg/mese di omalizumab come trattamento aggiuntivo all'antistaminico di seconda generazione a una dose autorizzata. I pazienti sono stati valutati dopo 4 mesi di questo regime terapeutico ed è stata tracciata la risposta al trattamento a dosaggio ridotto rispetto la durata della malattia, presenza di angioedema, valore UAS7 basale, presenza di tiroidite autoimmune, livelli basali di D-dimero, VES, e CRP. Sette pazienti su 14 (50%) hanno mostrato un controllo completo in corso di malattia (UAS7 <6) nonostante la dose mensile dimezzata di omalizumab. Nei restanti 7 pazienti la riduzione della dose è stata associata ad un peggioramento della malattia (punteggio UAS7 tra 7 e 21) sebbene in nessun caso sia tornato alla gravità di base. La perdita parziale di risposta al farmaco non dipende dalla durata della malattia, dalla presenza di autoimmunità tiroidea o da ESR basale, CRP o D-dimero, mentre era associato alla gravità basale della malattia. La presenza di angioedema era molto più frequente tra coloro che peggioravano in seguito alla riduzione di dosaggio di omalizumab (6/7, 86%) rispetto ai pazienti che hanno mantenuto il controllo della malattia (2/7;29%) ma a causa del piccolo numero di pazienti la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Sebbene siano necessari studi su un numero maggiore di pazienti per confermare queste osservazioni e nonostante la limitazione di non essere studi randomizzati, l'attuale studio suggerisce che sia possibile dimezzare i costi del trattamento di mantenimento con omalizumab in circa la metà dei pazienti con CSU grave che mostrano una pronta risposta al farmaco alla dose di 300 mg/mese senza alcuna perdita di efficacia clinica. I pazienti che

peggiorano con un dosaggio ridotto di omalizumab sono in genere quelli mostrando una malattia più grave al basale e anche quelle con una storia di angioedema associato ai pomfi.

Omalizumab nel trattamento dell'orticaria ha mostrato un buon profilo di sicurezza, sebbene continuino a essere segnalati alcuni eventi avversi[132]. Non ci sono ancora lunghi studi per pazienti con orticaria, mentre studi in pazienti con asma hanno mostrato una bassa frequenza di effetti avversi, anche dopo 9 anni di utilizzo, e con dosi più elevate di quelle utilizzate per il controllo dell'orticaria[133].

Nei pazienti con orticaria, è stato riportato un possibile effetto avverso in quattro soggetti di sesso femminile che presentavano una perdita di capelli transitoria[134]. Sebbene possa trattarsi di un raro effetto avverso, l'associazione tra perdita di capelli e omalizumab è alquanto incerta, e differenti altre cause possono spiegare questa associazione.

In uno studio osservazionale prospettico su 13 pazienti portoghesi[135], uno ha presentato mal di testa lieve, e uno angioedema grave con peggioramento dell'orticaria 6 ore dopo la somministrazione. Infine, per quanto riguarda uno studio a lungo termine, è stata segnalata un'anafilassi a esordio tardivo. Una donna di 46 anni ha sviluppato mal di testa, malessere, prurito alla gola, peggioramento dell'orticaria, crampi allo stomaco, respiro sibilante e tosse dopo la prima dose di omalizumab. Si autoiniettò l'epinefrina e andò al pronto soccorso, dove fu dimessa diverse ore più tardi senza sequele[136].

L'associazione tra tumore e trattamento a lungo termine con OMA è stata studiata principalmente in pazienti con asma. Nel 2014, lo studio EXCELS ha valutato l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza a lungo termine dell'OMA in pazienti con asma moderato-grave. I risultati hanno mostrato che 'incidenza di tumori maligni erano simili nei gruppi trattati con OMA e nei gruppi non trattati con OMA per tutti i tumori maligni. Lo studio ha concluso che la terapia con OMA non è associata a un aumentato rischio di insorgenza di malattie maligne[137].

Metz et al[138] hanno avviato uno studio retrospettivo per comprendere meglio gli effetti di omalizumab nei pazienti CU trattati al di fuori degli studi clinici.

In questa analisi clinica retrospettiva, sono stati valutati i tassi di risposta, il dosaggio ottimale, la risposta al dosaggio alto / basso, il tempo alla risoluzione dei sintomi, i tassi di ritorno e il tempo di ricaduta dopo la somministrazione di omalizumab e la sicurezza in 51 pazienti CU, 20 con orticaria spontanea (CSU) da sola, 21 con diverse forme di orticaria cronica inducibile (CINDU) e 10 con entrambe.

Il trattamento con Omalizumab ha portato alla remissione completa nell'83% dei pazienti con CSU e nel 70% dei pazienti con CINDU. Nella CSU, il 57% delle risposte complete si è verificato entro la prima settimana. Le recidive sono state di 2-8 settimane in tutti i pazienti tranne sei, dove erano <4 mesi. Omalizumab era sicuro e l'efficacia non era correlata ai livelli di IgE basali.

L'esperienza clinica di oltre 1250 iniezioni in 51 pazienti in quattro anni indica che omalizumab è un farmaco ad azione rapida, altamente efficace e sicuro nei pazienti con CSU e CINDU e ciò supporta la raccomandazione delle attuali linee guida EAACI / GA (2) LEN / EDF / WAO per la gestione dell'orticaria per l'uso di omalizumab per il trattamento dei pazienti con orticaria.

Nettis et al[139] hanno effettuato uno studio real-life per valutare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti anziani (di età ≥ 65 anni) con CSU non resistente agli antistaminici H. Lo studio prendeva in considerazione 322 pazienti con CSU refrattaria al trattamento con antistaminici e trattati con omalizumab somministrato ogni 4 settimane a dosi di 300 mg per 24 settimane. I pazienti venivano divisi in due gruppi in base all'età (15-64 e >65). La risposta veniva valutata utilizzando un punteggio di attività dell'orticaria a 7 giorni (UAS7). Sono stati registrati gli effetti avversi della terapia con omalizumab. Lo studio ha rilevato che

omalizumab è una terapia ben tollerata ed efficace per i pazienti anziani con CSU resistente agli anti-H1.

Lo studio di Magen et al[140] si è posto come obiettivo di identificare gli attributi clinici e di laboratorio dei pazienti che possono essere predittivi di resistenza all'omalizumab (OmR) nella CSU.

Hanno condotto uno studio osservazionale retrospettivo utilizzando un database di cartelle cliniche elettroniche dei pazienti con CSU severa refrattaria a una dose quadruplicata di antistaminico H1 trattati con omalizumab 300 mg ogni 4 settimane per almeno 24 settimane. La risposta completa (CR) è stata definita come la riduzione del punteggio di attività dell'orticaria al basale di ≥ 90%, la risposta parziale (PR) da ≥ 30% a <90% e OmR di <30% a 24 settimane. Sono state confrontate le caratteristiche dei pazienti dei gruppi CR, PR e OmR e i risultati sono stati di 63 pazienti (58,9%) che hanno avuto una remissione completa a 24 settimane di terapia con omalizumab e 16 pazienti (14,9%) hanno avuto OmR. I pazienti che erano OmR erano caratterizzati da un tasso più elevato di ipertensione arteriosa, livello di proteina C-reattiva più alto (10,3 ± 8,2 mg / L). Lo studio conclude affermando che obesità, ipertensione arteriosa, livelli plasmatici elevati di C3 e livelli elevati di CRP erano associati a OmR nella CSU grave.

5.2 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica secondo il National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel è definita dalla presenza di 3 o più tra i seguenti criteri:

1. Circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo o ≥ 88 cm nella donna.
2. Trigliceridi ≥150mg/dl
3. Colesterolo HDL < 40 mg/dl nell'uomo o < 50 mg/dl nella donna

4. Ipertensione
5. Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl

La sindrome metabolica è un disturbo metabolico comune, la fisiopatologia sembra comprendere l'obesità e la resistenza all'insulina e uno stato proinfiammatorio probabilmente contribuisce alla sindrome. La sindrome metabolica comporta un aumentato rischio di circa 2 volte per le malattie cardiovascolari e 5 volte o più per il diabete mellito di tipo 2. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per comprendere veramente la fisiopatologia alla base della sindrome e le interazioni gene-ambiente che aumentano la suscettibilità, il cardine del trattamento rimane il cambiamento dello stile di vita con l'esercizio fisico e la dieta per indurre la perdita di peso e l'intervento farmacologico per trattare la dislipidemia aterogena, l'ipertensione e l'iperglicemia

La sindrome metabolica (SM) è un gruppo di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari ed è considerata una condizione infiammatoria sistemica cronica di basso livello. Recenti risultati preliminari hanno mostrato una maggiore prevalenza di SM tra i pazienti con orticaria cronica (CU) rispetto ai controlli, con una prevalenza particolarmente più alta rilevata nei pazienti con CU non controllata. L'orticaria cronica spontanea (CSU) sembra condividere alcuni meccanismi patologici con la SM, tra cui uno stato pro-infiammatorio, un aumento dello stress ossidativo, alterazioni del profilo delle adipochine e attivazione del sistema di coagulazione. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'associazione della SM e dei suoi componenti con CU / CSU e per ottenere informazioni più precise sugli aspetti epidemiologici, il significato clinico e le implicazioni[141].

Uno stato pro-infiammatorio e pro-coagulante sistemico si verifica nei soggetti che hanno sia orticaria cronica che sindrome metabolica. Per indagare la prevalenza e l'impatto clinico della sindrome metabolica nei pazienti coreani con orticaria cronica, è stato eseguito uno studio

trasversale ospedaliero di 131 pazienti[142]. La sindrome metabolica è stata valutata in base ai criteri del gruppo di trattamento per adulti III del National Cholesterol Education Program. L'attività della malattia dell'orticaria è stata valutata in base al punteggio totale dell'attività dell'orticaria (range 0-15). Trentanove pazienti (29,8%) avevano sindrome metabolica rispetto al 17,8% in un gruppo di controllo abbinato (p = 0,001). I pazienti con orticaria cronica e sindrome metabolica erano più anziani, avevano un punteggio medio di attività dell'orticaria più alto e livelli sierici di proteina cationica eosinofila, fattore di necrosi tumorale-α e complemento, e hanno mostrato un tasso più elevato di test cutanei su siero autologo negativo rispetto a quelli senza sindrome metabolica. L'analisi di regressione logistica ha indicato che un punteggio di attività dell'orticaria di ≥ 13 (p = 0,025) e la presenza di sindrome metabolica (p = 0,036) erano predittori indipendenti di orticaria cronica non controllata. Concludendo che i pazienti con orticaria cronica grave e non controllata dovrebbero essere valutati per la sindrome metabolica al fine di ridurre il rischio cardiovascolare e migliorare i risultati dell'orticaria cronica.

Sebbene la prevalenza della sindrome metabolica sia risultata significativamente elevata nei pazienti con CU, nessuno ha stimato in modo specifico gli effetti sulla CU a seguito di iperlipidemia.

Lo studio di Chung et al [143] mirava ad esaminare l'associazione tra iperlipidemia e CU utilizzando un set di dati basato sulla popolazione a Taiwan. Questo studio ha incluso 9798 adulti con CU come casi e 9798 controlli di corrispondenza per sesso ed età. Questi pazienti sono stati esaminati per verificare se avevano ricevuto una diagnosi precedente di iperlipidemia. In totale, 7066 (36,1%) pazienti avevano ricevuto una diagnosi precedente di iperlipidemia, di cui 4287 (43,8%) tra i casi di CU e 2779 (28,4%) tra i controlli. La regressione logistica condizionale ha rivelato che l'OR di una precedente iperlipidemia per i casi era 1,97 (IC 95%: 1,85 ~ 2,09) rispetto ai controlli. Inoltre, rispetto ai pazienti senza CU,

i pazienti con CU hanno sperimentato indipendentemente un rischio maggiore di 1,65 volte (IC 95% = 1,55 ~ 1,76; p <0,001) di avere una diagnosi precedente di iperlipidemia. Hanno così concluso che CU era associato ad aver ricevuto una diagnosi precedente di iperlipidemia.

Lo studio di Chang et al[144] si è posto come obbiettivo di indagare la possibile associazione tra CSU e ipertensione. Hanno eseguito uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione di 2.460 pazienti con CSU e 9.840 pazienti di confronto abbinati per età, sesso, utilizzando il database National Health Insurance di Taiwan. I periodi di follow-up mediani erano 7,13 anni per la coorte CSU e 7,20 anni per la coorte non CSU. Le distribuzioni per sesso ed età erano simili per entrambe le coorti. Ciò che hanno osservato è stato che la coorte CSU aveva un rischio di 1,37 volte (95% CI, 1,22-1,53) maggiore di sviluppare ipertensione successiva rispetto alla coorte non CSU dopo aggiustamento per sesso, età, comorbidità e uso non sedativo di antistaminici. Quindi hanno concluso che la CSU è associata a un rischio futuro più elevato di ipertensione dopo l'aggiustamento per sesso, età, comorbidità e uso non sedativo di antistaminici.

Falay Gur et al[145] hanno osservato che in alcuni pazienti diabetici che ricevono la terapia con omalizumab, la regolazione della glicemia è compromessa. Tuttavia, l'effetto di omalizumab sull'omeostasi del glucosio nei pazienti non diabetici rimane sconosciuto. Ai pazienti è stato somministrato omalizumab per via sottocutanea alla dose di 300 mg ogni quattro settimane per il trattamento dell'orticaria cronica. La glicemia a digiuno, l'insulina plasmatica a digiuno, il colesterolo totale, i trigliceridi e le lipoproteine ad alta densità (HDL) e a bassa densità (LDL) sono state studiate prima e alla 12a settimana di trattamento. La valutazione del modello omeostatico per la resistenza all'insulina (HOMA-IR) è stata utilizzata per determinare la resistenza all'insulina. Quaranta dei 45 pazienti inclusi nello studio hanno completato 12 settimane di trattamento. Mentre la glicemia a digiuno (p= 0,011) e i valori HOMA-IR (p= 0,027) erano aumentati significativamente nella 12a settimana, l'aumento del

livello di insulina a digiuno non era significativo (p= 0,07). Dopo il trattamento, 10 pazienti hanno sviluppato una ridotta glicemia a digiuno e 13 hanno sviluppato resistenza all'insulina. Hanno così concluso che l'aumento dei livelli di glucosio nel sangue può essere associato all'aumento paradossale dei livelli di istamina nel sangue da parte di omalizumab. Se questo aumento non può essere bilanciato con l'insulina, i pazienti possono sviluppare una ridotta tolleranza al glucosio e resistenza all'insulina. Pertanto, suggeriamo che i pazienti che usano omalizumab debbano essere seguiti per l'omeostasi del glucosio e la resistenza all'insulina.

5.3 CONCLUSIONI

L'omalizumab ha dimostrato una significativa efficacia clinica nel trattamento della CSU, tale da giustificarne una collocazione di rilievo nell'ambito delle strategie terapeutiche di questa malattia. L'obiettivo di questo studio è quello di andare a valutare l'efficacia e la sicurezza di omalizzumab nei pazienti di età superiore ai 65 anni affetti da CSU.

Il nostro studio si è basato sull'analisi di 63 pazienti di età superiore ai 65 anni, affetti da CSU, i quali ricevevano una somministrazione di 300 mg di omalizumab una volta al mese per sei mesi e si valutava la risposta al trattamento in relazione all'UAS7. Ciò ha consentito di distinguere i pazienti in early complete response (UAS7 a 0 entro 7 giorni), late complete response (UAS7 a 0 entro 2/3 mesi), partial response (UAS7 < 50% entro 2/3 masi) e pazienti con risposta negativa. Dall'analisi dei dati è emerso che 23 pazienti erano EC (36.5%), 21 LC (33.3%), 11 PC (17.5%) e 7 negativi (11%), Inoltre 2 paziente sui 63 valutati hanno mostrato come evento avverso astenia, risolta spontaneamente entro 48 ore.

In più abbiamo analizzato le comorbidità presenti nella popolazione in studio. La comorbidità più frequentemente riscontrata è stata l'ipertensione 26/63 (41.3%); patologia cardiovascolare e atopia è stata evidenziata rispettivamente 12/63 (19%) e 11/63 (17.5%). Autoimmunità e

diabete erano presenti rispettivamente 8 (12.7%) e 4 (6.3%). Demenza e Alzheimer presenti in 4 pazienti (6.3%).

Inoltre in 21 pazienti è stata evidenziata la presenza della sindrome metabolica (33.3%).

L'analisi della severità della malattia misurata tramite l'uso dell'UAS7 tra la popolazione di pazienti con ipertensione e la popolazione di pazienti normotesi non ha evidenziato nessuna significatività statistica ($p=0.78$ con $p<0.05$). Inoltre non è stata osservata nessuna correlazione tra i pazienti non-responding e pazienti parzial-responding, questo dato risulta essere in contraddizione con lo studio di Magen et al dove viene riportata la presenza di scarsa risposta all'omalizumab nei pazienti con CSU affetti da obesità e ipertensione. Un possibile fattore da considerare nell'interpretazione dei nostri dati è l'aumentata età della nostra popolazione di studio; l'ipertensione arteriosa è una malattia frequente negli anziani e questo può influenzare la valutazione dell'impatto della gravità della CSU e della risposta al trattamento. Tuttavia, i nostri risultati suggeriscono la necessità di maggiore conoscenza dell'influenza delle comorbidità nella gestione della CSU.

I nostri dati suggeriscono che omalizumab è efficace e sicuro nei pazienti con CSU refrattaria che hanno 65 anni o più e non è inficiato dalle comorbidità. Questo aspetto è molto rilevante se consideriamo il numero crescente di persone anziane in tutto il mondo e l'enorme impatto della qualità della vita in questo periodo della vita. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sul rapporto tra farmaci e invecchiamento, individuando potenziali meccanismi attraverso i quali progettare regimi di trattamento "su misura" per i pazienti anziani.

Bibliografia

1. Frigas, E. & Park, M. A. Acute Urticaria and Angioedema. *Am. J. Clin. Dermatol.* **10**, 239–250 (2009).
2. Bernstein, J. A. *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* **133**, 1270-1277.e66 (2014).
3. Weller, K. *et al.* Chronische Urtikaria. *Der Hautarzt* **61**, 750–757 (2010).
4. Sackesen, C. *et al.* The Etiology of Different Forms of Urticarta in Childhood. *Pediatr. Dermatol.* **21**, 102–108 (2004).
5. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 1393–1414 (2018).
6. Antia, C., Baquerizo, K., Korman, A., Alikhan, A. & Bernstein, J. A. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J. Am. Acad. Dermatol.* **79**, 617–633 (2018).
7. Maurer, M. *et al.* Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **66**, 317–330 (2011).
8. Magerl, M. *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **71**, 780–802 (2016).
9. Sánchez, J. *et al.* Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **5**, 464–470 (2017).
10. Dice, J. P. Physical urticaria. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **24**, 225–246 (2004).
11. Taşkapan, O. & Harmanyeri, Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **20**, 58–62 (2006).
12. Siebenhaar, F. *et al.* Acquired cold urticaria: Clinical picture and update on diagnosis

and treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* **32**, 241–245 (2007).

13. Abajian, M., Młynek, A. & Maurer, M. Physical Urticaria. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **12**, 281–287 (2012).
14. Harris, B. W., Badri, T. & Schlessinger, J. Solar Urticaria. in (2020).
15. Petalas, K., Kontou-Fili, K. & Gratziou, C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann. allergy, asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy, Asthma, Immunol.* **102**, 416–421 (2009).
16. Sawada, Y. *et al.* Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 276–279 (2014).
17. Schmidt, H. Contact Urticaria. *Contact Dermatitis* **4**, 230–232 (1978).
18. Rothbaum, R. & McGee, J. S. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. *J. Asthma Allergy* **9**, 209–213 (2016).
19. Weller, K. *et al.* ASSURE-CSU: A real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin. Transl. Allergy* **5**, 1–7 (2015).
20. Loftus, P. A. *et al.* Risk factors associated with severe and recurrent angioedema: an epidemic linked to ACE-inhibitors. *Laryngoscope* **124**, 2502–2507 (2014).
21. Weller, K. *et al.* Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **67**, 1289–1298 (2012).
22. Lapi, F. *et al.* Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br. J. Dermatol.* **174**, 996–1004 (2016).
23. Beltrani, V. S. An overview of chronic urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **23**, 147–169 (2002).
24. Toubi, E. *et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **59**, 869–873 (2004).
25. Konstantinou, G. N. *et al.* EAACI/GA2LEN task force consensus report: The

autologous serum skin test in urticaria. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **64**, 1256–1268 (2009).

26. Kolkhir, P. *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J. Allergy Clin. Immunol.* **139**, 1772-1781.e1 (2017).

27. Tedeschi, A. *et al.* Chronic urticaria and coagulation: Pathophysiological and clinical aspects. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 683–691 (2014).

28. Cohen, R. W. & Rosenstreich, D. L. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J. Allergy Clin. Immunol.* **77**, 802–807 (1986).

29. Lessof, M. H., Gant, V., Hinuma, K., Murphy, G. M. & Dowling, R. H. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **20**, 373–376 (1990).

30. Simon, H. *et al.* Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 290–297 (2016).

31. Ying, S., Kikuchi, Y., Meng, Q., Kay, A. B. & Kaplan, A. P. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* **109**, 694–700 (2002).

32. Kaplan, A. P., Giménez-Arnau, A. M. & Saini, S. S. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **72**, 519–533 (2017).

33. Chen, Q. *et al.* Basophil CD63 expression in chronic spontaneous urticaria: correlation with allergic sensitization, serum autoreactivity and basophil reactivity. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **31**, 463–468 (2017).

34. Jain, S. Pathogenesis of chronic urticaria: An overview. *Dermatol. Res. Pract.* **2014**, (2014).

35. Cugno, M. *et al.* Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **148**, 170–174 (2009).

36. Grattan, C. E. H. Autoimmune urticaria. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **24**, 163–81, v (2004).

37. Bunselmeyer, B. *et al.* Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **39**, 116–126 (2009).

38. Iii, J. M. K., Cohen, S. H., Fink, J. N., Milwaukee, M. D. & Sosman, A. J. Food-dependent. 407–411 (1983).

39. Nakagawa, Y. *et al.* Urticarial reaction caused by ethanol. *Allergol. Int.* **55**, 411–414 (2006).

40. Grattan, C. E. H. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin. Exp. Dermatol.* **28**, 123–127 (2003).

41. Bretag, A. H., Archer, R. S., Atkinson, H. M. & Woods, W. H. Circadian urticaria: another campylobacter association. *Lancet (London, England)* vol. 1 954 (1984).

42. Magerl, M., Pisarevskaja, D., Scheufele, R., Zuberbier, T. & Maurer, M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* **65**, 78–83 (2010).

43. Federman, D. G., Kirsner, R. S., Moriarty, J. P. & Concato, J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* **49**, 861–864 (2003).

44. Wolfrom, E. *et al.* [Chronic urticaria and toxocara canis infection. A case-control study]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **123**, 240–246 (1996).

45. Pan, X.-F., Gu, J.-Q. & Shan, Z.-Y. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* **48**, 804–810 (2015).

46. Altrichter, S. *et al.* Ige mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* **6**, (2011).

47. Trinh, H. K. T. *et al.* Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **171**, 102–110 (2016).

48. Yanase, Y., Takahagi, S. & Hide, M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol. Int.* **67**, 191–194 (2018).

49. Yanase, Y. *et al.* Histamine and Toll-like receptor ligands synergistically induce endothelial cell gap formation by the extrinsic coagulating pathway. *J. Allergy Clin. Immunol.* **141**, 1115-1118.e7 (2018).

50. Weller, K. *et al.* Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - Results of an expert survey. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **27**, 8–16 (2013).

51. Akelma, A. Z., Cizmeci, M. N., Mete, E., Tufan, N. & Bozkurt, B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* **43**, 259–263 (2015).

52. Asero, R., Tedeschi, A., Marzano, A. V. & Cugno, M. Chronic urticaria: A focus on pathogenesis. *F1000Research* **6**, 1–7 (2017).

53. Weller, K., Zuberbier, T. & Maurer, M. Chronic urticaria: Tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29**, 38–44 (2015).

54. Sabroe, R. A. *et al.* The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* **140**, 446–452 (1999).

55. Metz, M. *et al.* Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **123**, 705–706 (2009).

56. Asero, R., Cugno, M. & Tedeschi, A. Autologous plasma and serum skin test in

chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* **166**, 1362–1363 (2012).

57. Lee, M. F., Lin, T. M., Liu, S. W. & Chen, Y. H. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria. *PLoS One* **9**, 1–8 (2014).

58. Asero, R. D-dimer: A biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **132**, 983–986 (2013).

59. Triwongwaranat, D., Kulthanan, K., Chularojanamontri, L. & Pinkaew, S. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. *Asia Pac. Allergy* **3**, 100–105 (2013).

60. Radonjic-Hoesli, S. *et al.* Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **54**, 88–101 (2018).

61. Schoepke, N., Młynek, A., Weller, K., Church, M. K. & Maurer, M. Symptomatic dermographism: An inadequately described disease. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29**, 708–712 (2015).

62. Mlynek, A. *et al.* A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin. Exp. Dermatol.* **38**, 360–6; quiz 366 (2013).

63. Maurer, M., Fluhr, J. W. & Khan, D. A. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J. allergy Clin. Immunol. Pract.* **6**, 1119–1130 (2018).

64. Katsarou-Katsari, A. *et al.* Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **22**, 1405–1411 (2008).

65. Roelandts, R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol. Ther.* **16**, 52–56 (2003).

66. Altrichter, S. *et al.* Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J. Dermatol. Sci.* **75**, 88–93 (2014).

67. Heinzerling, L. *et al.* The skin prick test - European standards. *Clin. Transl. Allergy* **3**, 3 (2013).

68. Maurer, M. *et al.* Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **181**, 321–333 (2020).

69. Maurer, M. *et al.* Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **181**, 321–333 (2020).

70. Młynek, A. *et al.* How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **63**, 777–780 (2008).

71. Jáuregui Presa, I. *et al.* Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **24**, 80–86 (2014).

72. Baiardini, I. *et al.* A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **60**, 1073–1078 (2005).

73. Weller, K. *et al.* Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* **133**, 1365-1372.e6 (2014).

74. Weller, K. *et al.* Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **68**, 1185–1192 (2013).

75. Weller, K. *et al.* Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* **67**, 1289–1298 (2012).

76. Kolkhir, P., André, F., Church, M. K., Maurer, M. & Metz, M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin. Exp. Allergy* **47**, 19–36 (2017).

77. Schoepke, N. *et al.* Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **74**, 2427–2436 (2019).

78. Gregoriou, S. *et al.* Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic

urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J. Cutan. Med. Surg.* **13**, 198–203 (2009).

79. Młynek, A. *et al.* The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* **64**, 927–936 (2009).

80. Amsler, E. *et al.* Chronic urticaria and hormones: Is there a link? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 1527–1530 (2016).

81. Champion, R. H., Roberts, S. O., Carpenter, R. G. & Roger, J. H. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br. J. Dermatol.* **81**, 588–597 (1969).

82. Shin, Y. S., Suh, D.-H., Yang, E.-M., Ye, Y.-M. & Park, H.-S. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J. Korean Med. Sci.* **30**, 705–709 (2015).

83. Sánchez Borges, M., Tassinari, S. & Flores, A. [Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria]. *Rev. Alerg. Mex.* **62**, 279–286 (2015).

84. Kasperska-Zajac, A., Sztylc, J., Machura, E. & Jop, G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **41**, 1386–1391 (2011).

85. Kasperska-zajac, A., Grzanka, A. & Damasiewicz-bodzek, A. IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. 1–9 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0145751.

86. Tedeschi, A. *et al.* Plasma levels and skin-eosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. 1616–1622 (2009) doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02069.x.

87. Boichot, E. *et al.* Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. (2002).

88. Dilek, F. *et al.* Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. **8**, 522–526 (2016).

89. Piemonti, L. *et al.* Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* **164**, 4443–4451 (2000).

90. Woo, Y. R., Jung, K. E., Koo, D. W. & Lee, J. S. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. **27**, 423–430 (2015).

91. Kolkhir, P. *et al.* Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J. allergy Clin. Immunol. Pract.* **8**, 318-325.e5 (2020).

92. Asero, R. *et al.* Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **119**, 705–710 (2007).

93. Confino-Cohen, R. *et al.* Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 1307–1313 (2012).

94. Grattan, C. E. Basophils in chronic urticaria. *J. Investig. dermatology. Symp. Proc.* **6**, 139–140 (2001).

95. Kasperska-Zając, A. *et al.* Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **31**, 394632017750440 (2018).

96. Lin, C.-K. E., Kaptein, J. S. & Sheikh, J. Differential expression of microRNAs and their possible roles in patients with chronic idiopathic urticaria and active hives. *Allergy Rhinol. (Providence).* **8**, 67–80 (2017).

97. Grattan, C. E., Francis, D. M., Slater, N. G., Barlow, R. J. & Greaves, M. W. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet (London, England)* **339**, 1078–1080 (1992).

98. Zuberbier, T. & Maurer, M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and

therapy. *Acta Derm. Venereol.* **87**, 196–205 (2007).

99. Staevska, M. *et al.* The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, 676–682 (2010).

100. Sanada, S., Tanaka, T., Kameyoshi, Y. & Hide, M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch. Dermatol. Res.* **297**, 134–138 (2005).

101. Bagenstose, S. E., Levin, L. & Bernstein, J. A. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J. Allergy Clin. Immunol.* **113**, 134–140 (2004).

102. Zuberbier, T., Iffländer, J., Semmler, C. & Henz, B. M. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm. Venereol.* **76**, 295–297 (1996).

103. Asero, R. & Tedeschi, A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **20**, 386–390 (2010).

104. Zhao, Z.-T. *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* **137**, 1742-1750.e4 (2016).

105. Saini, S. *et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **128**, 567–73.e1 (2011).

106. Vena, G. A., Cassano, N., Colombo, D., Peruzzi, E. & Pigatto, P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 705–709 (2006).

107. Molinelli, E., Brisigotti, V., Paolinelli, M. & Offidani, A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Neutrophilic Dermatoses. *Curr. Pharm.*

Biotechnol. **21**, (2020).

108. Yalcin, A. D. Advances in Anti-IgE Therapy. **2015**, (2015).

109. Zheng, L. *et al.* Fine epitope mapping of humanized anti-IgE monoclonal antibody omalizumab. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **375**, 619–622 (2008).

110. Chang, T. W. *et al.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **135**, 337-342.e2 (2015).

111. Stämpfli, M. R., Miescher, S., Aebischer, I., Zürcher, A. W. & Stadler, B. M. Inhibition of human IgE synthesis by anti-IgE antibodies requires divalent recognition. *Eur. J. Immunol.* **24**, 2161–2167 (1994).

112. Metz, M., Ohanyan, T., Church, M. K. & Maurer, M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J. Dermatol. Sci.* **73**, 57–62 (2014).

113. Slavin, R. G. *et al.* Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **123**, 107-113.e3 (2009).

114. Ferrer, M. *et al.* Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur. J. Dermatology* **27**, 455–463 (2017).

115. Sabroe, R. A. *et al.* Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 492–499 (2002).

116. Simon, H. The New England Journal of Medicine . No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N. Engl. J. Med.* **29**, 1230–5 (1993).

117. Sánchez, J., Zakzuk, J. & Cardona, R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J. allergy Clin. Immunol. Pract.* **6**,

177-182.e1 (2018).

118. Asero, R. *et al.* Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **17**, 453–459 (2017).

119. Spector, S. L. & Tan, R. A. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: additional reports on omalizumab. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* vol. 101 647 (2008).

120. Spector, S. L. & Tan, R. A. Omalizumab also successful in chronic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 121 784; author reply 784-5 (2008).

121. Kaplan, A. P., Joseph, K., Maykut, R. J., Geba, G. P. & Zeldin, R. K. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* **122**, 569–573 (2008).

122. GOBER, L., STERBA, P., ECKMAN, J. & SAINI, S. Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* **121**, S147–S147 (2008).

123. Magerl, M. *et al.* Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 126 665–666 (2010).

124. Kaplan, A. *et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **132**, 101–109 (2013).

125. Maurer, M. *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* **368**, 924–935 (2013).

126. Saini, S. S. *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h 1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J. Invest. Dermatol.* **135**, 67–75 (2015).

127. Kaplan, A. *et al.* Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **137**, 474–481 (2016).

128. Hide, M. *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J. Dermatol. Sci.* **87**, 70–78 (2017).

129. Kulthanan, K., Tuchinda, P., Likitwattananurak, C., Weerasubpong, P. & Chularojanamontri, L. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria?: A retrospective study in Asian patients. *J. Dermatol.* **45**, 17–23 (2018).

130. Nettis, E., Di Leo, E., Foti, C., Cegolon, L. & Vacca, A. Efficacy and rapid activity of omalizumab retreatment in chronic spontaneous urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* **78**, 1211–1213 (2018).

131. Asero, R. Efficacy of omalizumab 150 mg/month as a maintenance dose in patients with severe chronic spontaneous urticaria showing a prompt and complete response to the drug. *Allergy* vol. 73 2242–2244 (2018).

132. Curto-Barredo, L. *et al.* Omalizumab updosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *The British journal of dermatology* vol. 179 210–212 (2018).

133. Di Bona, D. *et al.* Long-term 'real-life' safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir. Med.* **130**, 55–60 (2017).

134. Konstantinou, G. N., Chioti, A. G. & Daniilidis, M. Self-reported hair loss in patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: an under-reported, transient side effect? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **48**, 205–207 (2016).

135. Pinto Gouveia, M., Gameiro, A., Pinho, A. & Gonçalo, M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin. Exp. Dermatol.* **42**, 735–742 (2017).

136. Maurer, M. *et al.* The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic

idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 141 1138-1139.e7 (2018).

137. Long, A. *et al.* Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 560-567.e4 (2014).

138. Metz, M., Ohanyan, T., Church, M. K. & Maurer, M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J. Dermatol. Sci.* **73**, 57–62 (2014).

139. Nettis, E., Cegolon, L., Di Leo, E., Canonica, W. G. & Detoraki, A. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: An Italian real-life experience. *Ann. allergy, asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy, Asthma, Immunol.* **120**, 318–323 (2018).

140. Magen, E., Chikovani, T., Waitman, D.-A. & Kahan, N. R. Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria. *Allergy asthma Proc.* **40**, 273–278 (2019).

141. Vena, G. A. & Cassano, N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **49**, 208–212 (2017).

142. Ye, Y.-M. *et al.* Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm. Venereol.* **93**, 156–160 (2013).

143. Chung, S.-D., Wang, K.-H., Tsai, M.-C., Lin, H.-C. & Chen, C.-H. Hyperlipidemia Is Associated with Chronic Urticaria: A Population-Based Study. *PLoS One* **11**, e0150304 (2016).

144. Chang, H.-W. *et al.* Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann. allergy, asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy, Asthma, Immunol.* **116**, 554–558 (2016).

145. Falay Gur, T., Savas Erdogan, S., Erdemir, V. A. & Doğan, B. Effect of omalizumab

use on glucose homeostasis in non-diabetic patients with chronic urticaria. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 1–6 (2020) doi:10.1080/15569527.2020.1818769.

Ringraziamenti

Innanzitutto voglio ringraziare i miei genitori per avermi permesso di affrontare questo percorso di studi con dei valori importanti che mi consentiranno di diventare un bravo medico e soprattutto per la grande pazienza dimostrata.

Un ringraziamento va alle mie due nonne, Maria che mi protegge dal cielo e Irma che è con me tutti i giorni, mi hanno fatto crescere comprendendo ciò che è importante.

Un ringraziamento va ai miei parenti per aver permesso di iniziare a far pratica nell'arte medica.

Altro ringraziamento va ai miei amici i quali hanno consentito di alleggerire il lungo e complesso percorso di studi.

Infine mi permetto di fare un complimento a me stesso, bravo Matteo.