

INDICE

INTRODUZIONE	3
---------------------------	---

Capitolo 1

ORTICARIA	5
------------------------	---

1.1 Definizione	5
-----------------------	---

1.2 Epidemiologia	6
-------------------------	---

1.3 Patogenesi	8
----------------------	---

1.4 Manifestazioni cliniche	16
-----------------------------------	----

1.5 Classificazione	21
---------------------------	----

1.5.1 Orticaria acuta	21
-----------------------------	----

1.5.2 Orticaria cronica.....	23
------------------------------	----

1.5.3 Orticaria spontanea.....	23
--------------------------------	----

1.5.4 Orticaria inducibile.....	25
---------------------------------	----

1.6 Criteri diagnostici.....	31
------------------------------	----

1.7 Comorbidità associate	44
---------------------------------	----

1.8 Terapia.....	54
------------------	----

1.8.1 Eliminazione cause sottostanti e/o fattori scatenanti.....	55
--	----

1.8.2 Trattamento farmacologico raccomandato.....	56
---	----

1.8.3 Trattamenti sintomatici alternativi	62
---	----

1.8.4 Trattamenti emergenti	65
-----------------------------------	----

Capitolo 2

VACCINAZIONE PER SARS-COV-2	69
2.1 SARS – CoV – 2	69
2.2 Principi della vaccinazione e tipologie di vaccino	74
2.2.1 Vaccini a mRNA	81
2.2.2 Vaccini a vettore virale	84
2.2.3 Vaccini proteici	88
2.2.4 Vaccini inattivati	89
2.3 Principali eventi avversi	93
2.4 Orticaria e SARS – CoV–2	105

Capitolo 3

STUDIO SPERIMENTALE	112
3.1 Obiettivi.....	112
3.2 Materiali e metodi	113

Capitolo 4

RISULTATI	120
DISCUSSIONE	125
CONCLUSIONE	140
BIBLIOGRAFIA	142

INTRODUZIONE

SARS-CoV-2 (Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus 2) è un nuovo β -Coronavirus. I primi casi sono emersi a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019 e nel marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato l'epidemia di COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) una pandemia globale.

Gli sforzi per ridurre la diffusione e la gravità dell'infezione dal virus hanno portato allo sviluppo accelerato di diversi vaccini COVID-19. Infatti, nel dicembre 2020 è iniziata in Europa la campagna di vaccinazione contro SARS-CoV-2. Con la possibilità di vaccinarsi è arrivata un'arma fondamentale nella lotta all'epidemia, la più efficace ed economica.

Se normalmente per lo sviluppo di un vaccino si impiegano circa 10 anni, in questo contesto, spinti dall'urgenza di fronteggiare la pandemia e dal sostegno offerto da numerose fonti di finanziamento, le ricerche internazionali hanno proceduto a una velocità senza precedenti nel perseguimento di un vaccino efficace e sicuro.

Al momento, diversi vaccini COVID-19 basati su mRNA e DNA sono disponibili in tutto il mondo, grazie all'approvazione accelerata della Food and Drug Administration e i percorsi di autorizzazione all'uso di emergenza.

Tuttavia, è anche vero che non c'è stato sufficiente tempo per studiare tutti gli effetti avversi di questi vaccini, soprattutto per quanto riguarda quelli a lungo termine e le nuove tecnologie vaccinali, come i vaccini a mRNA.

Con l'aumento del numero di persone che ricevono la vaccinazione, infatti, ci troviamo inevitabilmente di fronte a crescenti reazioni avverse. È certo, tuttavia, che i benefici della vaccinazione contro SARS-CoV-2 superano ancora i potenziali rischi.

Le reazioni avverse più comuni ai vaccini COVID-19, ad oggi segnalate, sono non allergiche, come sintomi simil-influenzali e reazioni al sito di iniezione, mentre le

reazioni di ipersensibilità immediata, come anafilassi e orticaria acuta, probabilmente dirette contro gli eccipienti sensibilizzanti dei vaccini, sono fortunatamente più rare.

Questo lavoro di tesi si pone l'obiettivo di indagare, in particolare, la relazione tra l'orticaria cronica e la vaccinazione COVID-19, la quale non è stata ancora chiarita, dal momento che i dati nella letteratura scientifica sono tuttora piuttosto scarsi.

L'orticaria è una patologia mucocutanea che si manifesta con pomfi, angioedema o entrambi; è una risposta infiammatoria della cute e delle mucose conseguente alla liberazione di mediatori chimici vasoattivi da parte di mastociti e basofili.

Può essere acuta, se dura meno di 6 settimane, o cronica, se persiste o ricorre per oltre 6 settimane; quest'ultima è ulteriormente classificata in spontanea e inducibile.

L'orticaria cronica (CU) è una malattia comune in tutto il mondo, che colpisce l'1-2% della popolazione, tutte le età, sia uomini che donne. È una patologia caratterizzata da remissioni e riacutizzazioni, con durata variabile, di solito diversi anni; i fattori che innescano ed esacerbano l'orticaria cronica sono ben noti, tra cui anche diversi vaccini già ben consolidati, ma non è chiaro se la vaccinazione COVID-19 sia tra questi.

La CU è una condizione particolarmente invalidante, compromette la qualità di vita e influisce sulle prestazioni scolastiche e lavorative; proprio per questa ragione, a causa della preoccupazione di un'esacerbazione dell'orticaria cronica in seguito alla somministrazione del vaccino per SARS-CoV-2, molti pazienti potrebbero essere indotti ad interrompere il protocollo di vaccinazione.

In questo studio, attraverso la somministrazione di un questionario a pazienti con orticaria cronica trattati nella SOD Clinica di Dermatologia – AOU – Ospedali Riuniti di Ancona, si vuole indagare se la vaccinazione per COVID-19 possa rappresentare un trigger per la riacutizzazione o la nuova insorgenza dell'orticaria cronica.

Capitolo 1

ORTICARIA

1.1 Definizione

L'orticaria è una patologia mucocutanea che si manifesta con pomfi, angioedema o entrambi. È una risposta infiammatoria della cute e delle mucose conseguente alla liberazione di mediatori chimici vasoattivi da parte di mastociti e basofili.

Il termine “orticaria” deriva dal nome latino *Urtica*, poichè i sintomi che caratterizzano il disturbo ricordano le manifestazioni cutanee che compaiono dopo il contatto con l’ortica, che nelle foglie presenta una sostanza revulsiva, irritante per la pelle.

Può essere acuta, se dura meno di 6 settimane, o cronica, se dura di più; quest’ultima può essere generalmente classificata in orticaria cronica spontanea (CSU) e orticaria cronica inducibile (CIndU).

Mentre la CSU è caratterizzata dalla comparsa spontanea di pomfi, la CIndU può essere innescata da fattori di induzione esterni (fattori scatenanti definiti e riproducibili, come attrito, freddo, calore, radiazione solare, pressione o esercizio fisico, o sconosciuti).

L'orticaria deve essere differenziata da altre condizioni mediche, in cui pomfi, angioedema o entrambi possono verificarsi nel contesto di un ampio spettro di manifestazioni, ad esempio anafilassi, sindromi autoinfiammatorie, vasculite orticarioide o angioedema mediato da bradichinina, incluso l'angioedema ereditario.¹

La CU è una malattia comune in tutto il mondo che colpisce persone di tutte le età, sia uomini che donne. È una forma caratterizzata da remissioni e riacutizzazioni. Ha una

durata variabile ma di solito dura per diversi anni, in media dai 3 ai 5, con remissione che si verifica entro 1 anno dall'esordio anche nell'80% dei casi e oltre i 5 anni, fino anche a 10, nel 14% dei pazienti (CIndU con tasso di risoluzione inferiore rispetto alla CSU); in particolare, c'è una diretta relazione tra la severità della malattia e la sua durata.

Spesso comunque richiede più di 1 anno prima che si arrivi ad una gestione efficace.^{2,3}

Tra le malattie della pelle, infatti, la CU è una malattia particolarmente invalidante, che compromette la qualità della vita e influisce sulle prestazioni lavorative e scolastiche, con mancanza di sonno, alti livelli di ansia e disagio psicologico.^{1,4}

1.2 Epidemiologia

L'orticaria, nella sua definizione più generale, è un disturbo dermatologico molto comune, tanto che si stima che almeno il 15-25% della popolazione abbia almeno un episodio di orticaria una volta nella vita. Questa patologia ha, infatti, un elevato carico socioeconomico in tutto il mondo; tuttavia, l'epidemiologia globale dell'orticaria e le sue tendenze geografiche e temporali non sono ben studiate.

Nel 2022 il tasso di prevalenza riportato dell'orticaria varia dall'8% al 24%, a seconda della fascia di età, del metodo di campionamento e della posizione geografica, con un tasso di prevalenza di circa l'1-2% per l'orticaria cronica.⁵ Nel dettaglio, la CU è presente in ogni paese a livello globale e la sua prevalenza è aumentata di 2-10 volte nell'ultimo decennio.²

L'incidenza dell'orticaria acuta è più alta nei soggetti atopici, condizione più comune nei bambini e nei giovani adulti, mentre la forma cronica è più comune tra la quarta e la quinta decade. In generale, l'orticaria è più comune nelle femmine rispetto ai maschi, nei bambini

rispetto agli adulti⁶ e nelle regioni con un prodotto interno lordo pro capite inferiore.

Uno studio epidemiologico del 2021 riporta, infatti, che le femmine hanno un tasso di prevalenza standardizzato per età più elevato rispetto ai maschi.⁷

Inoltre, questo studio ha approfondito anche l'aspetto geografico. Infatti, mentre studi epidemiologici precedenti avevano già rilevato differenze geografiche di incidenza e prevalenza dell'orticaria (nello specifico, studi asiatici hanno mostrato una prevalenza puntuale di orticaria cronica più alta (1,4%) rispetto a quelli europei (0,5%) e nordamericani (0,1%)⁶), questo recente studio ha rilevato che i paesi con uno sviluppo socioeconomico più basso hanno un'incidenza, una prevalenza, tassi di orticaria standardizzati per età e morbilità, più elevati.

Il maggiore carico di orticaria nelle regioni a basso reddito può anche essere spiegato dal maggiore numero di malattie infettive e inquinamento ambientale in queste regioni.

Una relazione causale tra orticaria, infezioni (in particolare parassitosi o infezioni virali⁸) e inquinamento è, infatti, ben consolidata.

Altro risultato da questa aggiornata indagine epidemiologica globale è che l'età di prevalenza più alta per 100.000 abitanti risulta essere compresa tra 1 e 4 anni.

I bambini hanno, oltretutto, una maggiore morbilità della malattia rispetto agli adulti e le femmine hanno un carico di malattia maggiore rispetto ai maschi. Al contrario, età, sesso e posizione geografica non hanno avuto alcun impatto sulla durata media della malattia.

La scoperta che i pazienti pediatrici hanno maggiore incidenza e morbilità della malattia rispetto agli adulti è, tuttavia, in contrasto con studi precedenti che suggeriscono come l'orticaria sia meno comune nei bambini (circa un decimo rispetto agli adulti).

La ragione di questa differenza tra i risultati attuali e gli studi precedenti non è chiara, una potrebbe essere che la maggior parte degli studi sono stati svolti in paesi ad alto reddito.⁷

1.3 Patogenesi

Sebbene la patogenesi dell'orticaria non sia ancora completamente compresa, è ben noto che i suoi segni e sintomi sono dovuti all'attivazione dei mastociti e dei basofili cutanei e al successivo rilascio e azione dei loro mediatori, come meccanismo di autoreattività.

In particolare, sono l'istamina e altri mediatori vaso-attivi a provocare l'attivazione delle terminazioni nervose sensoriali (responsabile del prurito), la vasodilatazione e lo stravasamento plasmatico, nonché il reclutamento cellulare. Tra questi altri mediatori, preformati nei granuli mastocitari o di nuova sintesi, troviamo la triptasi, il fattore di attivazione piastrinica (PAF), la serotonina, le anafilotossine C3a e C5a, neuropeptidi, metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandina D2, leucotrieni C4, D4 ed E4) e le citochine rilasciate dai mastociti cutanei attivati (IL-6, IL-8, IL-10 e altre). Nel dettaglio, la triptasi, rilasciata in associazione all'istamina può causare il clivaggio di C3 in C3a e C3b; C3a come già detto è una anafilotossina con diverse azioni, tra cui anche quella di richiamare le cellule dell'immunità, mentre C3b innesca la via alternativa del complemento.

Istologicamente, infatti, i pomfi sono caratterizzati da edema, cioè stravasamento di liquidi e proteine, del derma superiore e medio, dovuto ad una dilatazione e una permeabilità aumentata delle venule post-capillari e dei vasi linfatici del derma superiore. Nell'angioedema, invece, cambiamenti simili si verificano principalmente nel derma inferiore e nel sottocute o nel tessuto sottomucoso.

La tumefazione persiste fino al riassorbimento dei liquidi interstiziali e a quel punto la cute torna normale senza esiti di alcun tipo. La pelle colpita da pomfi mostra poi un infiltrato perivascolare infiammatorio misto di intensità variabile, costituito da cellule T, eosinofili, basofili e altre cellule. La necrosi vaso-parete, al contrario, segno distintivo

della vasculite orticarioide, non si verifica nell'orticaria propriamente detta. Anche la pelle non lesionale dei pazienti con CSU mostra una sovraregolazione delle molecole di adesione, eosinofili infiltranti, alterata espressione delle citochine e talvolta un aumento del numero di mastociti da lieve a moderato.

Le cause di attivazione e degranolazione dei mastociti nell'orticaria sono però eterogenee: può essere potenzialmente un qualsiasi stimolo, immunologico o non immunologico, a scatenare tale reazione del sistema immunitario.

Per quanto riguarda l'orticaria acuta è spesso il cross-linking da parte di un allergene alle IgE sui recettori mastocitari, in soggetti presensibilizzati, a scatenarne la degranolazione; oppure potrebbe avere un ruolo anche il legame dei PAMP (profili molecolari associati ai patogeni) dei microrganismi ai Toll-Like Receptors presenti sui mastociti, il che spiegherebbe la forte associazione dell'orticaria acuta con infezioni batteriche o virali.

Anche nell'orticaria cronica inducibile ci sono specifici e definiti trigger in grado di causare l'attivazione dei mastociti; al contrario, nell'orticaria cronica spontanea non ci sono evidenti fattori scatenanti esterni e i fattori che danno inizio ai sintomi derivano dall'interno del paziente. La maggior parte dei pazienti con CSU ha, quindi, una causa autoimmune mediata da autoanticorpi, dimostrata anche dal fatto che il 50% di tali pazienti reagisce con lo sviluppo di un pomfo all'iniezione intradermica del proprio siero (test con siero autologo – ASST). Inoltre, quando un autoanticorpo si lega al bersaglio ne consegue l'attivazione del complemento, con successiva formazione di C5a che si lega al recettore C5a dei mastociti, con attivazione e degranolazione di questi.

Sicuramente, rispetto ai soggetti sani, i mastociti cutanei di questi pazienti rilasciano più istamina già spontaneamente e anche in risposta a molecole aspecifiche.

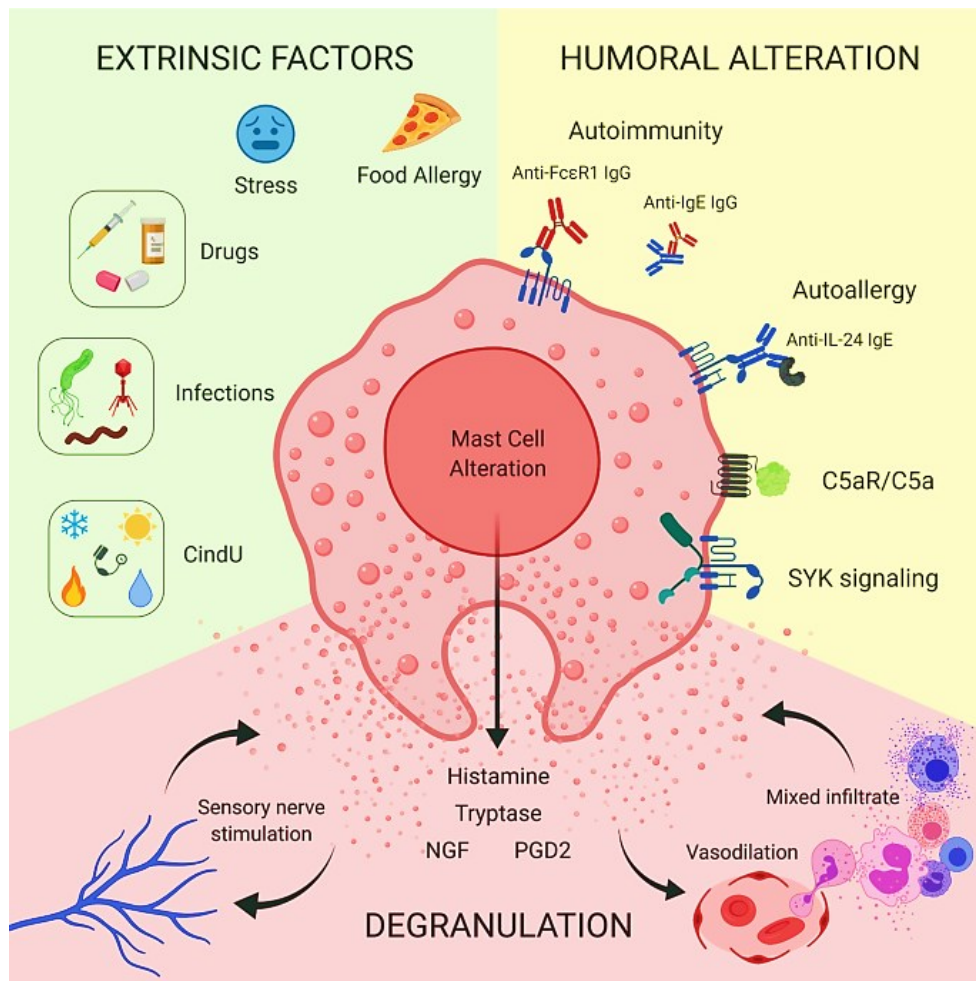
Sulla base di prove recenti, è noto che possibili cause della CSU includono un'ipersensibilità di tipo I secondo Gell&Coombs (CSU autoallergica: con autoanticorpi IgE contro autoantigeni) e un'ipersensibilità di tipo IIb (CSU con autoanticorpi IgG contro le IgE del paziente o il suo recettore ad alta affinità – FcεRI – situato sulla superficie di basofili e mastociti, o contro entrambi).^{1,3}

Tuttavia, varie infezioni sono state associate, oltre che alla forma acuta di orticaria, anche alla CSU: queste includono batteri (*Helicobacter P.*, Stafilococchi, Streptococchi, *Mycoplasma P.*, *Yersinia*), virus (virus dell'epatite, Parvovirus B19, Norovirus, Sars-Cov-2) e parassiti (*Anisakis simplex*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba*).⁹ La causa non è ancora del tutto compresa, ma potrebbe essere una risposta autoimmune scatenata dall'infezione con un meccanismo di mimetismo molecolare.

Sebbene altamente improbabile, non si può escludere che in alcuni casi di CSU l'anomalia primaria risieda nei mastociti stessi, per esempio tramite alterazioni intrinseche o genetiche che provocano attività alterate delle vie di trasduzione del segnale, come avviene nella mastocitosi. Se questo fosse il caso, sarebbe probabile che la condizione sia sistemica, piuttosto che confinata alla pelle. Pertanto, è più probabile che i mastociti cutanei nei pazienti con CSU non siano intrinsecamente anormali, ma diventino sempre più sensibili o “instabili” o si attivino a causa di alcuni fattori anormali presenti nell'ambiente circostante. Tanto è che esistono anche fattori non immunologici che potrebbero influenzare la funzione dei mastociti nella pelle, come i componenti del sistema del complemento e neuropeptidi, in particolare quelli legati allo stress.¹⁰

Nella CSU a causa sconosciuta, infatti, meccanismi ancora non noti sono coinvolti nella modulazione e degranolazione della mastocellula cutanea.

Figura 1. Segnali di attivazione della mastocellula e conseguenze della degranulazione¹¹



Entrando più nel dettaglio, secondo la teoria dell'autoimmunità di tipo 1 o "autoallergia", gli anticorpi IgE sono diretti contro un elemento del self. Gli autoantigeni possono quindi essere riconosciuti dalle IgE sui mastociti o sui basofili, causandone la degranulazione. Ad oggi, è stato dimostrato che anticorpi IgE anti-tireoperossidasi, anti-tiroide, anti-DNA a doppio filamento e anti-IL24 possono svolgere un ruolo in alcuni pazienti con CSU.² Secondo questo modello di "autoallergia", il ruolo principale nella patogenesi è svolto, in particolare, dai cosiddetti "anticorpi IgE citochinergici".

Le IgE citochinergiche sono una sottopopolazione di anticorpi IgE, diverse dalle IgE descritte classicamente che mediano l'anafilassi. Le IgE citochinergiche sono definite anticorpi "antigene-indipendenti", riflettendo l'idea che siano rilasciate nel siero a velocità costante, con una debole attività immunogenica, ma potendo legare il FcεRI anche in assenza dell'antigene.

In particolare, oltre che scatenare la degranolazione di mastociti e basofili, inducono l'attivazione dei recettori di riconoscimento del pattern intracellulare (PRR) e dei recettori Toll-like (TLR 7 e TLR 9), che formano omodimeri al momento dell'ingaggio.

La cascata di segnalazione dei TLR comporta la trasduzione del segnale tramite intermedi MyD88/IRAK/TRAF, che alla fine portano all'attivazione del fattore nucleare kappa-light-chain-enhancer delle cellule B attivate (NF-κB). Questo regolatore della trascrizione media l'espressione delle citochine principali nella risposta infiammatoria, IL-6 e IFN-γ. Rilasciando questi potenti mediatori della risposta acuta, le IgE citochinergiche sono quindi in grado di suscitare violente reazioni infiammatorie.

Evidenza di questa patogenesi è data anche dall'Omalizumab, farmaco che lega il dominio Cε3 delle IgE libere, ne impedisce il legame al recettore IgE ad alta affinità (FcεRI) e sottoregola l'espressione di FcεRI sui mastociti e sui basofili.

Questa attività di omalizumab inibisce la formazione di grandi aggregati di FcεRI (tipici delle IgE altamente citochinergiche), evitando l'attivazione dei mastociti e il conseguente rilascio di queste citochine proinfiammatorie. Tutte queste azioni giustificano la riduzione dei livelli sierici di IL-6 e IFN-γ osservata nei pazienti con CSU durante il trattamento con omalizumab, in concomitanza con la risoluzione clinica.

È infatti noto che l'interferone svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi delle malattie autoimmuni e, in particolare, gli IFN di tipo 1 contribuiscono a plasmare le

risposte immunitarie innate e adattative, mentre il ruolo dell'IFN- γ di tipo 2 nella patogenesi e nel mantenimento delle malattie autoimmuni, è ancora oggi meno compreso. IL-6, l'altra interleuchina correlata all'andamento della CSU, è nota per essere un fattore fondamentale per l'espressione di altre citochine proinfiammatorie nella cascata infiammatoria, come TNF- α e IL1- β , nonché per la produzione di anticorpi.

Di conseguenza, queste due citochine pro-infiammatorie ad alta potenza (IL-6 e IFN- γ) potrebbero essere gli effettori rilevanti nella patogenesi autoimmune alla base della CSU.

In sintesi, mentre nei disturbi allergici il titolo di IgE specifiche per un allergene è direttamente correlato all'entità della risposta allergica, lo stesso non si può dire per la CSU, dove la patogenesi è mediata da IgE autocitochinergiche.

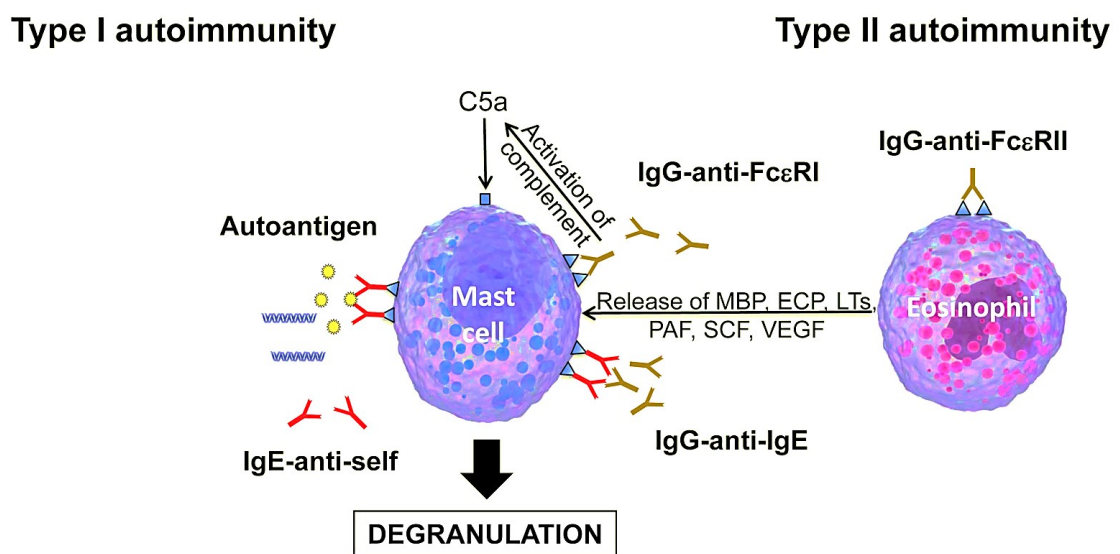
Di conseguenza, anche piccole quantità di questi autoanticorpi, spesso non rilevabili con le moderne misurazioni di laboratorio, sono in grado di suscitare una potente risposta infiammatoria. Quest'ultimo meccanismo può spiegare l'efficacia di omalizumab anche in pazienti con IgE sieriche totali entro il range di normalità.¹²

Oltretutto, prove crescenti hanno dimostrato che le IgE, legandosi a Fc ϵ RI sui mastociti senza Fc ϵ RI-cross linking, possono promuovere, anche senza degranulazione, la proliferazione e la sopravvivenza dei mastociti e quindi mantenere ed espandere il pool di mastociti. Il coinvolgimento di IgE e Fc ϵ RI può anche diminuire la soglia di attivazione dei mastociti e aumentare la loro sensibilità a vari stimoli attraverso Fc ϵ RI o altri recettori. Inoltre, il legame IgE-Fc ϵ RI potenzia la capacità dei mastociti di immagazzinare e sintetizzare de novo mediatori infiammatori e citochine, così da rilasciarne in maggiore quantità alla successiva degranulazione.¹⁰

Per quanto riguarda, invece, la teoria dell'ipersensibilità di tipo II, le IgG-AAbs possono causare l'attivazione e degranulazione dei mastociti legandosi alle IgE o al recettore ad

alta affinità FcεRI, probabilmente coinvolgendo anche il fattore del complemento C5a e il recettore CD88/C5aR. Analogamente, le IgG-AAbs contro il recettore delle IgE a bassa affinità (FcεRII) sembrano poter indurre la degranulazione mastocitaria, anche però, attraverso l'attivazione degli eosinofili.¹³

Figura 2. Schema delle vie patogenetiche nella CSU¹³



Oltre ai meccanismi autoimmuni appena descritti, anche i fattori della coagulazione, nello specifico il fattore tissutale e la trombina, potrebbero partecipare alla fisiopatologia della malattia. Il fattore tissutale espresso dagli eosinofili, in particolare, può indurre l'attivazione della via estrinseca della coagulazione, portando alla produzione di trombina, che a sua volta può aumentare la permeabilità vascolare sia direttamente, per l'azione sulle cellule endoteliali, sia indirettamente, inducendo la degranulazione dei mastociti, con il conseguente rilascio di istamina e altri mediatori vasoattivi.

A dimostrazione di questo coinvolgimento, è stato riscontrato, infatti, che il D-dimero, prodotto di degradazione della fibrina, è aumentato nelle esacerbazioni dell'orticaria.¹⁴

Figura 3. Interazione orticaria cronica e coagulazione¹⁴

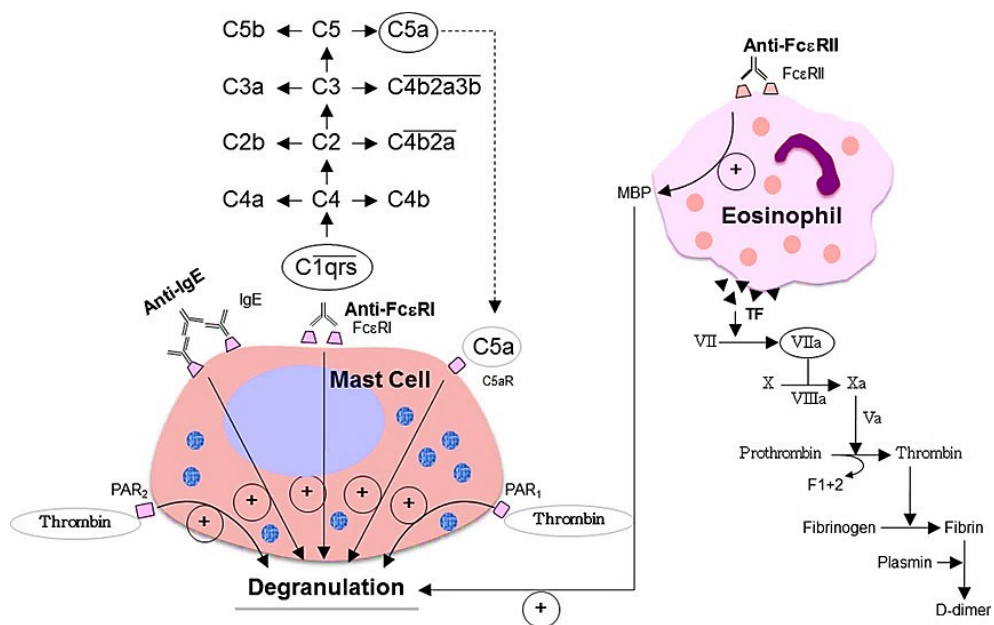
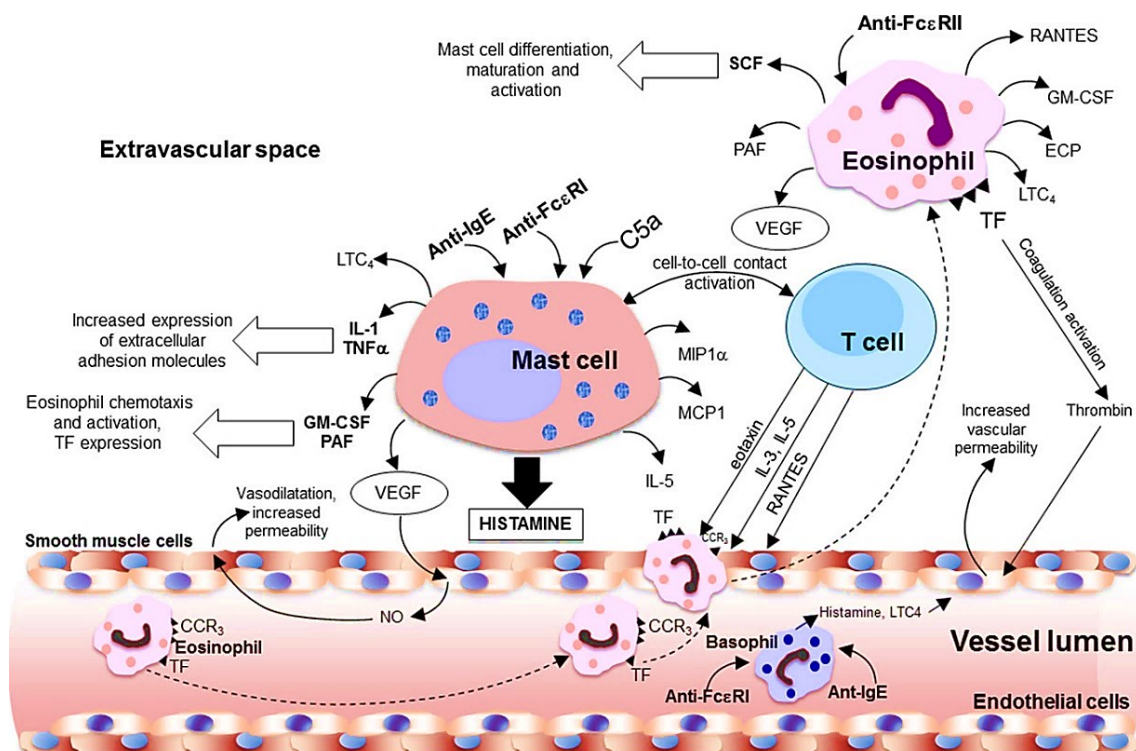


Figura 4. Schema riassuntivo della patogenesi della CSU¹⁴



1.4 Manifestazioni cliniche

L'orticaria è un'eruzione cutanea monomorfa localizzata o diffusa, caratterizzata dalla rapida e imprevedibile, ma transitoria, comparsa di pomfi e/o angioedema. Un terzo dei pazienti (anche la metà nella forma cronica) presenta sia pomfi che angioedema, un 30-40% presenta orticaria isolata con solo pomfi e un 10-20% angioedema isolato.¹⁵

Un pomfo è caratterizzato da tre aspetti tipici:

1. un'eruzione cutanea eritemato-edematosa, cioè un rigonfiamento rotondeggiante o irregolare, superficiale, nettamente circoscritto, di dimensioni variabili da pochi mm a 10-20 cm, di consistenza duro-elastica, di colore roseo o biancastro (quando ha indotto uno schiacciamento dei vasi della papilla), che impallidisce con la pressione, indicando la presenza di vasodilatazione e edema dermico superficiale, ed è quasi invariabilmente circondato da eritema riflesso;
2. prurito da lieve a grave o bruciore, soprattutto se i pomfi sono alle estremità;
3. natura fugace, con la pelle che torna al suo aspetto normale di solito entro 30 minuti, con durata comunque inferiore a 24 h. Questi pomfi possono comparire e scomparire in varie parti del corpo, assumendo un aspetto quasi "migrante".

Figura 5. Pomfi. DERMATOLOGY ATLAS. www.atlasdermatologico.com.br/browse.jsf.



L'angioedema (anche chiamato edema di Quincke) è, invece, caratterizzato da:

1. un gonfiore improvviso e pronunciato, eritematoso o color pelle, della parte più profonda del derma e del sottocute o del tessuto sottomucoso, soprattutto a livello di palpebre, labbra, lingua, intestino (manifestandosi con coliche addominali), genitali ed estremità, ma la zona più pericolosa, che mette a rischio addirittura la vita del paziente, risulta essere la glottide, con la comparsa quindi di tirage, stridore e altri sintomi respiratori per ostruzione al flusso d'aria, che necessitano di trattamento immediato;
2. formicolio, bruciore, calore, senso di oppressione e talvolta dolore;
3. una risoluzione più lenta di quella dei pomfi (può richiedere fino a 72 h).

Figura 6. Angioedema. DERMIS.NET. www.dermis.net.



Lo spettro delle manifestazioni cliniche di diversi tipi e sottotipi di orticaria è molto ampio. Alcune forme di orticaria, circa due terzi dei pazienti adulti con CSU, ma più in generale tutte quelle forme che interessano estese aree cutanee, possono essere accompagnate da sintomi sistemici, come dolore o gonfiore articolare (55,3%), malessere,

nausea, vertigini, mal di testa/affaticamento (47,6%), vampate di calore (42,7%), respiro sibilante o affanno (30,1%), disturbi gastrointestinali (26,2%), palpitazioni o alterazioni della pressione sanguigna (9,7%) e/o coinvolgimento della mucosa.^{5,18}

Il prurito, nel dettaglio, è una delle principali caratteristiche dell'orticaria, con un forte impatto sulla qualità di vita di questi pazienti.

In generale, il prurito porta ad una risposta meccanica sotto forma di grattamento, fisiopatologicamente utile all'organismo per assicurare la rimozione dalla pelle dei fattori esogeni che hanno causato lo stimolo, rappresentando, pertanto, un meccanismo di difesa della pelle.

Tuttavia, nei pazienti con orticaria il prurito non porta a grattarsi la pelle in maniera esagerata come nella dermatite atopica, anzi hanno maggiori probabilità di strofinare, pizzicare o raffreddare la pelle nel tentativo di alleviare la sensazione di prurito, descritta più come bruciore, pizzicore o formicolio. Questo aspetto spiega perché nel contesto di questi pazienti non si riscontrino clinicamente lesioni secondarie da grattamento.

Le sedi più comuni di prurito sembrano essere le braccia, la schiena o le gambe, sebbene il prurito possa interessare un po' tutte le regioni del corpo, accompagnato anche da una sensazione di calore o sudorazione, percepiti anche a volte come prodromi alla comparsa dei pomfi. La maggior parte dei pazienti riferisce attacchi di prurito prevalentemente la sera o la notte, con la conseguente difficoltà ad addormentarsi.

Il prurito è stato a lungo considerato un dolore, anche se semplicemente lieve; in realtà è stata dimostrata la presenza di fibre nervose specializzate a percepire direttamente il prurito a livello periferico: fibre A, a conduzione rapida, e fibre C, terminazioni nervose libere non mielinizzate a conduzione lenta, al confine dermo-epidermico o intraepidermiche, dotate di un gran numero di neurorecettori e neuropeptidi.

Lo sviluppo del prurito cutaneo nell'orticaria, come in altre malattie croniche della pelle, infatti, richiede un'interazione tra cellule infiammatorie e fibre nervose, nel senso di un'interazione neuroimmune bidirezionale: le cellule immunitarie modulano direttamente l'attività delle fibre nervose attraverso il rilascio di neuromediatori, citochine e proteine; allo stesso modo, dopo il rilascio dalle fibre sensoriali in risposta all'istamina, di molecole come la sostanza P, il peptide correlato al gene della calcitonina e il peptide intestinale vasoattivo, queste agiscono sui vasi, causando dilatazione vascolare e stravasamento di plasma. Questo complesso meccanismo di interazione prende il nome di "infiammazione neurogena". Nel dettaglio, i mastociti, con il rilascio di istamina, possono attivare le fibre nervose sensoriali attraverso i recettori istaminergici H1 e H3, inducendo in maniera diretta la sensazione di prurito, ma anche in maniera indiretta attraverso i recettori H4 espressi da altre cellule immunitarie come monociti e linfociti T, che modulano poi l'attività funzionale delle stesse fibre, attraverso il rilascio soprattutto di IL-31, riconosciuta da specifici recettori presenti nelle fibre C sensoriali della pelle. Mentre il meccanismo diretto dell'istamina induce un prurito immediato, è stato dimostrato che l'IL-31 induce prurito lentamente e persiste più a lungo.

Oltre all'istamina, anche altre sostanze rilasciate dai mastociti, come serotonina, triptasi e il fattore di crescita nervoso, hanno la capacità di aumentare l'attività delle fibre nervose sensoriali, tra cui anche quelle che mediano la sensazione di prurito.

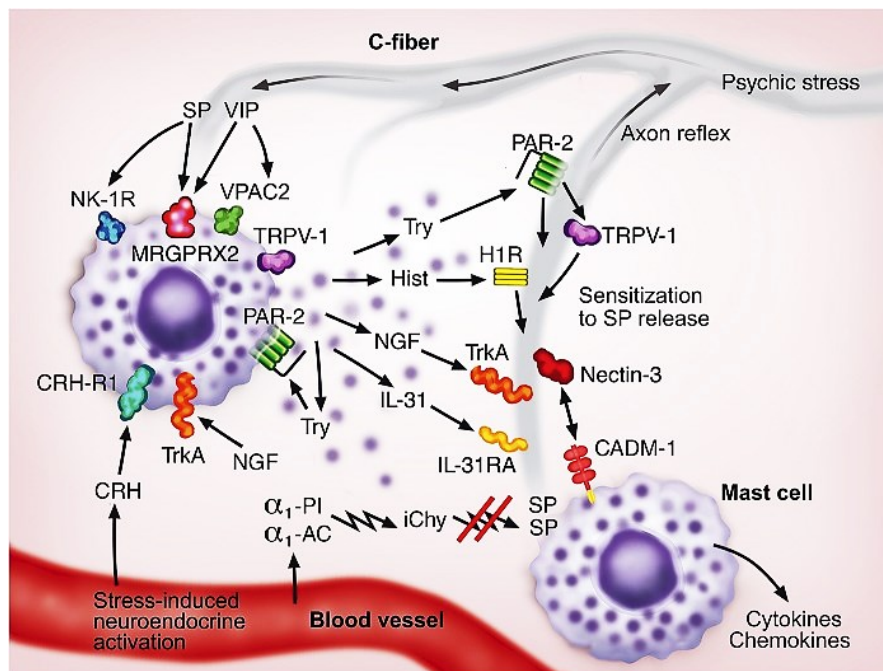
Altro ruolo patogenetico importante nel prurito è dei granulociti eosinofili, presenti spesso in prossimità delle fibre nervose nel derma di pazienti con orticaria cronica.

Queste cellule producono, infatti, sostanze neurotossiche, come la proteina cationica eosinofila e la neurotossina derivata dagli eosinofili.

È stata proposta, inoltre, l'esistenza di un'interazione sinaptica reciproca tra nervi e cheratinociti, con il termine unico di "recettore del prurito", per l'intero complesso delle fibre nervose e delle cellule epidermiche: i cheratinociti esprimono β -endorfina, che è in grado di attivare le fibre non mielinizzate attraverso il recettore μ -oppioide.

Sebbene la dose standard o l'aumento della dose di antistaminico abbia successo in molti pazienti, il fatto che ce ne siano altri che non rispondono a tale terapia dimostra che oltre all'istamina, altri mediatori hanno ruolo nella fisiopatologia del prurito nell'orticaria.^{19,20}

Figura 7. Comunicazione tra mastociti e nervi sensoriali nell'inflammatione neurogena²⁰



1.5 Classificazione

L'orticaria è classificata in base alla sua durata in

- Orticaria acuta
- Orticaria cronica

e in base al ruolo di trigger come

- Orticaria inducibile
- Orticaria spontanea

L'orticaria cronica si sviluppa nel 20-45% dei pazienti che presentano orticaria acuta. Inoltre, in un dato paziente possono coesistere due o più sottotipi di orticaria inducibile, o più in generale di orticaria. Ad esempio, una CIndU concomitante si verifica nel 7-30% dei pazienti adulti con orticaria cronica spontanea.²

Ovviamente la contemporanea presenza di diverse forme di orticaria nel medesimo paziente, soprattutto la combinazione appena descritta, compromette in maniera significativa la sua qualità di vita e rende, oltretutto, più difficile la gestione del paziente stesso, rappresentando un vero e proprio fattore predittivo negativo di risposta al trattamento, nonché di maggiore durata e attività della malattia.

1.5.1 Orticaria acuta

L'orticaria acuta è definita come l'insorgenza di pomfi, angioedema o entrambi che dura meno di 6 settimane. Rappresenta la forma più frequente di orticaria, soprattutto nei bambini; è spesso isolata e autolimitante. Insorge più frequentemente, oltre che nei bambini, nelle donne di età compresa tra 30 e 60 anni e nei soggetti allergici.

Vari agenti possono essere responsabili di questa reazione acuta del sistema immunitario, in diverse modalità, ad esempio tramite inalazione, ingestione, iniezione o contatto con pelle o mucose.

Può essere secondaria a un'infezione virale (fino ad un 40%, soprattutto infezioni delle vie respiratorie superiori, tra cui anche COVID-19), farmaci (9,2%), punture di insetti, lattice, pollini, acari della polvere, sostanze chimiche, mezzo di contrasto, farmaci antinfiammatori non steroidei, sospette allergie alimentari (come fragole, kiwi, pesce, molluschi, crostacei, ma anche latte, cereali, noci, formaggi, uova, cioccolato e nocciole) (0,9%) o altro, come un'importante fattore stressogeno, un cambiamento nello stile di vita e così via. Tuttavia, la causa rimane sconosciuta in più del 50% dei casi.¹⁵

In particolare, per quanto concerne gli agenti infettivi, quelli delle vie respiratorie superiori, la polmonite da micoplasma e le infezioni parassitarie sono stati comunemente riportati come principali cause nei bambini, mentre l'epatite virale e la mononucleosi infettiva sono importanti colpevoli negli adulti.

Molto importante come fattore scatenante potrebbe anche essere l'*Helicobacter pylori* (con fondamentale ruolo anche nella CSU) e, poiché queste eventuali infezioni possono essere facilmente trattate, alcune procedure diagnostiche dovrebbero essere incluse nelle indagini di routine, come appunto la ricerca di questo patogeno.²¹

In genere, in questa forma di orticaria la sintomatologia di pomfi e/o angioedema insorge la sera e se i pomfi sono tanti tendono alla coalescenza, fino a costituire quella che prende il nome di "orticaria gigante", quando i pomfi sono di dimensioni superiori alla norma. Questi episodi acuti si accompagnano tipicamente anche a sintomatologia sistemica, come astenia, cefalea, febbre, sintomi ansiosi, diarrea, ecc.

Molti casi, tuttavia, non hanno bisogno di un trattamento specifico, in quanto l'eruzione spesso si risolve spontaneamente entro pochi giorni.

Come già accennato, inoltre, la maggior parte dei pazienti che presenta una forma di orticaria acuta non evolve necessariamente verso la cronicizzazione, evento che succede invece da un 20 ad un 45% dei casi.

1.5.2 Orticaria cronica

L'orticaria cronica è definita come l'insorgenza di pomfi, angioedema o entrambi, che durano complessivamente più di 6 settimane.

È clinicamente indistinguibile dalla forma acuta, se non per la storia di segni e sintomi quotidiani o quasi, con un decorso intermittente/ricorrente, con la possibilità di ripresentarsi anche dopo mesi o anni di remissione completa, anche in maniera piuttosto imprevedibile. È la forma di orticaria che, per ovvi motivi, compromette maggiormente la qualità di vita del paziente.

Nei pazienti in cui si sospetta un'eziologia, anche in questa forma di orticaria infezioni, farmaci, cibo e fattori psicologici sono i più comunemente associati, sia come fattori scatenanti che riacutizzanti. Tuttavia, la CU rimane comunque una patologia multifattoriale, che può essere aggravata da vari stimoli, ma che difficilmente ne sono una causa singola sufficiente.

1.5.3 Orticaria spontanea

Si definisce spontanea l'orticaria che non riconosce uno stimolo esterno determinato e può essere acuta o cronica (CSU, precedentemente definita idiopatica).

La CSU, nello specifico, si presenta con causa nota nel 30-40% dei casi: autoimmunità di tipo I (autoallergia) e autoimmunità di tipo IIb (autoanticorpi attivanti i mastociti).

Si riconoscono, infatti, una CSU con causa nota e una CSU con causa sconosciuta.¹

Come già affrontato nel contesto dell'orticaria acuta, tra le possibili cause note, le infezioni o i farmaci sono le più comunemente riscontrate.

Per quanto riguarda i farmaci, sono diversi i meccanismi con cui questi agenti possono scatenare le manifestazioni di orticaria, anche se più spesso in forma acuta.

Per le penicilline si parla di una patogenesi immunologica IgE mediata, ma c'è anche un meccanismo non immunologico per liberazione diretta di istamina, come nel caso di amfetamine, altri antibiotici, morfina o codeina; i FANS invece, inibendo le ciclossigenasi, aumentano i livelli di leucotrieni e impediscono la sintesi della prostaglandina E2, inibitore della degranulazione mastocitaria. Al contrario, mezzi di contrasto o anestetici locali possono causare attivazione diretta del complemento.

I pazienti associano frequentemente anche alimenti e additivi alimentari all'insorgenza dei sintomi; tuttavia, l'allergia alimentare sembra essere più una causa di orticaria acuta che di CSU, ma può essere considerata in pazienti con sintomi intermittenti, che insorgono tipicamente entro 1 ora dall'esposizione all'alimento.

In questo contesto i segni e sintomi dell'orticaria possono derivare da un meccanismo diretto di attivazione mastocitaria, come una classica reazione allergica in soggetti presensibilizzati, ma anche da alimenti che forniscono un maggior apporto di istamina, come formaggi fermentati o vino rosso.

In ogni caso, circa il 20% dei pazienti affetti da CSU ha un prick test positivo agli allergeni alimentari e i più comuni sono nocciole, patate, mele, fiocchi d'avena, carne di maiale, manzo e frutti di mare.¹⁵

1.5.4 Orticaria inducibile

La CIndU è ulteriormente sottoclassificata in dermografismo sintomatico, orticaria fredda, orticaria ritardata da pressione, orticaria solare, orticaria da calore, angioedema vibratorio (collettivamente indicate come orticaria fisica cronica), orticaria colinergica, orticaria da contatto e orticaria acquagenica.

Il tipo più comune di CIndU è il dermografismo sintomatico, seguito da orticaria fredda e orticaria ritardata da pressione.⁵

L'orticaria inducibile è, per definizione, scatenata da trigger definiti e specifici.

Questi trigger sono “definiti” perché i pomfi, l'angioedema o entrambi si verificano sempre o mai, rispettivamente quando il trigger è presente o assente.

I trigger sono “specifici” perché ogni sottotipo di orticaria inducibile ha il suo trigger rilevante, ad esempio il freddo nell'orticaria fredda, e questo trigger non è rilevante in altre forme di orticaria inducibile.

Esistono rari sottotipi di orticaria inducibile in cui è richiesta la presenza combinata di due o più trigger definiti e specifici per l'induzione di pomfi, angioedema o entrambi, ad esempio l'orticaria colinergica indotta dal freddo.

Anche alcuni pazienti con orticaria spontanea sperimentano pomfi, angioedema o entrambi indotti da trigger. Questi trigger, però, non sono definiti, in quanto la loro presenza non sempre induce segni e sintomi e perché pomfi, angioedema o entrambi si verificano anche senza trigger, cioè spontaneamente.

Queste orticarie sono di solito croniche e i pomfi sono indotti in modo riproducibile dallo stesso stimolo fisico, ogni volta che si ripresenta sopra soglia.

Segni e sintomi sono solitamente localizzati nelle aree esposte al trigger e sono spesso seguiti da un periodo di refrattarietà.

I pomfi di solito compaiono entro pochi minuti dallo stimolo e durano meno di 2 ore, ad eccezione dell'orticaria ritardata da pressione, dove possono richiedere dai 30 minuti alle 12 ore per svilupparsi, e poi durare per alcuni giorni.

La forma e le dimensioni dei pomfi possono aiutare la diagnosi, ad esempio i pomfi lineari nel dermografismo o i pomfi papulari circondati da un alone rosso nelle orticarie colinergiche o acquageniche.¹

Orticaria da freddo

L'orticaria da freddo può essere indotta dall'esposizione al freddo intenso, come il contatto con cubetti di ghiaccio, aria fredda, acqua del mare, o ingestione di cibi freddi, che può causare edema della lingua o della laringe.

Come si può intuire, questa forma di orticaria ha la sua massima espressione durante il periodo invernale, ma può presentarsi anche in estate, per il contatto con bevande ghiacciate o l'ingresso in stanze con aria condizionata.

In questo caso i pomfi, pruriginosi, sono di carattere puntiforme, almeno inizialmente limitati alla zona esposta al freddo e tendono ad essere un po' più duraturi di altre forme di orticaria, in genere più di 24 ore.

Orticaria da calore

L'orticaria da calore è una forma rara di orticaria inducibile ed è dovuta al contatto con una superficie calda.

Orticaria da esposizione solare

Rappresenta una reazione di ipersensibilità, una rara fotodermatosi idiopatica da esposizione a radiazioni elettromagnetiche naturali (luce visibile e raggi ultravioletti) o artificiali. In questa forma, probabilmente, il fattore scatenante, ossia l'esposizione solare, attiva degli elementi cutanei che agiscono come fotoallergeni, portando alla degranolazione dei mastociti. Si sviluppa entro 5-10 minuti dall'esposizione solare e l'eruzione pomfoide si localizza nelle aree fotoesposte, ma anche in quelle coperte.

Orticaria dermografica

Questa forma di orticaria inducibile, anche detta orticaria factitia, è determinata dalla pressione o dallo sfregamento sulla superficie cutanea.

Letteralmente significa "scrivere sulla pelle". È la più frequente tra le orticarie fisiche, colpisce dal 2 al 5 % della popolazione; tende ad essere una forma di orticaria cronica, ma anche quella con maggior probabilità di risoluzione spontanea. È tipica dei giovani adulti, con un picco di prevalenza nella seconda e terza decade.

Si caratterizza per la presenza di dermografismo sintomatico (diverso dal dermografismo semplice, caratterizzato dal solo arrossamento), ovvero una reazione cutanea con comparsa improvvisa di pomfi pruriginosi e segni lineari rilevati, allo sfiorare, graffiare, accarezzare o strofinare la pelle.

L'orticaria dermografica è una delle forme più invalidanti, perché provoca molto prurito, ma grattarsi provoca l'ulteriore comparsa di pomfi.

Si può facilmente riprodurre in ambulatorio strisciando, sulla cute della porzione superiore del dorso o sulla superficie volare dell'avambraccio, una punta smussa e attendendo la comparsa delle manifestazioni dopo almeno 5 minuti.

Orticaria ritardata da pressione

L'orticaria ritardata da pressione insorge tipicamente dopo 4-12 ore dall'applicazione di uno stimolo pressorio importante e prolungato sulla pelle e dura circa 48 ore.

Può essere determinata da calze, cinta, buste della spesa o una posizione seduta per lungo tempo. Si manifesta con pomfi profondi e dolorosi a comparsa ritardata, che si localizzano più spesso in sede palmo-plantare o ai glutei.

È una delle forme di orticaria inducibile più frequenti, presente anche nel 37% delle CSU.

Angioedema vibratorio

L'angioedema vibratorio si caratterizza per la presenza di lesioni eritemato-edematose sottocutanee in sedi sottoposte a stimoli meccanici ciclici, come nel caso di massaggi, rasoio o strumento a fiato.

Orticaria da contatto

Come altre orticarie inducibili, questa forma è caratterizzata da una improvvisa risposta nel sito cutaneo o mucoso al contatto con un trigger; l'insorgenza è rapida, di pochi minuti, e le reazioni di solito durano meno di 2 ore. Infatti, la malattia è acuta, non cronica, e il fattore scatenante non è fisico, ma può essere una qualsiasi di una grande varietà di sostanze, ad esempio cibo, bevande, piante (ortiche o alghe), animali, profumi, farmaci o conservanti, cosmetici, ma soprattutto lattice.

Orticaria acquagenica

È provocata dal contatto con l'acqua, indipendentemente dalle sue caratteristiche fisico-chimiche di temperatura e pH, incluse lacrime, saliva o sudore.

Già negli anni '60, si era ipotizzato che l'acqua potesse creare con il sebo una sostanza tossica in grado di determinare la degranolazione dei mastociti, oppure si è ipotizzato potesse anche essere una forma sale-dipendente, alla cui base ci sono quindi variazioni della pressione osmotica.²²

Nelle aree esposte al liquido, l'eruzione cutanea pomfoide compare dopo 3-10 minuti, con piccoli pomfi e un tipico alone rosso circostante, che durano da pochi minuti fino ad un'oretta circa, con successiva refrattarietà allo stimolo per diverse ore.

Orticaria colinergica

Questa forma di CIndU si presenta soprattutto quando si attuano sforzi fisici che causano una forte sudorazione, ma più in generale in tutti quei casi in cui la temperatura corporea tende ad aumentare, come nel caso di una doccia, sauna, cibo speziato, piccante o caldo, febbre, ma anche forti emozioni.

È tipico, infatti, che il paziente si senta meglio d'estate, quando la temperatura corporea è più in equilibrio con quella esterna.

Potrebbe essere determinato da un tipo di allergia al sudore, ipersensibilità a componenti del sudore fuoriusciti, probabilmente un antigene secreto dalla *Malassezia globosa*, oppure anche da un effetto diretto dell'acetilcolina nella degranolazione dei mastociti.²³

È clinicamente caratterizzata da piccoli pomfi diffusi, particolarmente pruriginosi, con un tipico alone eritematoso perifollicolare.

Rispetto ad altre forme di orticaria è più spesso associata a manifestazioni sistemiche.

Tabella 1. Tabella riassuntiva dei sottotipi di orticaria cronica

Sottotipi di orticaria cronica	
Orticaria spontanea cronica (CSU)	Orticaria inducibile
Comparsa spontanea di pomfi, angioedema o entrambi per più di 6 settimane, conseguente a cause note o sconosciute.	Orticaria solare Orticaria da calore Orticaria fredda Dermografismo sintomatico Orticaria da contatto Orticaria ritardata da pressione Angioedema vibratorio Orticaria colinergica Orticaria acquagenica

1.6 Criteri diagnostici

Le linee guida internazionali EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI propongono un algoritmo diagnostico per distinguere tra loro i vari tipi di orticaria e permetterne la diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche.

In sintesi, un'anamnesi dettagliata è il primo passo dell'iter diagnostico in tutti i pazienti con orticaria: si deve indagare la storia del paziente, le eventuali patologie concomitanti, la durata, l'aspetto e le sedi di pomfi e/o angioedema, le caratteristiche del prurito, la presenza di sintomatologia sistemica, i diversi fattori scatenanti o aggravanti, le variazioni nell'arco della giornata, la durata complessiva della malattia, l'impatto sulla qualità di vita e l'esecuzione di precedenti test diagnostici o di terapie.

Il secondo passo è l'esame fisico del paziente, nel quale si indaga soprattutto la modalità di presentazione dei pomfi, utilizzando anche, nel caso di orticaria inducibile, specifici test di provocazione, diversi in base al sottotipo, con i relativi test di soglia.

Poiché i pomfi e l'angioedema sono transitori e potrebbero non essere presenti al momento dell'esame obiettivo, né elicitabili, è importante rivedere la documentazione, comprese le immagini, dei segni e sintomi del paziente.

La terza fase, nell'orticaria cronica, è un workup diagnostico di base, con determinate analisi di laboratorio.

Possono essere utili ulteriori test diagnostici selezionati individualmente, in base all'esito dei primi tre passaggi e in base al tipo e sottotipo di orticaria (es Prick test, ricerca per *Helicobacter pylori*, ricerca di autoanticorpi funzionali, test del siero autologo, biopsia cutanea, etc).¹

Tabella 2. Test diagnostici raccomandati nei diversi sottotipi di orticaria¹

Tipi	Sottotipi	Test diagnostici di routine (consigliati)	Programma diagnostico esteso (basato sull'anamnesi) – per l'identificazione delle cause sottostanti o dei fattori scatenanti e per escludere possibili diagnosi differenziali
Orticaria spontanea	Orticaria spontanea acuta	Nessuno	Nessuno
	CSU	Emocromo differenziale VES e/o PCR IgG anti-TPO e IgE totali	Evitare i fattori scatenanti sospetti; test diagnostici per: (i) malattie infettive (es. Helicobacter pylori); (ii) autoanticorpi funzionali (es. test basofili); (iii) disturbi della tiroide (ormoni tiroidei e autoanticorpi); (iv) allergia (test cutanei e/o test di evitamento degli allergeni); (v) CIndU concomitante; (vi) malattie sistemiche gravi (es. triptasi); e (vii) altro (biopsia cutanea)

Orticaria inducibile	Orticaria fredda	Prova di provocazione a freddo (cubetto di ghiaccio sull'avambraccio per 5 minuti in fase di scioglimento sotto i 0°C in un sacchetto di plastica) e test di soglia	Emocromo differenziale e VES o PCR, escludono altre malattie, in particolare le infezioni
	Orticaria ritardata da pressione	Prova di pressione (sfida con 15 libbre di peso sospeso sopra la spalla per 10-15 minuti o dermografometro regolato per diverse pressioni) e test di soglia	Nessuno
	Orticaria da calore	Provocazione del calore e test di soglia	Nessuno
	Orticaria solare	Luce UVA, UVB e visibile di diverse lunghezze d'onda con un simulatore a livello della cute delle natiche e test di soglia	Escludere altre dermatosi indotte dalla luce

Dermografismo sintomatico	Elicitare con una punta smussa e test di soglia (con dermatografometro graduato a molla o FrickTest)	Emocromo differenziale, VES o PCR
Angioedema vibratorio	Prova con vibrazione, ad esempio Vortex-mixer a 1000 rpm applicato sull'avambraccio per 10 minuti o meno	Nessuno
Orticaria acquagenica	Prova di provocazione con panno umido a temperatura corporea applicato per 20 minuti	Nessuno
Orticaria colinergica	Provocazione con esercizio (test ergometrico) e/o bagno caldo (immersione in acqua a 42°C per 15 minuti) e test di soglia	Nessuno

Orticaria da contatto	Patch Test (non immunomediata) o Prick Test (immunomediata)	Nessuno
-----------------------	---	---------

Entrando più nel dettaglio del percorso diagnostico, l'orticaria acuta, poiché autolimitante, di solito non richiede un iter, a parte l'anamnesi per possibili fattori scatenanti.

L'unica eccezione è il sospetto di orticaria acuta dovuta ad un'allergia alimentare in pazienti sensibilizzati, o ad ipersensibilità ai farmaci, soprattutto FANS.

In questi casi, i test allergologici come il Prick Test (da effettuare lontano dalla fase acuta, con interruzione della terapia antistaminica da almeno 5 giorni o dell'eventuale terapia cortisonica orale, se assunta ad alte dosi e per lunghi periodi, da almeno 2 settimane) e l'educazione del paziente possono essere utili per consentire ai pazienti di evitare la riesposizione a fattori causali rilevanti.

Nella CU, invece, il workup diagnostico ha sette obiettivi principali:

1. Confermare la diagnosi ed escludere le diagnosi differenziali;
2. Identificare le cause sottostanti;
3. Identificare le condizioni rilevanti che modificano l'attività della malattia, cioè potenziali fattori scatenanti e/o aggravanti;
4. Verificare la presenza di comorbidità;
5. Identificare le conseguenze, come problemi del sonno, l'angoscia, la salute sessuale, il lavoro, le prestazioni sociali;
6. Valutare i biomarcatori o predittori del decorso e la risposta al trattamento;
7. Monitorare l'attività, l'impatto e il controllo della malattia.

1° STEP – Confermare la diagnosi ed escludere le diagnosi differenziali

In tutti i pazienti con CU, l'iter diagnostico include un'anamnesi completa, un esame obiettivo (compresa la revisione delle immagini di pomfi e/o angioedema), test di base e la valutazione dell'attività e dell'impatto della malattia.

Fondamentale è anche riconoscere se si tratta di una CSU oppure se i sintomi sono inducibili, in base all'associazione con specifici trigger e anche alle caratteristiche cliniche e di durata dei singoli pomfi; nel caso di una storia suggestiva per orticaria cronica inducibile, devono essere eseguiti i test di provocazione (ad esempio Temp Test per l'orticaria da freddo e da caldo, Dermographic Test per il dermografismo sintomatico e l'orticaria ritardata da pressione, ecc) e, se positivi, i relativi test di soglia.^{1,24}

Per quanto riguarda i test laboratoristici di base, invece, questi comprendono un esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e il dosaggio di PCR e/o VES (tutti esami solitamente normali nell'orticaria), in tutti i pazienti, e IgE e IG-anti-TPO o anti-TSH, nei pazienti in cura specialistica. Può essere utile anche l'elettroforesi proteica o l'indagine del complemento, delle IgA e IgE totali, di ANA o fattore reumatoide.

Sulla base dei risultati ottenuti da queste misure, possono poi essere eseguiti ulteriori test diagnostici, ad esempio una biopsia (normalmente non eseguita di routine), come indicato dalle linee guida.

Inoltre, poiché pomfi o angioedema si verificano anche in pazienti con malattie diverse dalla CSU, è fondamentale utilizzare un corretto algoritmo diagnostico per permettere la diagnosi differenziale [Figura 8].

Nei pazienti che sviluppano esclusivamente pomfi (ma non angioedema), è necessario escludere la vasculite orticarioide e le malattie autoinfiammatorie ereditarie (sindromi

periodiche associate alla criopirina, sindrome da iper-IgD, sindrome periodica associata a difetto del recettore del fattore di necrosi tumorale) o acquisite (sindrome di Schnitzler, artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico, malattia di Still a esordio nell'adulto).

Fondamentale in questo contesto è una storia familiare dettagliata, l'età di insorgenza della malattia, quanto tempo durano i singoli pomfi, la contestuale presenza di febbre o dolori articolari, nonché test per marcatori di infiammazione, emocromo con formula (con particolare attenzione a basofili e neutrofili) o analisi genetica in base al sospetto.

Nel caso di persistenza dei pomfi per più di 24 ore, è utile l'esecuzione di una biopsia cutanea, per valutare la presenza di elementi che depongono per orticaria ritardata da pressione, piuttosto che per orticaria vasculite (magari in presenza anche di febbre, leucocitosi neutrofila o se i pomfi scompaiono lasciando lesioni ecchimotiche).

Al contrario, nei pazienti che soffrono esclusivamente di angioedema ricorrente (ma non di pomfi), dovrebbero essere considerati come diagnosi differenziali l'angioedema indotto da ACE-inibitori (o da sartani, inibitori della dipeptidil peptidasi IV, inibitori della neprilisina), dove l'angioedema può verificarsi subito o molti anni dopo l'inizio del farmaco, l'angioedema ereditario mediato dalla bradichinina (HAE) o l'angioedema acquisito da deficit di C1-inibitore.

In questa circostanza è importante, perciò, indagare l'assunzione di ACE-inibitori e nel caso sospenderli, eseguire i test per valutare i livelli e la funzione del complemento, testare gli anticorpi o eseguire analisi genetica in base al sospetto.

Tabella 3. Riassunto diagnosi differenziali ¹

Patologie con pomfi mediate da IL-1	
Vasculite orticarioide	
Malattie autoinfiammatorie ereditarie	Criopirinopatie ^a Sindrome da iper-IgD Sindrome periodica associata a difetto del recettore del fattore di necrosi tumorale
Malattie autoinfiammatorie acquisite	Sindrome di Schnitzler ^b Artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico Malattia di Still a esordio nell'adulto
Patologie con pomfi e/o angioedema da mastocellule	
Mastocitosi cutanea maculopapulare (orticaria pigmentosa)	
Mastocitosi sistemica indolente con coinvolgimento della pelle	
Sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS)	

Anafilassi indotta
dall'esercizio fisico

**Patologie con pomfi
e/o angioedema ed
eosinofilia**

Sindrome di Gleich

Sindrome di Well (cellulite
eosinofila)

**Patologie con
angioedema
mediate da
bradichinina**

Angioedema ereditario

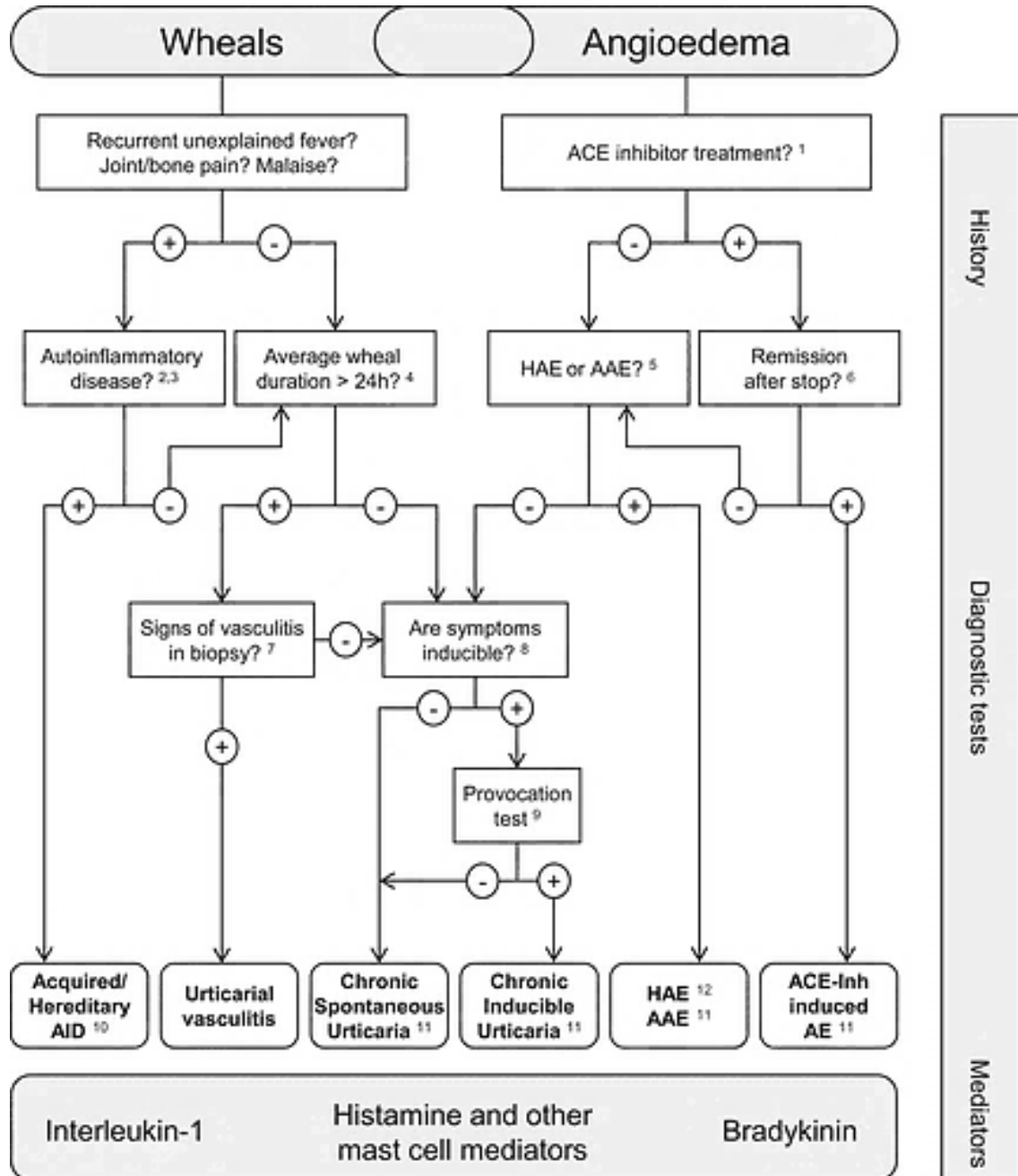
Angioedema acquisito da
deficit di C1-inibitore

Angioedema indotto da
ACE-inibitore

a: sindromi caratterizzate da eruzione, attacchi di febbre ricorrenti, artralgia o artrite, infiammazione oculare, affaticamento e mal di testa. Esistono tre forme riconosciute di CAPS: sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS) o malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID).

b: sindrome caratterizzata da eruzione orticaria ricorrente e gammopatia monoclonale, attacchi febbrili, dolore osseo e muscolare, artralgia o artrite e linfadenopatia.

Figura 8. Algoritmo diagnostico per la diagnosi differenziale in pazienti con pomfi e/o angioedema da più di 6 settimane¹



A AE: angioedema acquisito da deficit di C1-inibitore; ACE-Inh: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AE: angioedema; AID: malattia autoinfiammatoria; HAE: angioedema ereditario.

2° STEP - Identificare le cause sottostanti

Una volta fatta diagnosi di CSU, come già esposto, alla base può esserci un'autoimmunità di tipo I, di tipo IIb o addirittura nessuna causa nota.

L'anamnesi e l'esame obiettivo, accompagnati dai test di base come PCR o conta di eosinofili e basofili, possono fornire indizi su queste cause sottostanti, così come test per le IgG anti-TPO e IgE totali: pazienti con CSU da autoimmunità IIb avranno PCR più spesso elevata, eosinofili e basofili più spesso ridotti, IgE totali basse ed elevati livelli di IgG anti-TPO, con un alto rapporto tra IgG anti-TPO e IgE totali. Test avanzati sono da eseguire in base ai risultati ottenuti. L'attuale gold standard per la diagnosi dell'orticaria cronica spontanea dovuta ad autoimmunità di tipo IIb è costituito da 3 test: il test cutaneo autologo (ASST), il test di rilascio di istamina basofila (BHRA) e il test immunologico per autoanticorpi IgG specifici contro FcεRIα/IgE.

3° STEP - Identificare potenziali fattori scatenanti e/o aggravanti

Farmaci, cibo, stress e infezioni sono i principali fattori che modificano l'attività della malattia; perciò, è importante, in sede di anamnesi, indagare questi fattori e rendere il paziente conscio di possibili riacutizzazioni.

Nello specifico, tra i farmaci in grado di innescare un'esacerbazione della CSU ci sono i FANS, con eccezione del paracetamolo e degli inibitori della COX-2.

Anche il cibo può essere responsabile di esacerbazioni della sintomatologia, cosicché diete a basso contenuto di pseudoallergeni e istamina possono essere utili, soprattutto nella diagnosi dal momento che vanno mantenute solo per un tempo limitato, 3-4 settimane, per evitare effetti avversi.

4° e 5 ° STEP - Verificare la presenza di comorbidità e conseguenze

Nella CSU le comorbidità più comuni sono la forma di orticaria cronica inducibile, altre malattie autoimmuni e allergie. Comuni sono anche i disturbi mentali, come depressione e ansia, disfunzioni sessuali e disturbi del sonno. I risultati di anamnesi, esame obiettivo e test di base che indicano una comorbidità o una conseguenza della CSU dovrebbero richiedere ulteriori indagini, ad esempio screening per malattie specifiche mediante questionari, test di provocazione, ulteriori test di laboratorio o rinvio ad uno specialista. Quello delle comorbidità è un capitolo importante nell'ambito dell'orticaria cronica, perché è ciò che principalmente determina la compromissione della qualità di vita di questi pazienti e quindi merita una trattazione approfondita a seguire.

6° STEP - Valutare i biomarcatori o predittori del decorso della malattia

Nella CSU la durata, l'attività e la risposta al trattamento della malattia sono strettamente correlate alle caratteristiche cliniche e laboratoristiche. Ad oggi non esiste ancora un predittore definito, ma alcuni fattori possono dare un indizio su quale possa essere la gravità, la durata prevista e anche su cosa aspettarsi dal trattamento. Ad esempio, una forma inducibile concomitante (soprattutto se innescata da un trigger fisico), elevata PCR²⁵, elevata attività di malattia, la presenza di angioedema e positività del test con siero autologo possono indicare una lunga durata della CSU e scarsa risposta al trattamento.

7° STEP - Monitorare l'attività, l'impatto e il controllo della malattia

Questo step va eseguito alla prima visita e a ogni follow up. Esistono in tal senso misure di esito che vengono proposte al paziente, che migliorano la gestione clinica, monitorano

la risposta alla terapia e facilitano il confronto dei risultati degli studi di diversi centri:

- Urticaria Activity Score (UAS) e il Weekly Urticaria Activity Score (UAS7)
- Angioedema Activity Score (AAS)
- Chronic urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)
- Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)
- Urticaria Control Test (UCT)
- Angioedema Control Test (AECT)

Nel dettaglio, per valutare l'attività di malattia, i pazienti che sviluppano pomfi dovrebbero essere valutati con l'UAS7, che si basa sulla valutazione dei principali segni e sintomi dell'orticaria, ovvero pomfi e prurito. Si consiglia, infatti, al paziente di documentare i punteggi dell'autovalutazione nelle 24 ore per diversi giorni. L'UAS7 poi non è altro che il punteggio della somma di 7 giorni consecutivi e misura meglio l'attività complessiva della malattia. Pazienti che invece sviluppano angioedema, con o senza pomfi, dovrebbero utilizzare l'AAS. I pazienti che manifestano angioedema e pomfi insieme dovrebbero usare entrambi gli score in combinazione.

Successivamente, oltre all'attività della malattia, è importante valutare l'impatto della malattia sulla qualità di vita con il CU-Q2oL e il AE-QoL, a seconda che il paziente abbia rispettivamente pomfi, angioedema o entrambi.

Per valutare, invece, il controllo della malattia si propongono al paziente semplici questionari di 4 domande, con un periodo di richiamo di 4 settimane, per capire se la malattia è bene o scarsamente controllata: l'UCT se presenta pomfi, con o senza angioedema, l'AECT se presenta angioedema, con o senza pomfi, o entrambi i questionari se presenta pomfi e angioedema insieme.¹

1.7 Comorbidità associate

Tra le malattie della pelle, l'orticaria è un disturbo particolarmente invalidante, con punteggi di qualità della vita simili alla cardiopatia ischemica richiedente bypass, all'asma grave o alla psoriasi da moderata a grave.²

L'impatto non è però solo sulla qualità di vita del paziente, ma anche sulla società, perché l'orticaria è una malattia ad alta prevalenza, di lunga durata e che si associa ad elevati costi diretti e indiretti, dovuti ai farmaci, visite ambulatoriali, trattamenti di pronto soccorso, ricoveri, test di laboratorio, ma anche a un elevato assenteismo o, in misura ancora maggiore, a ridotte prestazioni lavorative e scolastiche.^{7,26}

Nello specifico, sono l'orticaria cronica spontanea e l'orticaria inducibile a impattare significativamente sulla qualità di vita.

Nella CSU il prurito grave e l'insorgenza imprevedibile di pomfi e/o angioedema sono responsabili di disturbi del sonno, disfunzione sessuale, limitazioni alla vita quotidiana, al lavoro, alle prestazioni scolastiche e alle attività sportive, nonché interferenza con la vita all'interno della famiglia e nella società.

Di conseguenza, i pazienti affetti da CSU vivono in una costante aspettativa di nuovi pomfi e/o angioedema, con la conseguente paura del soffocamento qualora colpisse le vie respiratorie, e molti pazienti hanno la sensazione di perdere il controllo sulle proprie vite.

Ulteriori emozioni negative includono imbarazzo, frustrazione, scoraggiamento, stanchezza, debolezza, irritabilità e ansietà: il ritardo diagnostico e nella gestione genera nel paziente un senso di frustrazione, tanto da farlo smettere di cercare cure mediche; la mancata identificazione di una causa sottostante determina imprevedibilità, che impedisce al paziente di programmare qualsiasi attività; il prurito impatta pesantemente

sulla qualità/quantità del sonno e questo si traduce in sonnolenza diurna; l'angioedema e i pomfi, qualora evidenti, generano nel paziente anche vergogna, oltre che compromissione funzionale; e così via.²

Per quanto riguarda l'orticaria inducibile, la compromissione della qualità di vita è legata alla necessità di evitare i trigger specifici, soprattutto nell'orticaria ritardata da pressione e nell'orticaria colinergica.

Oltre all'onere della malattia in sé, ulteriori comorbidità, come un'altra forma di orticaria, atopia, ansia e depressione oppure un'altra malattia autoimmune (più spesso tiroidite autoimmune) sono presenti in oltre il 30% dei pazienti con CSU.

Comorbidità autoimmuni

Circa un terzo dei pazienti con CSU ha una comorbidità autoimmune.

Tra queste, l'autoimmunità tiroidea è la più frequente (soprattutto la tiroidite di Hashimoto), con autoanticorpi antitiroidei (contro la tireoperossidasi, la tireoglobulina e/o il recettore del TSH) riscontrati nel 4-37% dei pazienti con CSU.

Spesso sono stati riscontrati come concomitanti anche il lupus eritematoso sistemico, la psoriasi, la sindrome di Sjogren, il diabete mellito di tipo I (1,8%), la vitiligine (>3%), la celiachia, l'artrite reumatoide (0,6%) e l'anemia perniciosa (>5%).^{2,27}

Nel dettaglio, nella CSU le malattie autoimmuni organo-specifiche sono più diffuse rispetto alle malattie autoimmuni sistemiche (multiorgano o non organo-specifiche).

Da un recente studio risulta, inoltre, che una malattia autoimmune concomitante sia più frequente nel contesto di orticaria cronica spontanea legata ad autoimmunità di tipo IIb.

La relazione orticaria-malattia autoimmune è, in definitiva, ben consolidata, ma non solo perché si sviluppano malattie autoimmuni con una frequenza significativa nel soggetto con orticaria, ma perché è vero anche il contrario, ossia che anche nel paziente che presenta una patologia autoimmune, in particolare patologia autoimmune della tiroide, artrite reumatoide, LES o celiachia, c'è un aumentato rischio di sviluppare orticaria, per un terreno patogenetico comune.²⁸

Che l'orticaria cronica e la malattia della tiroide nello stesso paziente possano essere correlate a un fenomeno autoimmune comune è stato originariamente postulato nel 1971, dimostrando che controllando l'ipertiroidismo si risolveva anche l'orticaria.

Da allora sono stati condotti un gran numero di studi sulle comorbilità della CSU e sull'autoimmunità tiroidea.

In particolare, tra le patologie autoimmuni della tiroide, l'ipotiroidismo e la tiroidite di Hashimoto sono più comuni dell'ipertiroidismo e della malattia di Graves.

La CSU e le malattie autoimmuni della tiroide sono strettamente collegate in molti modi: pazienti con CSU presentano livelli significativamente più elevati di IgG antitiroide e IgE-anti-TPO/TG e l'orticaria, compresa la CSU, è più diffusa nei pazienti con autoimmunità tiroidea.^{29,30}

Esiste, infatti, una possibile relazione patogenetica tra orticaria cronica spontanea e malattie autoimmuni della tiroide: gli autoanticorpi IgE-anti-TPO/TG, quando legati sulla superficie dei basofili, potrebbero causare l'attivazione "autoallergica" e la degranolazione dei mastociti cutanei, probabilmente dopo l'esposizione agli specifici autoallergeni tiroidei extracutanei come TPO e/o TG, che vengono rilasciati in circolazione a seguito di danni autoimmuni alla tiroide.

Gli autoanticorpi antitiroidei IgG, invece, non sembrano direttamente coinvolti nella degranolazione delle mastocellule, ma sembrano comunque aumentare la sensibilità dei mastociti.

Il TSH, in particolare, potrebbe guidare la produzione di citochine proinfiammatorie, da parte di linfociti e monociti, che inducono la sintesi di autoanticorpi antitiroidei IgG. L'infiammazione, causata poi dalla loro presenza, interrompe la normale architettura della ghiandola e porta al rilascio di autoantigeni sequestrati, che inducono una risposta autoimmune di basso grado.

I prodotti di questa risposta autoimmune, come i complessi immunitari delle proteine tiroidee, attivano la via classica del complemento, portando alla generazione di C3a e C5a, che a loro volta causano la degranolazione dei mastociti.

La risposta infiammatoria nella ghiandola tiroidea potrebbe poi portare a uno stato infiammatorio generalizzato e abbassare la soglia delle mastocellule ad altri stimoli.³⁰

Data questa importante associazione tra orticaria cronica e autoimmunità, soprattutto nelle pazienti di sesso femminile e nei pazienti con familiarità per malattie autoimmuni, il sospetto clinico di malattie autoimmuni coesistenti dovrebbe rimanere elevato nel paziente con orticaria cronica spontanea.

Una eventuale malattia autoimmune concomitante, infatti, può contribuire ad aumentare la durata e l'attività di malattia, nonché ridurre la risposta al trattamento, ma è importante riconoscerla soprattutto per gestire il paziente in maniera completa, evitando anche interazioni farmacologiche ed eventi avversi.^{5,28}

Comorbidità psichiatriche

Data la natura debilitante della CSU, non sorprende che più del 30% dei pazienti sperimenti comorbidità psichiatriche, tra cui soprattutto disturbi d'ansia (prevalentemente agorafobia) e disturbi dell'umore (prevalentemente depressione), ma anche disturbi somatoformi, disturbi ossessivo-compulsivi, con un significativo impatto negativo sulla loro qualità di vita, forse il maggiore tra tutte le comorbidità.³¹⁻³⁴

In particolare, l'ansia prevale nella fascia di età 18-29 anni, mentre la depressione è più alta nella fascia di età 50-69. Infatti, mentre nel giovane un disturbo dermatologico invalidante come l'orticaria può indurre deficit nelle prestazioni sociali e portare allo sviluppo di un disturbo clinicamente significativo come l'ansia sociale, nell'adulto-anziano induce prevalentemente sentimenti di esclusione sociale e depressione.³⁵

D'altro canto, la presenza di uno di questi disturbi non fa che peggiorare l'orticaria, perché ansia e depressione possono a loro volta comportare ridotte prestazioni quotidiane, ideazione suicidaria e anche ridotta aderenza al trattamento dermatologico. L'ansia soprattutto, può esacerbare il prurito, portando a un circolo vizioso che, incidendo sul comportamento del paziente, peggiora la prognosi della malattia.³⁴ Inoltre, l'orticaria cronica potrebbe essere innescata essa stessa da cambiamenti nello stato emotivo, probabilmente attraverso meccanismi che coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o l'asse cervello-intestino-microbioma.

Nel dettaglio, ansia e depressione sono più frequenti maggiore è l'attività e la durata di malattia; tuttavia, i percorsi causali che portano dalla CSU all'ansia o alla depressione non sono ancora stati determinati: queste due comorbidità psichiatriche possono sicuramente essere sequele di un prurito ricorrente e di tutte le problematiche che l'orticaria porta con

sé a livello sociale, come già discusso, ma possono anche avere con l'orticaria cronica meccanismi comuni di patogenesi.

Un meccanismo condiviso, ad esempio, potrebbe essere quello immuno-mediato, perché spesso queste condizioni psichiatriche coesistono con un malfunzionamento immunitario sistemico, con infiammazione cronica³⁵, e allo stesso tempo l'orticaria cronica spontanea presenta alla base una disregolazione del sistema immunitario.

Una connessione "cervello-pelle" con circuiti neuro-immuno-endocrini locali può essere, infatti, alla base della patogenesi di diverse malattie allergiche e infiammatorie della pelle, come l'orticaria. Un aumento dell'infiammazione periferica, con il rilascio di varie citochine, può anche aumentare la permeabilità delle barriere sangue-SNC, rendendo il cervello vulnerabile alle citochine o agli autoanticorpi.³²

È noto, infatti, che la depressione può svilupparsi, almeno in parte, sulla base di variazioni di molecole infiammatorie, tra cui interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale α , IL-1 β , IL-2 e proteina C-reattiva, tutte molecole alla base anche della patogenesi dell'orticaria.³⁶

Prima ancora di conclamati disturbi psichiatrici, lo stesso stress, che contribuisce esso stesso allo sviluppo di depressione e ansia, è noto per attivare e disregolare il sistema immunitario e, mentre lo stress acuto attiva il sistema corticosurrenalico e midollare con maggior rilascio di cortisolo e catecolamine, lo stress cronico sopprime l'asse, per cui la secrezione di cortisolo è attenuata e ciò porta ad un aumento della secrezione di citochine infiammatorie che sono tipicamente contro-regolate dal cortisolo, con possibile comparsa di disturbi infiammatori come l'orticaria cronica.³²

Un altro possibile candidato per collegare CSU e depressione è, invece, la sostanza P, sostanza maggiormente espressa nei pazienti con CSU e depressione concomitanti.

Infatti, la sostanza P è un neuropeptide espresso in varie regioni del cervello attivate in risposta a stimoli emotivi ed è stato quindi suggerito che svolga un ruolo nell'eziologia del disturbo depressivo maggiore. D'altra parte, la sostanza P è nota per essere anche un potente vasodilatatore che causa aumento della permeabilità vascolare e secrezione di istamina da parte dei mastociti; infatti, è un mediatore chiave nella risposta acuta allo stress locale attraverso l'infiammazione neurogena.

Nello specifico, i mastociti cutanei si trovano vicino alle terminazioni nervose sensoriali e sono noti per essere attivati anche da neuropeptidi come sostanza P, neurotensina e altri. Queste osservazioni e la conoscenza dell'attivazione del nervo sensoriale nell'orticaria sono indicative di un possibile ruolo della sostanza P nella patogenesi della CSU.

È in conseguenza a queste azioni che si può ipotizzare che la sostanza P possa essere coinvolta nel collegare la CSU e l'attività della malattia alla depressione e alla gravità della depressione stessa.³¹

In definitiva, è quindi fondamentale considerare questo aspetto in sede di diagnosi e di gestione, al fine di migliorare la qualità di vita del paziente, garantire adeguata aderenza terapeutica e ridurre l'attività di malattia.

Comorbidità metaboliche

L'orticaria cronica è, a tutti gli effetti, un processo infiammatorio cronico di basso grado, e, come altre patologie infiammatorie croniche cutanee, è stata dimostrata la significativa associazione con un indice di massa corporea elevato e una maggiore prevalenza di sindrome metabolica e quindi delle sue componenti, come obesità, diabete, iperlipidemia, ipertensione, ma anche delle sue complicanze come insufficienza renale cronica e gotta.

Associazione probabilmente amplificata anche dall'utilizzo, in alcuni pazienti, di corticosteroidi sistemici, che possono causare gravi effetti avversi, tra cui appunto la sindrome metabolica.

Questa relazione con la sindrome metabolica ovviamente pone il paziente di fronte ad un aumentato rischio, soprattutto negli uomini, di cardiopatia ischemica, infarto miocardico e ictus, portando a una riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita.³⁷

Tenendo conto di questa associazione, risulta fondamentale, in presenza di una CSU, fare uno screening alla ricerca delle componenti della sindrome metabolica, per intervenire precocemente ed evitare le complicanze a lungo termine.

Relazione orticaria e disturbi del sonno

Come già sottolineato, il paziente con orticaria cronica spontanea, tra le varie comorbidità che condizionano la qualità di vita, presenta anche una ridotta qualità e quantità del sonno (oltre il 50% dei pazienti), con tutto ciò che può conseguire all'alterazione del sonno, come l'aumentato rischio di malattia cardiometabolica, associata a eventi vascolari come ictus, coronaropatia, infarto del miocardio, obesità, impotenza e depressione.

Ciò che della patologia impatta di più sul sonno è il prurito³⁸, soprattutto se intenso, in quanto può determinare frequenti risvegli o difficoltà ad addormentarsi; è anche alta l'incidenza di disturbi respiratori nel sonno, dimostrati con alto indice di apnea-ipopnea alla polisonnografia.³⁹

Tuttavia, è noto che la relazione tra orticaria e disturbi del sonno è bidirezionale: l'orticaria causa insonnia, ma è anche la stessa alterazione del sonno a influenzare il decorso della patologia o aumentare il rischio di svilupparla.³⁸⁻⁴⁰

Anche la sonnolenza diurna può contribuire a ridurre la qualità di vita, con riduzione delle prestazioni scolastiche e lavorative, con aumento dell'irritabilità e dell'ansietà.

Allo stesso tempo, entrando più nel molecolare, esiste un'associazione tra sonno povero e infiammazione cronica, con aumento delle citochine pro-infiammatorie, come il TNF- α e l'interleuchina-6, che, come già ampiamente descritto, svolgono un ruolo importante nella patogenesi della CU. Inoltre, anche un aumento delle specie reattive dell'ossigeno e di altri mediatori, e l'alterazione del ritmo circadiano di secrezione del cortisolo, conseguenti ai disturbi del sonno, sembrano essere rilevanti nella patogenesi delle malattie infiammatorie della pelle, tra cui proprio la CU.³⁸

L'aumento dello stress ossidativo, nello specifico, è particolarmente alto, non solo nel caso di insonnia dovuta al prurito, con conseguente stato infiammatorio cronico, ma nel contesto soprattutto di disturbi respiratori del sonno, per via delle ipossie intermittenti, che comportano esaurimento dell'ossigeno e aumento delle specie radicali.³⁹

Relazione orticaria e malattie neoplastiche

La relazione tra la comparsa di orticaria e la presenza di tumori non è stata ancora oggi dimostrata a pieno, tanto che nelle linee guida si afferma che non ci sono prove sufficienti per una correlazione causale dell'orticaria con le malattie neoplastiche per supportare lo screening per i tumori maligni nella diagnosi delle cause sottostanti all'orticaria.⁹

Tuttavia, questa relazione è suggerita da vari casi presenti in letteratura, seppure non così numerosi, in cui l'orticaria era presente in pazienti in cui poi si è fatta diagnosi di tumore maligno (cancro colonrettale, adenocarcinoma del polmone, linfoma di Hodgkin, leucemie, carcinoma ovarico e tanti altri) e con risoluzione dell'orticaria una volta rimosso il tumore, ad indicare che potrebbe rappresentare una sorta di manifestazione

paraneoplastica, come spesso lo sono altre lesioni cutanee.⁴¹⁻⁴³

Nel dettaglio, sono state proposte 4 caratteristiche per descrivere l'orticaria cronica spontanea associata a patologie neoplastiche: resistenza agli antistaminici, insorgenza prima che venga diagnosticata la neoplasia (principalmente 2-8 mesi), risoluzione dopo un trattamento efficace del cancro e recidiva alla ricaduta del tumore.⁴³

Nella ricerca di possibili meccanismi che potrebbero spiegare la relazione tra orticaria e cancro, si dovrebbe pensare in entrambe le direzioni: potrebbe essere il tumore che altera il sistema immunitario e/o genera segnali di attivazione dei mastociti, ma potrebbe anche essere l'orticaria a causare uno stato immunitario cronicamente alterato e, di conseguenza, il fallimento di un'efficace sorveglianza nei confronti di proliferazioni neoplastiche. Dal momento che spesso nei casi riportati in letteratura, l'orticaria si è risolta al momento della rimozione del tumore, la prima sembra la spiegazione più probabile.

Due possono essere i meccanismi che collegano una patologia neoplastica all'attivazione dei mastociti e quindi alla CSU: 1) la produzione e il rilascio di segnali derivati dal tumore o dal suo stroma che promuovono l'accumulo e l'attivazione dei mastociti in maniera diretta; 2) la produzione e il rilascio di antigeni da parte del tumore, rilevati dalle IgE.

Per quanto riguarda la prima ipotesi, i tumori possono produrre e rilasciare il fattore delle cellule staminali (SCF), il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), prostaglandine, leucotrieni, istamina e altri mediatori chemiotattici per i mastociti, che comportano l'accumulo di queste cellule, osservate dentro e intorno a molti tipi di tumori.

Per quanto riguarda, invece, la seconda ipotesi, in alcuni pazienti con neoplasia si sono dimostrate IgE dirette contro gli antigeni associati al tumore nel sangue periferico. Questo potrebbe anche spiegare perché quasi tutta l'orticaria cronica legata al cancro è spontanea e non inducibile.⁴⁴

1.8 Terapia

Come già sottolineato, nella maggior parte dei casi si tratta di orticaria acuta, i cui sintomi cutanei regrediscono spontaneamente entro pochi giorni.

I contesti particolarmente sintomatici si risolvono comunque facilmente con l'uso di antistaminici e al massimo di un breve ciclo di corticosteroidi sistemici, assieme ad una dieta istamino-priva per almeno un paio di settimane.

Al contrario, le forme di orticaria cronica sono più difficili da gestire, coinvolgendo sia approcci non farmacologici che farmacologici.

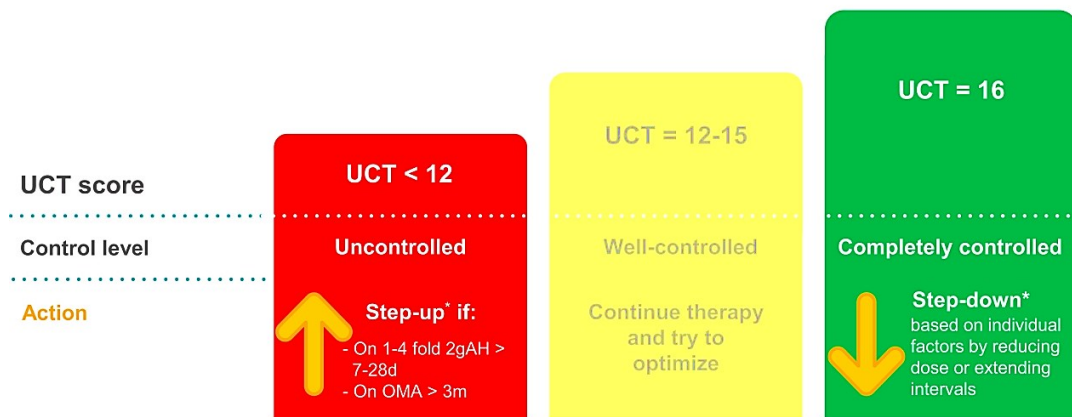
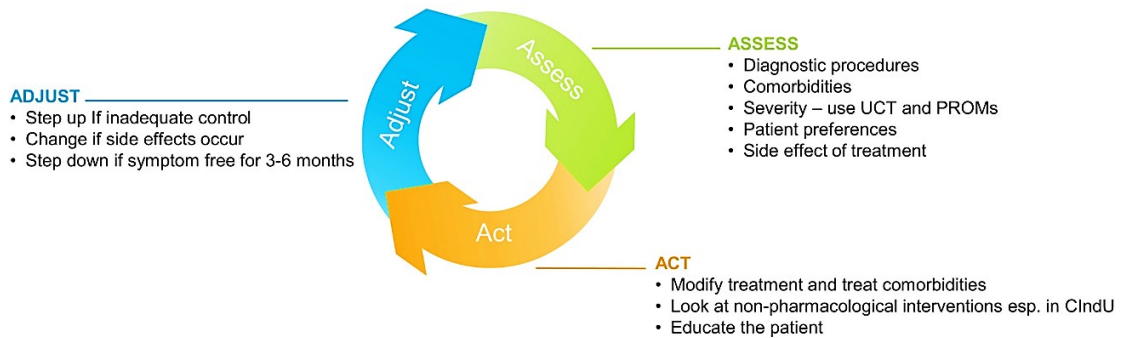
L'obiettivo del trattamento è, ovviamente, arrivare ad un UAS7 pari a 0 continuo, ovvero un controllo completo della malattia con una normalizzazione della qualità di vita.

Per ottenere questo risultato l'approccio terapeutico deve essere completo, a partire dalla ricerca e, se possibile, l'eliminazione delle cause sottostanti, e già permetterebbe la guarigione.

Se l'eliminazione delle cause non è possibile, essendo una patologia imprevedibile nelle sue manifestazioni, è comunque indispensabile, al fine anche solo di ridurre l'attività di malattia, evitare i fattori scatenanti o precipitanti e avviare un trattamento farmacologico per prevenire il rilascio e gli effetti dei mediatori infiammatori, rivalutando periodicamente il paziente con l'utilizzo dei questionari.

L'attività di malattia, infatti, nel corso del tempo, può variare, fino anche alla remissione spontanea; quindi, si raccomanda sempre di seguire il principio "assess, act, adjust, and re-assess", rivalutando, cioè, la necessità di un trattamento farmacologico ogni 3-6 mesi.¹

Figura 9. Gestione dell'orticaria cronica¹



* For CIndU individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter)

1.8.1 Eliminazione cause sottostanti e/o fattori scatenanti

Sebbene auspicabile, nella maggior parte dei pazienti non è possibile eliminare la causa sottostante, in quanto, ad esempio, nella CIndU o nella forma spontanea acuta le cause rimangono ancora sconosciute, oppure nella CSU, in cui ci troviamo di fronte ad autoimmunità, le cause non possono essere eliminate.

Evitare specifici e definiti fattori scatenanti, invece, può essere di beneficio nella forma inducibile, anche se non completamente sufficiente a controllare l'attività della malattia: ad esempio i pazienti con orticaria ritardata da pressione vanno informati che anche il semplice allargamento dei manici delle borse può essere utile; nei pazienti con orticaria

fredda si consiglia di stare attenti anche ai venti freddi; nei pazienti con orticaria solare si consiglia di identificare l'esatto intervallo di lunghezze d'onda, oppure, in generale, di evitare di stare all'aperto e così via per le altre forme di orticaria inducibile.

D'altro canto, però, in molti pazienti la soglia di innesco fisico è bassa ed è praticamente impossibile evitare le manifestazioni.

Anche nella forma cronica spontanea evitare i fattori scatenanti individualmente rilevanti e non specifici, come lo stress, farmaci (farmaci antinfiammatori non steroidei e aspirina), malattie intercorrenti (infezioni batteriche o virali), fattori ambientali esterni (come indumenti stretti o calore), allergeni alimentari o cibi ricchi di istamina, può aiutare ad evitare le riacutizzazioni della malattia.

Tuttavia, come già approfondito, un atteggiamento di evitamento nei confronti dei vari trigger comporta una notevole riduzione della qualità di vita.^{1,3}

1.8.2 Trattamento farmacologico raccomandato

Sulla base del meccanismo patogenetico, le opzioni di trattamento farmacologico sintomatico raccomandate hanno come bersaglio i mediatori dei mastociti, come l'istamina, o gli attivatori dei mastociti, come gli autoanticorpi.

Trattamenti più recenti, ancora attualmente in fase di sviluppo, hanno come target i mastociti stessi, per silenziarli tramite recettori inibitori o per ridurne il numero.

Mentre per il controllo dell'orticaria acuta sono spesso sufficienti gli antistaminici o, se i sintomi sono più gravi, un breve ciclo di corticosteroidi orali, per la gestione e il controllo farmacologico dell'orticaria cronica è, invece, raccomandato un approccio a step, soprattutto per la forma cronica spontanea, con il consiglio di attendere almeno 2-4

settimane per consentire la piena efficacia del trattamento intrapreso, prima di passare allo step successivo o ad una terapia alternativa.

La prima linea di trattamento sono, infatti, gli antistaminici H1 di seconda generazione, farmaci per via orale da usare in maniera continuativa per almeno 2 mesi a dosaggio standard, una o due volte al giorno, a seconda della gravità dei sintomi, per sfruttare l'effetto da agonista inverso sul recettore H1, stabilizzandone la forma inattiva.

L'uso regolare di antistaminici H1 conferisce, infatti, un migliore controllo dei sintomi rispetto alla somministrazione al bisogno.

Gli antistaminici di seconda generazione sono farmaci che, a differenza di quelli di prima generazione, che attraversano la barriera emato-encefalica, sono minimamente o per niente sedativi e privi di effetti anticolinergici.

Tra gli antistaminici con maggiore evidenza di efficacia nell'orticaria, soprattutto nella forma acuta e nell'angioedema, troviamo la cetirizina, bilastina, ebastina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina.

Per i pazienti che poi non mostrano una sufficiente risposta ad un antistaminico di seconda generazione a dosaggio standard dopo circa 2-4 settimane, o prima se i sintomi si fanno intollerabili, si passa ad un updosaggio, da preferire alla combinazione di più antistaminici, fino a quattro volte il dosaggio standard.^{1,45,46}

I pazienti con elevata attività di malattia al basale, CIndU concomitante, pregresso utilizzo di steroidi, alta PCR e livelli elevati di D-dimero spesso mostrano una scarsa risposta a questo trattamento.⁴⁷

La seconda linea di trattamento, da perseguire dopo altre 2-4 settimane di mancato controllo dei sintomi, prevede, invece, in aggiunta all'antistaminico di seconda generazione, l'omalizumab.

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante anti-IgE circolanti, approvato nel 2014, che si è dimostrato molto efficace e sicuro nel trattamento dell'orticaria cronica spontanea, ma anche in alcune forme di orticaria inducibile, come l'orticaria colinergica, quella da freddo, solare, da calore, ritardata da pressione o il dermografismo sintomatico.¹

Nel dettaglio, l'omalizumab riconosce il dominio Cε3 delle IgE libere e ne impedisce il legame al recettore delle IgE ad alta affinità (FcεRI) sulla superficie dei mastociti e dei basofili. Non può legarsi, invece, alle IgE che sono già legate a FcεRI e non ha un effetto diretto sui livelli di FcεRI; tuttavia, l'esaurimento delle IgE libere provoca la downregulation di FcεRI sulle cellule portatrici del recettore, rendendo quelle cellule insensibili alla stimolazione.

È stato anche suggerito che l'accumulo di immunocomplessi omalizumab-IgE potrebbe aiutare a sequestrare le molecole di allergeni in arrivo. Omalizumab può anche sottoregolare CD23 (noto anche come FcεRII) sulle cellule B. Il trattamento con omalizumab alla fine riduce lo stato infiammatorio generale nel corpo.^{10,48}

Fino all'80% dei pazienti è ben controllato con questo agente, che migliora notevolmente la qualità di vita ed è adatto a un trattamento a lungo termine, in genere anche 3-5 anni.

Il dosaggio iniziale raccomandato dalle linee guida più recenti, indipendentemente dal valore delle IgE sieriche totali, è di 300 mg ogni 4 settimane, per via sottocutanea.

Qualora la dose raccomandata non fosse sufficiente, come nei pazienti con marcatori di CSU autoimmune di tipo IIb (ad esempio un test basofilo positivo, bassi livelli di IgE totali al basale e livelli elevati di IgG-anti-TPO, tutti predittori di una scarsa risposta al trattamento con omalizumab⁴⁷), si può utilizzare una dose più elevata, intervalli più brevi o entrambi, fino ad un massimo di 600 mg a intervalli di 2 settimane.¹

In particolare, l'ottimizzazione del trattamento con omalizumab è consigliabile eseguirla accorciando l'intervallo per i pazienti con peggioramento dei sintomi prima della fine dell'intervallo stesso e mediante updosaggio per i pazienti con malattia scarsamente controllata durante tutto l'intervallo.

Invece, per quanto riguarda i pazienti che manifestano una risposta parziale al trattamento con antistaminici di seconda generazione ad alte dosi, dovrebbero continuare questo trattamento fino a quando non si ottiene una malattia completamente controllata con omalizumab.^{45,49}

Se, invece, il controllo risulta inadeguato entro 6 mesi, nella terza linea di trattamento le linee guida raccomandano di aggiungere all'antistaminico di seconda generazione la ciclosporina, al dosaggio di 3,5-5 mg/kg al giorno per os, nel contesto clinico appropriato, cioè senza nessuna storia passata di malignità, HIV o altre controindicazioni.

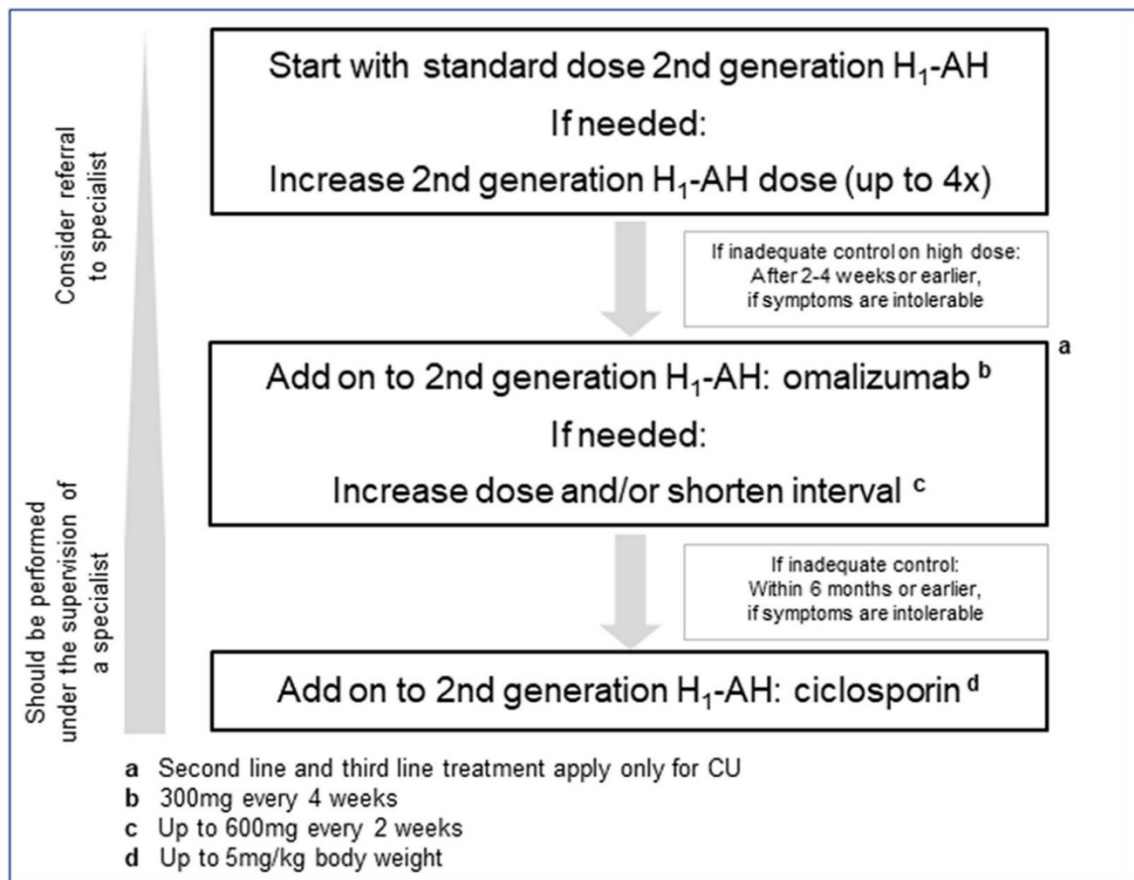
La ciclosporina è un immunosoppressore, con quindi un effetto diretto sul rilascio dei mediatori da parte dei mastociti, importante anche per ridurre gli autoanticorpi e le cellule T attivate; ma, al contrario dei farmaci di prima e seconda linea, è caratterizzata da un più elevato numero di eventi avversi, controindicata in alcuni soggetti e necessita di monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale.

Tuttavia, la ciclosporina A ha un rapporto rischio/beneficio migliore rispetto all'uso a lungo termine di steroidi, purché venga utilizzata alla dose efficace più bassa e per non più di 6 mesi.⁴⁵

Difatti, la ciclosporina è off-label per l'orticaria ed è raccomandata solo per i pazienti con malattia grave, refrattaria a qualsiasi dose di antistaminico e omalizumab già in associazione.^{1,4}

Sembra addirittura che bassi livelli di IgE totali e risultati positivi del test di rilascio di istamina basofila, predittori di scarsa risposta all'omalizumab come già accennato, indichino, invece, una buona risposta alla ciclosporina.⁴⁷

Figura 10. Algoritmo di trattamento a step raccomandato per l'orticaria cronica¹



Nella pratica generale, la gran parte dei pazienti riesce a controllare la sintomatologia con la prima linea di trattamento, magari fino a quadruplicare i dosaggi raccomandati, mentre per i restanti pazienti servono trattamenti alternativi all'antistaminico; ma omalizumab e ciclosporina hanno delle restrizioni, a causa del costo elevato il primo e a causa del profilo di sicurezza il secondo.

Gli antistaminici H2 non sono, invece, raccomandati nell'algoritmo di trattamento, ma potrebbero, in singoli casi, essere considerati come trattamento alternativo nel livello 3, in quanto i costi sono molto bassi e sono disponibili in tutto il mondo.

Infine, nei pazienti che raggiungono il controllo completo della malattia per almeno 3 mesi, se non 6-12 in determinati pazienti, con qualsiasi terapia, dovrebbe essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento, per due motivi: il primo è ridurre l'onere e i costi del trattamento, senza perdere il controllo completo; il secondo è valutare se il paziente necessita ancora di un trattamento, perché la CSU potrebbe essere andata in remissione spontanea. Difatti, attualmente, non esiste altro modo per determinare se l'assenza di segni e sintomi, nei pazienti con risposta completa al trattamento, è dovuta agli effetti del trattamento o perché si è verificata una remissione spontanea.

Non esiste nemmeno un chiaro consenso su come interrompere i trattamenti nella CSU: i protocolli di step-down sono diversi per le terapie di prima, seconda o terza linea.⁴⁵

Per quanto riguarda invece altri trattamenti sintomatici, potenti corticosteroidi topici potrebbero migliorare i sintomi dell'orticaria ritardata da pressione, mentre hanno un'utilità limitata nel trattamento della CU diffusa.

Al contrario, se vengono usati corticosteroidi sistemici, ad esempio per ottenere il controllo della malattia fino a quando altre terapie non raggiungono il controllo, sono necessarie dosi tra 20 e 50 mg/die di prednisone equivalente; ma poiché una dose così elevata porta con sé numerosi effetti collaterali a lungo termine, si sconsiglia l'uso di corticosteroidi al di fuori di cliniche specialistiche.

Per l'orticaria acuta o esacerbazioni acute di CSU, se le manifestazioni sono importanti, si consiglia, infatti, un breve ciclo di corticosteroidi orali, fino ad un massimo di 10 giorni (in media 5-7).¹

1.8.3 Trattamenti sintomatici alternativi

Nonostante le linee guida, almeno un quinto dei pazienti con orticaria, soprattutto cronica spontanea, non è sufficientemente controllato dal trattamento raccomandato.

A questo proposito, per singoli pazienti, nel contesto clinico appropriato, possono essere utili, seppure con poche prove, farmaci come antagonisti del recettore dei leucotrieni (montelukast), sulfasalazina, metotrexate, interferone, antagonisti del fattore di necrosi tumorale α (soprattutto per l'orticaria da pressione), immunoglobuline endovena (per la CSU) o la fototerapia.

Altri agenti sono stati utilizzati in pazienti con CU refrattaria, inclusi teofillina, androgeni attenuati, anticoagulanti, farmaci antinfiammatori non steroidei, β -agonisti, ciclofosfamide, cromolyn, nifedipina (nel dermografismo sintomatico), colchicina e indometacina (nell'orticaria a pressione ritardata).

Nei pazienti con elevati livelli di D-dimero anche una terapia con eparina e acido tranexamico si è mostrata efficace.

Tuttavia, questi trattamenti devono essere riservati ai pazienti con orticaria refrattaria, in cui hanno fallito gli altri agenti antinfiammatori, immunosoppressori o biologici.

La riduzione diretta degli autoanticorpi funzionali mediante plasmaferesi è, allo stesso modo, una terapia che può portare ad un beneficio, seppur temporaneo e a elevato costo, consigliata, però, solo a pazienti con CSU positivi agli autoanticorpi e che non rispondono ad altre forme di trattamento.

Per il trattamento della CSU e del dermografismo sintomatico, inoltre, è possibile aggiungere, al trattamento antistaminico, il trattamento con UV-B, UV-A o PUVA per 1-3 mesi, ponendo attenzione però al rischio cancerogeno collegato al trattamento con la luce UV.¹

I possibili interventi alternativi sono elencati in ordine alfabetico e per frequenza d'uso, piuttosto che per efficacia, nella tabella 4.

Tabella 4. Riassunto opzioni di trattamento alternative ¹

Intervento	Sostanza	Indicazione
<i>Ampiamente usato</i>		
Antidepressivo	Doxepin	CSU
Dieta	Dieta priva di pseudoallergeni	CSU
H ₂ -antistaminico	Ranitidina	CSU
Immunosoppressore	Metotrexato	CSU +/- DPU
	Micofenolato mofetile	CSU autoimmune
Antagonista del recettore dei leucotrieni	Montelukast	CSU, DPU
Solfoni	Dapsone, Sulfasalazina	CSU +/- DPU CSU +/- DPU
<i>Usato infrequentemente</i>		
Steroidi anabolizzanti	Danazolo	Orticaria colinergica

Anticoagulante	Warfarin	CSU
Antifibrinolitico	Acido tranexamico	CSU con angioedema
Immunomodulatore	IVIG	CSU autoimmune
	Plasmaferesi	CSU autoimmune
Misto	Sangue/siero autologo	CSU
	Idrossiclorochina	CSU
Fototerapia	UVB a banda stretta	Dermografismo sintomatico
Psicoterapia	Medicina olistica	CSU
<i>Usato raramente</i>		
Anticoagulante	Eparina	CSU
Immunosoppressore	Ciclofosfamide	CSU autoimmune
	Rituximab	CSU autoimmune
Misto	Anakinra	DPU
	Anti-TNF-alfa	CSU +/- DPU
	Camostat mesilato	CSU
	Colchicina	CSU
	Miltefosina	CSU
	Mirtazepina	CSU

	PUVA	CSU
<i>Usato molto raramente</i>		
Immunosoppressore	Tacrolimus	CSU
Misto	Vitamina D	CSU
	Interferone alfa	CSU

1.8.4 Trattamenti emergenti

Nonostante la presenza di diverse linee di trattamento, raccomandate dalle linee guida internazionali, le terapie attuali spesso, anche nel 25-30% dei pazienti, non riescono a controllare segni e sintomi, soprattutto nel contesto dell'orticaria cronica spontanea. Tutto questo rende necessaria la ricerca di ulteriori trattamenti efficaci.

Lo sviluppo di nuovi trattamenti per la CSU porterà a un approccio terapeutico più personalizzato sul singolo paziente e fornirà una guida per i medici alla migliore comprensione dei meccanismi alla base della malattia.

Tuttavia, alcuni agenti sono ancora in studi clinici e sono necessarie ulteriori ricerche per stabilirne la sicurezza e l'efficacia.

In particolare, negli ultimi decenni, la ricerca si è concentrata sia sugli anticorpi IgE che sui recettori $Fc\epsilon RI\alpha$, come obiettivi raggiungibili per lo sviluppo di nuovi agenti biologici che mirano a prevenire o diminuire l'attivazione dei mastociti e dei basofili.

Di conseguenza, nuove terapie biologiche contro gli anticorpi IgE, recettori $Fc\epsilon RI\alpha$ e citochine sono attualmente in fase di studio in studi clinici avanzati.⁵⁰

Tra gli anticorpi alternativi che mirano alle IgE (anti-Cε) ci sono ligelizumab, UB-221 e quilizumab.

Il ligelizumab ad alta affinità (QGE031), in particolare, è l'unico candidato sviluppato per superare alcuni dei limiti di omalizumab. ligelizumab è stato raffinato dal suo anticorpo precursore TNX901 e agisce come un anticorpo monoclonale ad alta affinità neutralizzante le IgE, con un'affinità circa 50 volte superiore per le IgE rispetto a omalizumab. Si è dimostrata, infatti, la superiorità di ligelizumab rispetto a omalizumab nel trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con un più alto tasso di responder e un effetto più duraturo (recidiva dei sintomi in 10 settimane rispetto a 4 settimane).

Presenta, infatti, una migliore inibizione del legame delle IgE a FcεRI e una riduzione presumibilmente maggiore della sintesi di IgE, probabilmente per un limitato coinvolgimento anche delle IgE legate a CD23.

Tuttavia, mentre ligelizumab ha mostrato un'efficacia anti-CSU superiore a quella di omalizumab nella fase II, non ha eccelso nello studio di fase III.

In conclusione, ligelizumab, alla dose di 240 mg ogni 4 settimane, controlla in modo sicuro ed efficace non solo l'orticaria cronica spontanea, ma anche altri sottotipi di orticaria cronica, come l'orticaria ritardata da pressione, l'orticaria solare, l'orticaria da calore, l'orticaria fredda, l'orticaria colinergica o il dermografismo sintomatico.

Pertanto, ligelizumab ha il potenziale per essere il miglior trattamento non solo per l'orticaria cronica spontanea, ma anche per i casi difficili di orticaria cronica inducibile.⁵⁰

Un altro anticorpo monoclonale anti-IgE è l'UB-221. Questo anticorpo libero si lega alle IgE legate a CD23, mentre sia ligelizumab che omalizumab sono molto più limitati nel loro legame indiretto con CD23. Di conseguenza, UB-221 sottoregola la neosintesi delle IgE mediata da CD23 nelle cellule mononucleate del sangue periferico.

Inoltre, UB-221 lega le IgE con un'affinità superiore rispetto a omalizumab ed è superiore nella neutralizzazione delle IgE e nella prevenzione della degranulazione basofila.⁵¹

Al contrario, i dati sono finora troppo limitati per definire chiaramente il ruolo dei biologici anti-citochine, come dupilumab (anti-IL4/13), tezepelumab (anti-linfopoietina stromale timica-TSLP), mepolizumab (anti-IL5), benralizumab (anti-IL5R α), reslizumab (anti-IL5), nemolizumab (anti-IL31) e secukinumab (anti-IL17A). Questi farmaci, già approvati per altre indicazioni, potrebbero emergere come scelta migliore in determinati sottotipi di orticaria cronica. Tuttavia, tra tutti, solo dupilumab è effettivamente in fase 3 di sperimentazione per l'orticaria. Di conseguenza, nell'orticaria cronica il loro utilizzo è off-label.^{52,53}

In particolare, per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali anti-IL5, già approvati per l'asma grave eosinofilo, il razionale sta nel fatto che gli eosinofili vengono reclutati dai mastociti nelle lesioni dell'orticaria tramite IL-5 e altri mediatori chemiotattici, e la loro presenza nell'infiltrato cutaneo correla con un'elevata attività di malattia.

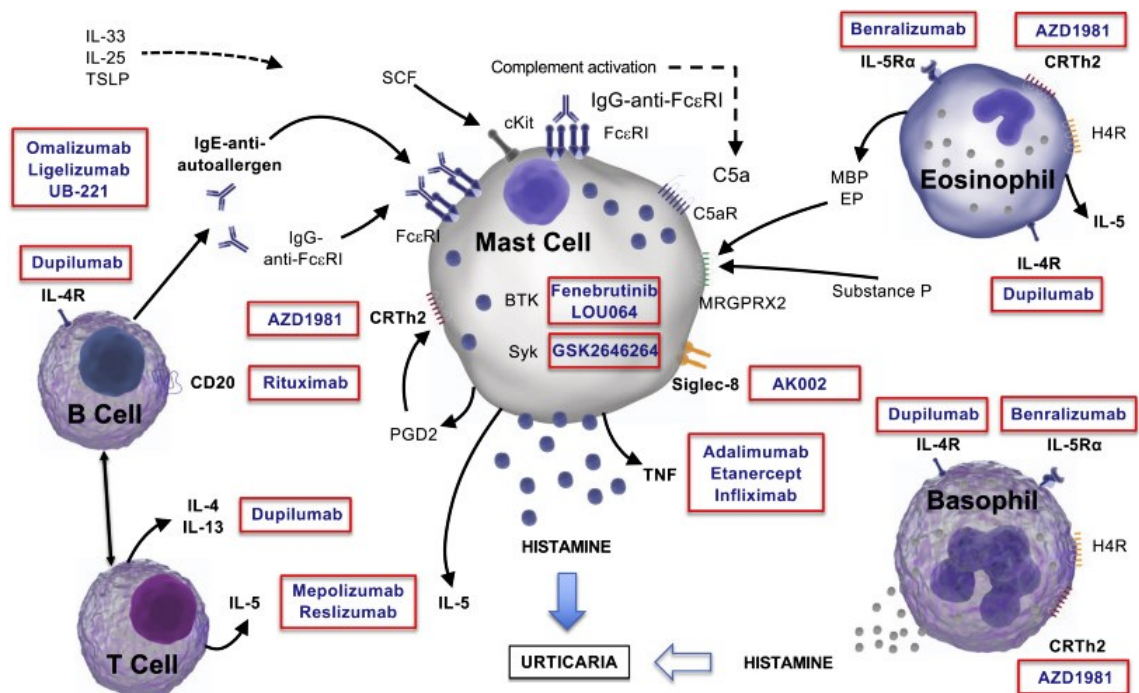
Dupilumab, invece, è un mAb che inibisce la segnalazione di IL-4 e IL-13 (citochine che mediano la risposta immunitaria di tipo Th2), attraverso il blocco della loro subunità condivisa sul recettore IL-4 α ed è già stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave, dell'asma e della rinosinusite cronica con poliposi nasale. Questo anticorpo, infatti, può essere utile soprattutto nei contesti di orticaria cronica, spontanea o alcune forme dell'inducibile, concomitante ad una di queste patologie.^{54,55}

È stato osservato, inoltre, che il numero totale di mastociti potrebbe essere ridotto prendendo di mira il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali-tirosina chinasi KIT. Perciò, una nuova generazione di inibitori di piccole molecole contro i recettori KIT

della tirosin-chinasi, come CDX-0159, un anticorpo monoclonale anti-KIT, è attualmente in fase 1 di sperimentazione clinica per l'orticaria cronica.^{50,56}

Infine, altri farmaci promettenti che sono attualmente in fase di sviluppo per la CU sono AK002 (mAb anti-Siglec-8), inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (remibrutinib (Lou064), rilzabrutinib e fenebrutinib), anti-IL1 β (riloncept e canakinumab), AZD1981 (anti-molecola omologa del recettore chemioattrattivo espressa sulle cellule Th2 CRTh2), MTPS9579A (Tetrameric β -tryptase) GSK264626 (anti-tirosinchinasi splenica Syk).⁵⁴

Figura 11. Farmaci promettenti e potenziali bersagli nell'orticaria cronica⁵⁴



BTK: tirosina chinasi di Bruton; CRTh2: molecola omologa del recettore chemioattrattivo espressa sulle cellule TH2; MRGPRX2: recettore X2 accoppiato a proteine G Mas; Syk: tirosina chinasi della milza; MBP: principale proteina di base; EP: perossidasi eosinofila; SCF: fattore delle cellule staminali; TSLP: linfopoietina stromale timica.

Capitolo 2

VACCINAZIONE PER SARS-COV-2

2.1 SARS – CoV – 2

SARS-CoV-2 (Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus 2) è un virus appartenente alla famiglia dei Coronavirus (CoV), così denominato dalla commissione apposita deputata alla classificazione dei virus, l'International Committee on Taxonomy of Viruses, a sottolineare il legame con il CoV responsabile della SARS (SARS-CoV-1).

Nel dettaglio, esistono quattro generi di CoV (alfa, beta, gamma e delta), con alfa e beta che hanno la capacità di causare malattie negli esseri umani attraversando le barriere animale-uomo e diventando patogeni umani. Negli ultimi due decenni sono emersi tre ceppi altamente patogeni di beta-CoV con alta mortalità a seguito della trasmissione zoonotica. I primi due, il SARS-CoV-1 e il MERS-CoV (virus della sindrome respiratoria mediorientale) sono emersi rispettivamente nel 2002 e nel 2012.⁵⁷

SARS-CoV-2 è un nuovo β -CoV. I primi casi sono emersi a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019 e l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato l'epidemia di COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) una pandemia globale l'11 marzo 2020.

Al 1° giugno 2022, in tutto il mondo sono stati segnalati 540.470.607 casi di infezioni da SARS-CoV-2, con un totale di 6.333.332 decessi e 515.598.736 guarigioni.⁵⁸

SARS-CoV-2 è un virus rivestito con un genoma di RNA a filamento positivo che codifica per 16 proteine non strutturali e 4 strutturali, ovvero le proteine spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapside (N).

Nel dettaglio, la glicoproteina trimerica SARS-CoV-2 Spike (2019-nCoV S o proteina S) è una proteina che forma protuberanze caratteristiche sulla superficie del virus (come una corona, da cui il nome) e permette il riconoscimento del recettore ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2), a seguito del quale si attiva una serin-proteasi transmembrana di tipo II (TMPRSS2), mediando in questo modo l'ingresso del virus nelle cellule bersaglio, nonché svolgendo un ruolo fondamentale nell'induzione di una forte risposta immunitaria durante l'infezione.⁵⁹

La proteina S, in particolare, è costituita da due subunità, S1 e S2. La subunità N-terminale S1 contiene il dominio di legame del recettore specie-specifico (RBD) che lega direttamente l'ACE2; la maggior parte dei cambiamenti aminoacidici osservati nelle varianti circolanti del virus si trovano all'interno di questo dominio.⁵⁷

Come già accennato, il SARS-CoV-2 è responsabile della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19). I principali veicoli di trasmissione del virus sono i droplets, cioè le secrezioni sotto forma di goccioline che produciamo naturalmente con il respiro e che cadono entro un metro; il virus si trasmette, quindi, con un colpo di tosse, uno starnuto o un contatto ravvicinato. Avvenuto il contagio, per la manifestazione dei primi sintomi intercorre un lasso di tempo variabile, che, secondo le stime, va da 2 a 14 giorni.

Il sospetto di COVID-19 è principalmente fatto su segni clinici (febbre, affaticamento, tosse secca, mal di gola, anoressia, dispnea, rinorrea, ageusia, anosmia, diarrea), parametri vitali (temperatura, saturazione) e immagini radiologiche (raggi X, TC torace). Tuttavia, molti soggetti restano asintomatici, potendo comunque trasmettere il virus.

Il tampone nasofaringeo e/o orofaringeo consente l'identificazione del virus, tramite tecnica RT-PCR (tampone molecolare, test di riferimento che ricerca il genoma virale)

e/o test antigenici rapidi o di terza generazione (che ricercano componenti proteiche del virus) e conferma la diagnosi.⁶⁰

Il Ministero della Salute ha descritto il decorso clinico della malattia in tre fasi: non necessariamente, però, chi si ammala le sperimenta tutte e tre.

1. Ingresso del virus nell'organismo: il SARS-CoV-2 penetra tramite le vie aeree e si lega all'ACE2 sulle cellule dell'epitelio polmonare, ma non solo, anche nella mucosa orofaringea, cellule endoteliali, tratto gastrointestinale e reni (il legame del virus alle cellule endoteliali porta alla disfunzione dell'endotelio seguita da processi trombotici e infiammatori microvascolari); una volta penetrato nella cellula, comincia a replicarsi ed è in questa fase che si ha una prima comparsa dei sintomi.

In un'elevata percentuale di casi, però, specie nei soggetti più giovani, l'infezione è del tutto asintomatica.

L'ACE2, inoltre, gioca normalmente un ruolo importante, non solo nella regolazione della pressione sanguigna, ma anche nella difesa del polmone da eventuali infezioni e infiammazioni. Quando il virus si lega all'ACE2, quindi, va a ostacolare il corretto funzionamento dell'enzima, compromettendone il ruolo protettivo.

Nella maggior parte dei casi, il sistema immunitario, però, riesce a controllare l'infezione, portando a un decorso benigno della malattia.

2. Alterazioni polmonari: in alcuni casi l'infezione evolve e arriva a determinare alterazioni morfofunzionali a livello polmonare, causate sia dagli effetti citopatici del virus, sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, non di rado bilaterale. I sintomi respiratori possono essere inizialmente limitati ma possono anche portare all'insufficienza respiratoria.

Tipica di questa fase può anche essere l'ipossiemia silente, cioè bassi livelli di ossigenazione ematica senza, però, dispnea.

3. Tempesta citochinica: in un numero limitato di casi, la malattia si aggrava per l'azione continua e incontrollata delle citochine, fino ad uno stato iperinflammatorio, con conseguenze locali e sistemiche. Fase finale di questo quadro è lo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e, a volte, la formazione di trombi nei piccoli vasi sanguigni (coagulazione intravasale disseminata-CID).⁶⁰

Sulla base, invece, del decorso della malattia e dei criteri radiologici, i National Institutes of Health (NIH) statunitensi hanno classificato COVID-19 in cinque stadi clinici di diversa gravità.

Tabella 5. Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH⁶⁰

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione del gusto malessere, cefalea, mialgia), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO2 \geq 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO2 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano

La gestione dei pazienti COVID-19 asintomatici o con sintomatologia lieve prevede l'isolamento domiciliare accompagnato dal monitoraggio quotidiano dei parametri vitali, inclusa la misurazione della saturazione di O₂ in aria ambiente tramite pulsossimetria.

Casi lievi senza fattori di rischio non richiedono un trattamento farmacologico mirato, se non paracetamolo o FANS in caso di febbre o dolori muscolo-articolari; al contrario, casi lievi-moderati ma con fattori di rischio per forme severe sono candidati alla terapia precoce, cioè entro le 72 ore, con anticorpi monoclonali (casirivimab/imdevibam, bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab) o farmaci antivirali orali o endovena (nirmatrelvir/ritonavir, remdesevir, molnupiravir). Se, invece, la SO₂ scende sotto 92% va valutata la necessità di ospedalizzazione o di ossigenoterapia domiciliare.

Per quanto riguarda i farmaci antivirali, in particolare, Paxlovid[®] (nirmatrelvir/ritonavir), sviluppato da Pfizer, è il primo antivirale orale autorizzato ed è risultato avere un'efficacia pari all'89% nei pazienti a rischio di malattia grave.

Al contrario, l'utilizzo della terapia precoce con steroidi si è rivelata inutile, se non dannosa, in quanto è in grado di inficiare lo sviluppo di un'adeguata risposta immunitaria. L'uso di eparine a basso peso molecolare a dosi profilattiche è indicato, invece, solo nei soggetti allettati o con ridotta mobilità allo scopo di prevenire il tromboembolismo.⁶⁰

Sebbene l'infezione da COVID-19 duri circa 2 settimane nella maggior parte dei casi e i suoi effetti acuti svaniscano con la fine dell'infezione, sono stati dimostrati in alcuni individui anche effetti a lungo termine. L'effetto a lungo termine più comune è la dispnea, osservata in circa il 40% dei casi; anche il rischio di infiammazione miocardica è sostanzialmente aumentato nei pazienti che sono guariti da COVID-19. Altri effetti negativi residui includono affaticamento, debolezza muscolare, dolore toracico, malattia renale cronica, disturbi cognitivi/neuropsichiatrici e rischio di tromboembolia.⁶¹

2.2 Principi della vaccinazione e tipologie di vaccino

Nel dicembre 2020 è iniziata, in Europa (in Italia il 27 dicembre), la campagna di vaccinazione contro il SARS-CoV-2. Con la possibilità di vaccinarsi è arrivata un'arma fondamentale nella lotta all'epidemia, la più efficace ed economica.

Il vaccino, come ricorda l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è un farmaco che induce il sistema immunitario a produrre anticorpi capaci di combattere i microrganismi responsabili di una malattia: quando ci vacciniamo, il nostro corpo reagisce come se stesse affrontando un'infezione, senza tuttavia averla contratta. La vaccinazione lo rende, cioè, capace di riconoscere, attraverso lo sviluppo della memoria immunologica, l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto e di innescare una risposta immune, molto più velocemente di quanto avverrebbe in risposta a una infezione naturale.

Nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2, la vaccinazione ha svolto un ruolo fondamentale nel contenere la pandemia e ridurre casi gravi, ospedalizzazione e morte.

Tuttavia, gli individui vaccinati possono essere reinfezati a causa dell'alto tasso di mutazioni nel ceppo originale di SARS-CoV-2.⁶²

Per quanto riguarda la risposta all'infezione naturale, l'immunità innata è la prima linea di difesa del nostro corpo e svolge un ruolo fondamentale nel rilevamento e nel controllo virale. SARS-CoV-2 infetta inizialmente il tratto respiratorio superiore, dove i primi fattori fisicochimici non specifici, come le barriere di muco (che contengono molti composti di difesa come mucine, defensine, istatine e protegrine), intrappolano ed eliminano il virus. Se questo strato protettivo viene violato, i sensori immunitari innati chiamati recettori di riconoscimento del pattern (PRR) sono in grado di riconoscere molecole rilasciate da cellule danneggiate o morenti, note come modelli molecolari

associati ai patogeni (PAMP) e modelli molecolari associati al danno (DMP), avviando così il rilascio di proteine immunitarie innate entro poche ore dall'esposizione virale.

Nel dettaglio, come altri coronavirus, l'RNA di SARS-CoV-2 viene rilevato dai recettori toll-like endosomiali (TLR2, TLR3 e TLR7) o da altri. Il rilevamento virale innesca l'attivazione di vari fattori di trascrizione con la conseguente secrezione di chemochine e citochine proinfiammatorie come il TNF α , IL-1 e IL-6 da parte di monociti, macrofagi, neutrofili e cellule dendritiche presenti nel sito di infezione. Il rilascio di queste citochine stimola anche le cellule natural killer (NK), che sono responsabili dell'uccisione diretta delle cellule infettate attraverso la degranolazione e l'apoptosi mediata dal recettore.

Le risposte antivirali sono ulteriormente amplificate inducendo l'espressione di interferoni di tipo I (IFN-I) e dei geni stimolati a cascata da esso (stato antivirale).

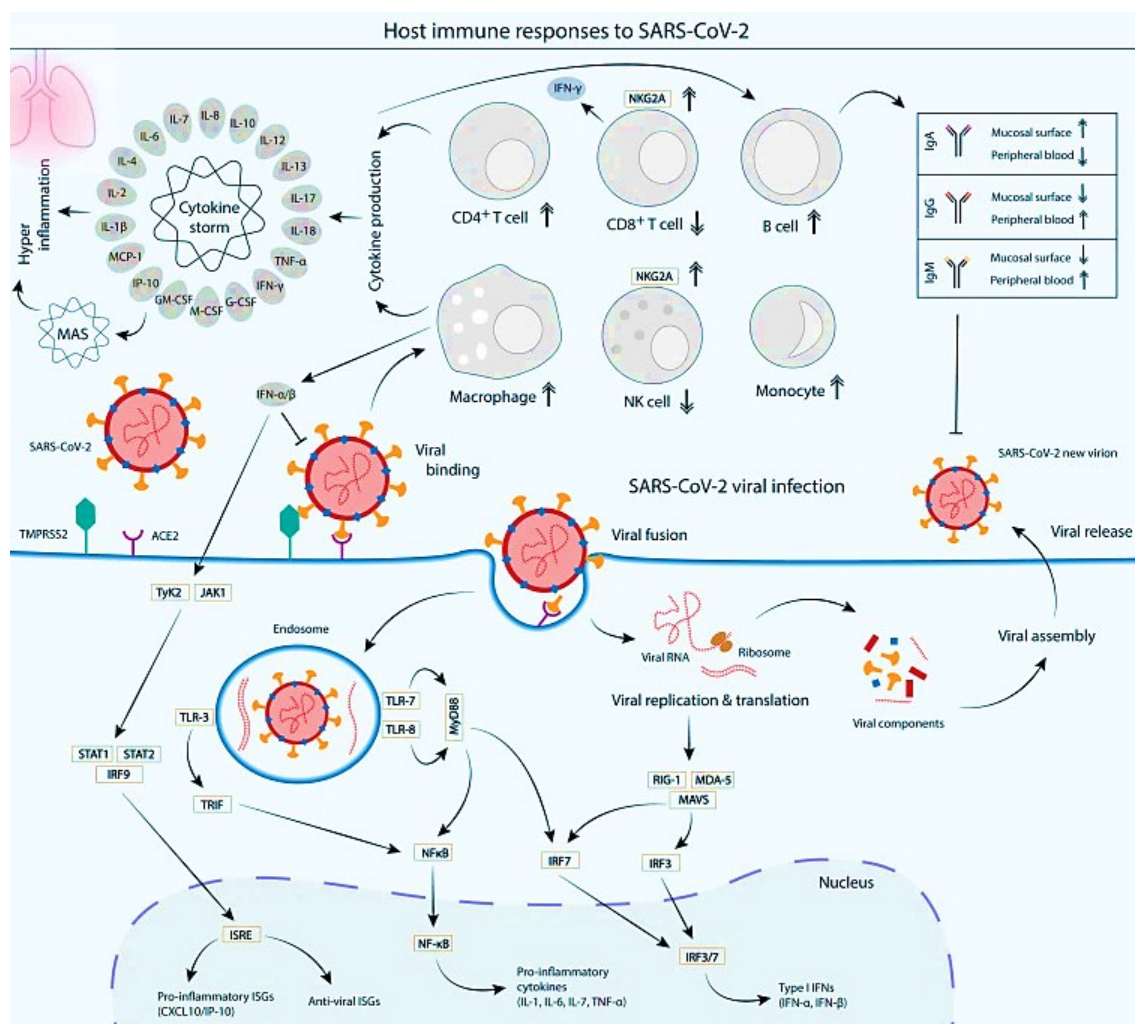
La risposta immunitaria innata contro l'infezione da SARS-CoV-2 dipende, infatti, fortemente dalle interazioni PAMP/DAMPs-PRR e dalle risposte IFN-I-dipendenti. Un'esuberante risposta immuno-infiammatoria innata è un segno distintivo di COVID-19 grave, con lo sviluppo della cosiddetta tempesta citochinica.

La risposta immunitaria adattativa viene successivamente avviata dalle componenti del sistema immunitario innato per attivare risposte immunitarie cellulari e umorali patogeno-specifiche giorni dopo l'infezione. Nel dettaglio, cellule dendritiche, monociti e macrofagi maturano in cellule presentanti l'antigene (APC), che mostrano peptidi antigenici virali complessati con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II) alle cellule dell'immunità adattativa cellulare (linfociti T che differenziano in CD4 e CD8) e umorale (linfociti B che producono anticorpi contro le proteine S e N).

Le cellule della memoria immunitaria T e B, così innescate, rimangono anche dopo la clearance virale, costituendo la persistenza dell'immunità.

Infatti, sebbene gli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 circolanti siano uno dei principali contributori all'immunità protettiva, questi decadono nel tempo e sarà, quindi, la continua maturazione dei linfociti B della memoria e delle plasmacellule a permettere la produzione di altri anticorpi neutralizzanti al momento di una eventuale reinfezione. Tuttavia, vari studi hanno anche indicato che alcuni individui che hanno contratto COVID-19 non hanno generato affatto anticorpi, suggerendo che la risposta immunitaria innata è stata sufficiente ad eliminare il virus e ciò implica che l'immunità protettiva dall'infezione naturale da SARS-CoV-2 potrebbe non essere sempre garantita.^{57,63}

Figura 12. Risposte immunitarie cellulare e umorale all'infezione da SARS-CoV-2⁶⁴



L'attivazione immunitaria mediata dal vaccino contro SARS-CoV-2 ha lo scopo di imitare quella dell'infezione naturale, garantendo l'attivazione della risposta immunitaria adattativa e quindi di un'immunità protettiva.

Se normalmente per lo sviluppo di un vaccino si impiegano circa 10 anni, in questo contesto, spinti dall'urgenza di fronteggiare la pandemia e dal sostegno offerto da numerose fonti di finanziamento, le ricerche internazionali hanno proceduto a una velocità senza precedenti nel perseguimento di un vaccino contro SARS-CoV-2 efficace e sicuro.

A questo proposito, una varietà di diversi tipi di vaccini contro SARS-CoV-2 viene attualmente somministrata a persone di varie età in tutto il mondo e tutti i vaccini ad oggi approvati sembrano essere strumenti sicuri ed efficaci per prevenire una forma di malattia grave, ospedalizzazione e morte, almeno contro tutte le varianti virali di preoccupazione.

Rimangono più dubbi, invece, sulla durata degli anticorpi neutralizzanti prodotti e la modalità di calo dell'immunità, ma soprattutto sull'efficacia dei vaccini già approvati contro le principali varianti circolanti.

È certo, tuttavia, che i benefici della vaccinazione contro SARS-CoV-2 superano i rischi, nonostante i rari effetti avversi gravi.

Di conseguenza, quando possibile, la vaccinazione è sempre raccomandata, perché rappresenta l'arma più efficace di cui al momento attuale disponiamo per combattere questa infezione pandemica.^{58,65}

I principali vaccini contro SARS-CoV-2, ad oggi approvati o in attesa di approvazione o al vaglio della sperimentazione clinica, sono classificati in diverse categorie:

- Vaccini a RNA messaggero (mRNA):
 - **Comirnaty**/BNT162b2 di Pfizer-BioNtech
 - **Spikevax**/mRNA-1273 di Moderna
 - **CVnCoV** di CureVac
- Vaccini a DNA:
 - **Inovio**/INO-4800 di Inovio Pharmaceuticals
- Vaccini a vettore virale non replicante:
 - **Vaxzevria**/AZD-1222/ChAdOx1 nCoV-19 di Oxford University/AstraZeneca
 - **Jcovden**/JNJ-78436735 Ad26.CoV2.S di Janssen/Johnson & Johnson
 - **Sputnik V**/Gam-COVID-Vac del Gamaleya Research Institute
 - **Convidecia** /Ad5-nCoV di CanSino Biologics
- Vaccini a subunità proteica:
 - **Nuvaxovid**/NVX-CoV2373 di Novavax
 - **ZifiVax**/ZF2001/ZF-UZ-VAC-2001 di Anhui Zhifei Longcom
 - **Abdala**/ CIGB-66 del Center for Genetic Engineering & Biotechnology a Cuba
 - **SCB-2019** di Clover Biopharmaceuticals
 - **UB-612** di United Biomedical
 - **EpiVacCorona** del Vektor Research Center of Virology & Biotech in Russia
- Vaccini inattivati:
 - **BBIBP-CorV** di Sinopharm
 - **CoronaVac** di Sinovac Biotech
 - **Covaxin**/BBV152 di Bharat Biotech

- **VLA2001** di Valneva in Francia
- **QazVac** del Research Institute for Biological Safety Problems in Kazakistan
- **KoviVac** del Chumakov Centre in Russia
- **COVIran Barekat** di Shifa Pharmed Industrial Group
- Vaccini attenuati:
 - **COVI-VAC** di Codagenix Inc^{65,66}

La maggior parte dei vaccini COVID-19, come quelli a mRNA, a base proteica e a vettore virale, colpiscono principalmente la proteina S, mentre i vaccini inattivati tradizionali colpiscono l'intero virus.⁵⁷

Per quanto riguarda l'efficacia, i vaccini a mRNA sono al primo posto, seguiti dai vaccini a vettore virale, vaccini inattivati e vaccini a subunità.

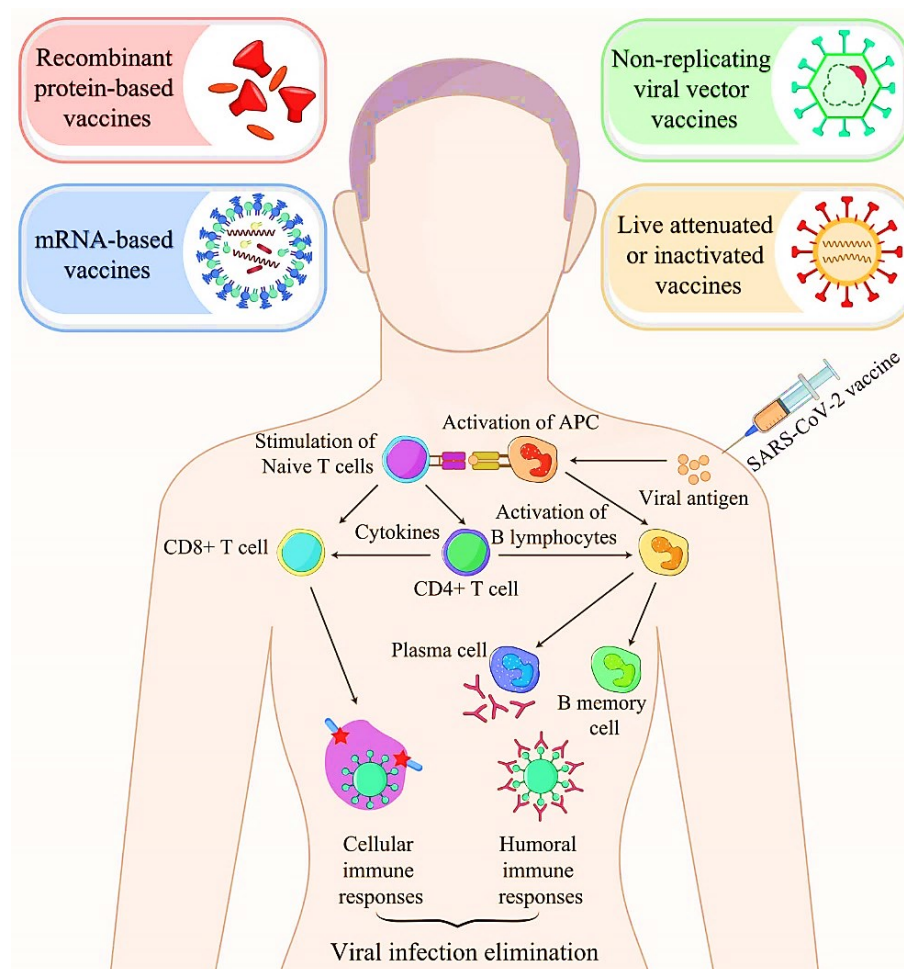
Per la maggior parte dei vaccini sviluppati contro SARS-CoV-2, il ciclo vaccinale primario prevede due dosi.

In Italia, la somministrazione della prima dose di richiamo (anche chiamata booster o terza dose), raccomandata a partire da settembre 2021 per le persone più fragili (over 80, ospiti Rsa, personale sanitario, persone con malattie preesistenti), è stata poi via via estesa a tutte le persone con più di 12 anni da gennaio 2022. La terza dose rientra ad oggi negli obblighi vaccinali stabiliti dalla legge.

Per quanto riguarda la seconda dose di richiamo (anche chiamata second booster o quarta dose), da luglio 2022 il Ministero della Salute ne raccomanda la somministrazione, dopo un intervallo minimo di 120 giorni dalla prima dose di richiamo o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 successiva al richiamo, nelle persone >60 anni, ospiti Rsa o con patologie concomitanti.⁶⁷

A seguire, verranno discussi in dettaglio le caratteristiche, il funzionamento e i regimi di somministrazione dei 5 vaccini contro SARS-CoV-2 ad oggi autorizzati dalla Food and Drug Administration (FDA), dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ovvero Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden e Nuvaxovid. Verranno, inoltre, approfonditi brevemente anche i 3 vaccini inattivati principali, cioè BBIBP-CorV, CoronaVac e Covaxin.⁶⁸

Figura 13. Illustrazione delle 4 principali categorie di vaccino contro SARS-CoV-2⁶⁹



2.2.1 Vaccini a mRNA

Tra tutti, il vaccino a mRNA è stato quello che ha attirato la maggiore attenzione, grazie alle sue grandi prospettive e vantaggi applicativi. Questi includono un breve ciclo di sviluppo, una facile industrializzazione, un processo di produzione semplice, la flessibilità di rispondere a nuove varianti, la capacità di indurre una migliore risposta immunitaria e un profilo di sicurezza maggiore.

Infatti, il vaccino a mRNA è risultato in grado di promuovere, oltre che una risposta umorale più forte, anche una risposta citotossica da cellule T. Dal punto di vista della sicurezza, invece, questa tipologia di vaccino trasporta una breve sequenza, una molecola transitoria tradotta nel citoplasma, che non interagisce quindi con il genoma dell'ospite. Inoltre, la produzione di vaccini a mRNA non richiede la coltura di cellule o virus come nella tradizionale tecnologia, basandosi, invece, sulla tecnologia di sintesi in vitro. Questi vaccini non hanno nemmeno bisogno di coadiuvanti, contenendo già proprietà immunostimolanti attraverso l'attivazione di recettori di riconoscimento dei patogeni.

Tuttavia, lo stoccaggio e il trasporto di vaccini a mRNA richiedono temperature ultrabasse, difficili da garantire in ogni contesto; in più gli mRNA sono intrinsecamente instabili e inclini alla degradazione a causa dell'onnipresenza delle RNasi nel siero. Inoltre, gli mRNA esogeni vengono subito riconosciuti come infezione virale e scatenano un'importante attivazione dell'immunità innata.

Per risolvere questi limiti, nuove e migliorate metodologie continueranno a essere esplorate per ottimizzare la stabilità e l'efficienza dei vaccini a mRNA.⁷⁰⁻⁷³

In questa categoria di vaccini sono utilizzate molecole di RNA messaggero codificante per la glicoproteina Spike, modificato nella sequenza genica da due sostituzioni di prolina

(K986P e V987P), affiancate da sequenze 5'-UTR e 3'-UTR e una coda poly(A), per migliorarne la stabilità e la traducibilità.

La maggior parte dei vaccini a mRNA per COVID-19 attualmente in sperimentazione clinica o già sul mercato sono vaccini non replicanti, cioè che forniscono esclusivamente informazioni geniche che codificano per l'antigene bersaglio, la proteina S, e non per altri geni, come quelli per il meccanismo di replicazione virale, esempio l'RNA-polimerasi virale (vaccini replicanti o autoamplificanti).⁷¹

Poiché l'mRNA è una molecola carica negativamente e instabile, è generalmente incapsulato in un veicolo di consegna. In particolare, queste molecole di mRNA sono consegnate alle cellule all'interno di nanoparticelle lipidiche (LPN).

Dopo l'iniezione intramuscolare, una volta entrato nella cellula muscolare dell'ospite, dunque, il vaccino le fornisce le istruzioni necessarie per la sintesi della proteina Spike, con la successiva attivazione di una risposta immunitaria.

Nello specifico, all'interno del citoplasma, l'mRNA arriva ai ribosomi, dove avviene il fenomeno della traduzione con la produzione della proteina intera. La proteina Spike viene poi spezzata dal proteasoma in peptidi antigenici, espressi quindi sulla membrana, per essere presentati alle cellule T citotossiche CD8+ attraverso la via molecolare del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC I).

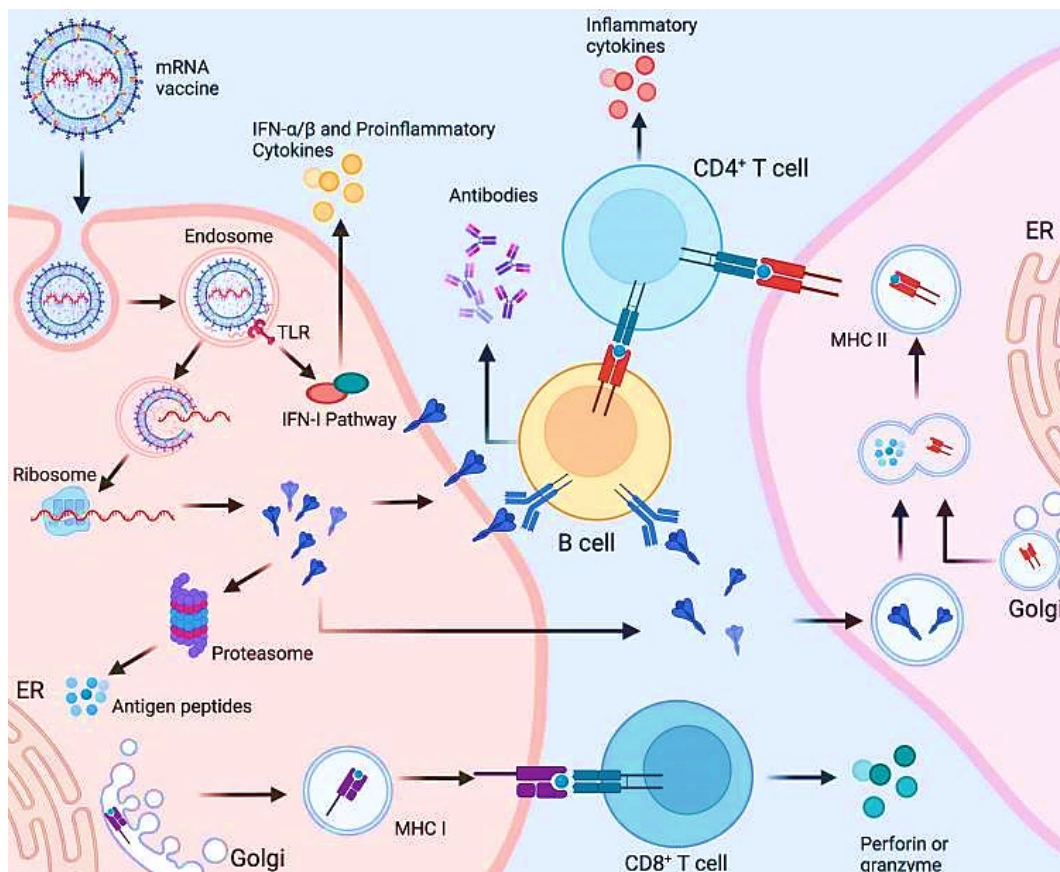
Inoltre, le proteine tradotte sulla base delle informazioni contenute nell'mRNA possono essere anche secrete nell'ambiente extracellulare, entrando così nel sistema circolatorio in cui vengono assorbite dalle cellule presentanti l'antigene (APC); il peptide antigenico viene poi presentato alle cellule T CD4+ attraverso molecole MHC di classe II (il TCR riconosce l'antigene e la molecola CD4 riconosce l'MHC II) come antigene esogeno, che

può suscitare la risposta immunitaria cellulare con la successiva secrezione di citochine (IL-2, IL-4 e IL-5) e attivazione delle cellule B in plasmacellule, per produrre anticorpi neutralizzanti ed esercitare effetti immunitari umorali. Nel frattempo, le interleuchine stimolano anche le cellule Th a proliferare e attivano le cellule T della memoria.

Un terzo meccanismo di questi vaccini è la capacità dell'mRNA, appena internalizzato nella cellula, di legarsi al TLR nell'endosoma per attivare le risposte immunitarie innate antivirali attraverso la produzione di interferone di tipo 1 (IFN-1), che si traduce nell'induzione di diversi geni coinvolti nell'immunità innata antivirale, in un meccanismo noto come "effetto autoadiuvante di un mRNA ingegnerizzato".

Dopo aver consegnato il messaggio, l'mRNA si degrada naturalmente.^{71,73}

Figura 14. Schema del meccanismo d'azione dei vaccini a mRNA⁷¹



I vaccini BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) contro SARS-CoV-2 sono stati i primi vaccini autorizzati a base di mRNA.

Entrambi questi preparati vaccinali vengono somministrati con iniezione intramuscolo e prevedono, per il cosiddetto ciclo vaccinale primario, due dosi a distanza di alcune settimane l'una dall'altra; più precisamente, tra le due iniezioni di Comirnaty devono trascorrere almeno 21 giorni, mentre tra i due dosaggi di Spikevax ne devono passare almeno 28.⁷¹

Attualmente, in Italia, Comirnaty è somministrabile negli adulti e nei bambini/adolescenti dai 5 ai 17 anni. mRNA-1273, invece, è indicato soltanto a partire dai 12 anni di età.

Rispetto al ceppo storico, i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 hanno avuto un'efficacia nel prevenire l'infezione COVID-19 in individui di età pari o >16 anni intorno, addirittura, al 95%, dopo la seconda dose, con, tuttavia, un calo della protezione a 6 mesi, in cui l'efficacia del vaccino si è attestata intorno al 90%.⁵⁷

2.2.2 Vaccini a vettore virale

Questa categoria di vaccino utilizza come vettore un virus, che viene modificato e totalmente inattivato in laboratorio, risultando quindi incapace di infettare l'organismo ricevente. Questo vettore è responsabile di far arrivare alle cellule l'informazione genica della proteina antigenica, che, nel caso del SARS-CoV-2, è di nuovo la proteina Spike.

Il concetto di utilizzare un virus come vettore risale al 1972; tuttavia, è stato solo nel 2019 che il primo vaccino a vettore virale, il vaccino ERVEBO contro il virus Ebola, è stato approvato per uso umano. Diversi virus come Retrovirus, Lentivirus, Cytomegalovirus e Adenovirus sono utilizzati come portatori.

L'adenovirus è il vettore virale più frequentemente utilizzato grazie al suo profilo di sicurezza ben consolidato e agli effetti sul sistema infiammatorio e immunitario.⁶¹

Anche i vettori virali possono essere classificati come replicanti o non replicanti. I vaccini basati su vettori virali non replicanti utilizzano vettori virali carenti di replicazione per fornire solo materiale genico di un particolare antigene alla cellula ospite. I vaccini vettoriali replicanti producono invece nuove particelle virali nelle cellule bersaglio, che entrano poi in nuove cellule con la produzione dell'antigene specifico, amplificando continuamente il meccanismo.⁷⁴

Gli adenovirus sono un esempio di vettori non replicanti, utilizzati sia dal vaccino Vaxzevria di AstraZeneca sia da Jcovden di Johnson&Johnson. Nello specifico Vaxzevria ha come vettore un adenovirus di scimpanzé, Jcovden un adenovirus umano di tipo 26, mentre lo Sputnik V si basa su due diversi vettori adenovirali umani (Ad 26 e Ad 5), uno alla prima e l'altro alla seconda dose.

Il vaccino Jcovden è vantaggioso in quanto viene somministrato in una sola dose, il che riduce i costi di produzione, ma esiste la possibilità di un'immunità preesistente ai vettori virali umani (dovuta ad una pregressa infezione), che diminuisce l'efficacia del vaccino. Al contrario, AstraZeneca è stato in grado di superare questo svantaggio utilizzando l'adenovirus di scimpanzé (ChAdOx1), che manca di immunità preesistente nell'uomo.

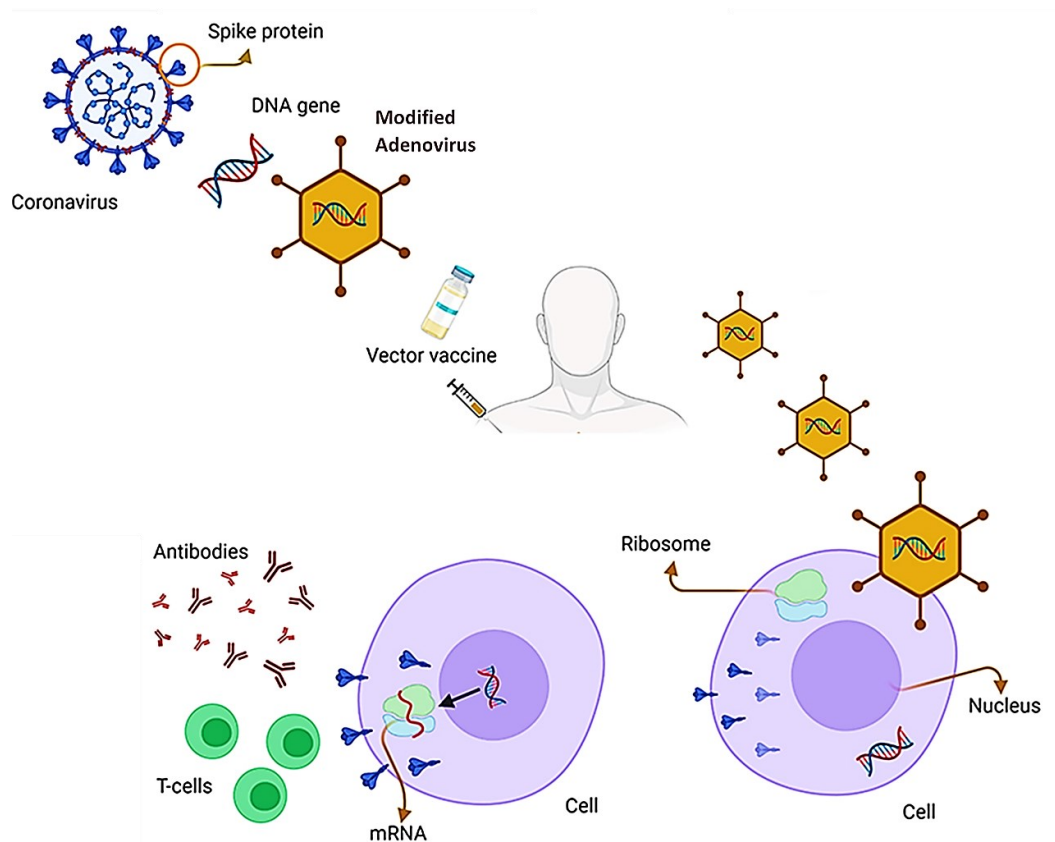
Nel dettaglio, il gene della proteina Spike SARS-CoV2 è prodotto come DNA, poi questo DNA sintetizzato viene inserito nel genoma a DNA dell'adenovirus, sostituendo un gene cruciale per la replicazione di quest'ultimo (E1). Questi virus crescono in cellule specializzate e viene effettuata un'ulteriore purificazione prima di sviluppare i vaccini.

In breve, dopo l'iniezione intramuscolare, l'adenovirus si attacca alle cellule ospiti, il DNA viene rilasciato nel citoplasma e successivamente migra nel nucleo cellulare.

Non viene incorporato nel DNA cellulare, ma utilizza gli enzimi ospiti per essere trascritto in mRNA, il quale migra di nuovo nel citoplasma e interagisce con i ribosomi delle cellule ospiti (liberi o legati al reticolo endoplasmatico) per la traduzione in proteine. Le proteine vengono poi assemblate sulle membrane cellulari.

Arrivati a questo punto, i meccanismi dei vaccini a mRNA e a DNA sono simili, ovvero, una volta che le glicoproteine Spike sono riconosciute dal sistema immunitario, si ottiene l'attivazione delle cellule T e la produzione da parte delle cellule B di anticorpi neutralizzanti specifici. Poco dopo aver svolto la sua funzione, il virus vettore presente nel vaccino viene, ad ogni modo, eliminato dall'organismo.⁷³⁻⁷⁵

Figura 15. Schema del meccanismo d'azione di un vaccino a vettore adenovirale⁷³



Il vaccino Oxford/AstraZeneca viene somministrato per iniezione intramuscolare in due dosi, somministrate a 4-12 settimane di distanza.

Un rapporto sulla sicurezza pubblicato a marzo 2021 ha mostrato un'efficacia del 76,0% nei partecipanti che hanno ricevuto una singola dose standard, mentre nei soggetti che hanno ricevuto due dosi standard, l'efficacia è stata aumentata all'81,3%.⁶⁴

Dopo le segnalazioni di eventi tromboembolici, diversi governi europei hanno raccomandato di utilizzare ChAdOx1-nCov-19 di AstraZeneca solo in individui di età superiore ai 60 anni, lasciando milioni di individui con la decisione di ricevere una seconda dose di ChAd o un boost eterologo con vaccini a base di mRNA.

Grazie a questo è stata determinata l'efficacia del programma di vaccinazione eterologo di prime-boost. I pazienti che hanno ricevuto il vaccino a mRNA come seconda dose avevano sviluppato, infatti, risposte immunitarie umorali e cellulari più elevate. In particolare, i livelli di cellule T CD8 spike-specific dopo la vaccinazione eterologa, cioè con vettore ChAdOx1 seguito da potenziamento con un vaccino a mRNA (BNT162b2 o mRNA-1273), erano significativamente più alti rispetto a entrambi i regimi omologhi.

Questi studi hanno anche notato effetti collaterali più lievi nei pazienti che hanno ricevuto il vaccino combinato. È stato ipotizzato, inoltre, che i regimi eterologhi di prime-boost possano indurre risposte immunitarie uguali o addirittura più forti contro le nuove varianti virali rispetto ai regimi omologhi.⁷⁶⁻⁷⁸

Per quanto riguarda, invece, il vaccino di Janssen, basta una sola dose intramuscolo per indurre risposte rapide con anticorpi neutralizzanti e robuste risposte mediate da cellule T CD4+ e CD8+.⁶⁴ Anche questo vaccino è raccomandato solo negli individui di età superiore ai 60 anni, per gli stessi motivi di AstraZeneca.

2.2.3 Vaccini proteici

I vaccini a subunità proteiche (detti anche a proteine ricombinanti) utilizzano, tramite tecnologie di DNA ricombinante, frammenti innocui di proteine o gusci proteici che imitano quelle di SARS-CoV-2 per generare, in modo sicuro, una risposta immunitaria. Questo tipo di vaccino, infatti, è sviluppato utilizzando proteine ricombinanti o peptidi sintetici mirati, eliminando il potenziale rischio di patogenicità e riducendo così al minimo gli effetti collaterali.⁶¹

Nello specifico, Nuvaxovid (approvato dall'EMA solo lo scorso dicembre) è l'unico vaccino a subunità che ha superato la terza fase degli studi clinici.

È un vaccino a nanoparticelle composto dalla glicoproteina S trimerica ricombinante a lunghezza intera (antigene generato in cellule di insetti Sf9 con mutazioni stabilizzanti) e dall'adiuvante Matrix-M1 a base di saponina, che rafforza la risposta immunitaria.^{73,79}

Nello specifico, per la produzione di questa tipologia di vaccini, una porzione di DNA contenente le informazioni necessarie a produrre la proteina Spike viene inserita all'interno di un baculovirus, che successivamente infetterà alcune cellule in vitro che rilasceranno il materiale genetico utile alla produzione della proteina Spike.

Quest'ultima sarà quindi estratta, purificata e compattata per ottenere delle nanoparticelle virali che possono contenere sino a 14 Spike.

Infatti, a causa del numero limitato di componenti virali coinvolti, l'efficacia dei vaccini a subunità è limitata perché non mostrano la completa complessità antigenica del virus.

Dosi multiple e adiuvanti sono quindi necessari a migliorare la capacità stimolante di questi vaccini.^{61,64}

È una tecnica vaccinale in uso ormai da decenni, non emergente come invece quella che prevede l'impiego di mRNA, quindi potenzialmente più sicura agli occhi della popolazione.

Inoltre, le proteine a lunghezza intera sono vantaggiose perché possono indurre lo sviluppo di anticorpi contro più epitopi ed esiste una maggiore probabilità che questi anticorpi possano legarsi alla conformazione nativa della proteina virale.

Tuttavia, questo aumenta anche la possibilità di indurre anticorpi cross-reattivi aspecifici. Oltre all'elevato costo di queste tecnologie, i prodotti proteici potrebbero, inoltre, non corrispondere appieno a tutte le caratteristiche molecolari delle corrispondenti proteine virali, il che potrebbe portare a un'induzione inefficace di anticorpi neutralizzanti.⁸⁰

Per Nuvaxovid, il ciclo vaccinale primario prevede la somministrazione intramuscolare in due dosi effettuate a distanza di tre settimane (21 giorni) l'una dall'altra.

Questo vaccino è somministrabile soltanto nei soggetti di età superiore ai 18 anni; non è escluso, tuttavia, che con il tempo (e con maggiori studi a supporto) tali indicazioni cambino e comprendano anche soggetti più giovani.

2.2.4 Vaccini inattivati

Al momento, i vaccini anti COVID-19 inattivati sono tutti ancora in fase di sperimentazione.

I vaccini inattivati sono sviluppati facendo crescere il virus SARS-CoV-2 in coltura cellulare (cellule VERO). Il virus in coltura viene inattivato utilizzando calore o sostanze chimiche come β -propiolattone o formaldeide: vengono distrutti i componenti dell'acido

nucleico del virus per renderlo non infettivo, facendogli perdere la virulenza contro l'organismo bersaglio originale, mantenendo, invece, il guscio antigenico, affinché si possa ancora eseguire il riconoscimento immunitario e indurre la risposta immunitaria con la produzione di anticorpi neutralizzanti.

In particolare, CoronaVac e BBIBP-CorV sono coadiuvati con idrossido di alluminio, utile a potenziare la risposta immunitaria.

I virus inattivati sono comunemente utilizzati nello sviluppo dei vaccini tradizionali, come il vaccino antinfluenzale e il vaccino contro la pertosse. Infatti, l'esperienza ha dimostrato che il vaccino con virus inattivato ha una buona efficacia preventiva, una buona stabilità e una facile conservazione e trasporto.

Tuttavia, questa tipologia di vaccino, a differenza degli altri, anche di quelli a virus attenuato, è in grado di indurre quasi solo una risposta anticorpale e richiede spesso dosi multiple per mantenere i livelli sierici di questi anticorpi.⁸¹

La differenza tra le formulazioni inattivate di virione intero e mRNA o vaccini vettoriali, che rappresenta un vantaggio di questi vaccini, è che gli antigeni virali dei virioni inattivati possono essere presentati direttamente alle cellule immunitarie dopo il loro assorbimento attraverso la via lisosomiale.

Tuttavia, questi vaccini offrono una durata limitata degli antigeni presentati e mancano di frammenti di cellule infette morte per la presentazione degli antigeni con l'MHC I.

Tabella 6. Schema riassuntivo delle principali strategie vaccinali contro SARS-CoV-2

Tipo di vaccino	Meccanismo d'azione ed efficacia	Nome del vaccino	Azienda	Dose
mRNA	mRNA della proteina S con sostituzioni di prolina Efficacia: 95%	BNT162b2 (Comirnaty)	Pfizer/ BioNTech (USA)	30 µg (0,3 ml/dose) 2 dosi, intervallo 21gg
mRNA	mRNA della proteina S con sostituzioni di prolina Efficacia: 94,1%	mRNA-1273 (Spikevax)	Moderna (USA)	100 µg (0,5 ml/dose) 2 dosi, intervallo 28gg
mRNA	mRNA della proteina S stabilizzata in pre-fusione Efficacia: 48–77%	CVnCoV	CureVac (Germania)	12 mg, 2 dosi intervallo 28gg
Vettore virale	Adenovirus di scimpanzé non replicante e gene S Efficacia: 70,4% (70–90%)	ChAdOx1 nCoV-19/AZS1222 (Vaxzevria)	AstraZeneca / Oxford University (UK)	5x10 ¹⁰ particelle 0,5 ml/dose, 2 dosi intervallo 4-12 sett
Vettore virale	Adenovirus umano tipo 26 non replicante e gene S Efficacia: 67% (60–80%)	JNJ-78436735/ Ad26.COVS.2 (Jcovden)	Janssen/ Johnson & Johnson (Belgio)	5x10 ¹⁰ particelle 0,5 ml/dose, 1 dose
Vettore virale	Adenovirus non replicante con glicoproteina S 1° dose: rAd26 2° dose: rAd5 Efficacia: 91,6%	Gam-COVID-Vax (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center (Russia)	10 ¹¹ particelle 0,5 ml/dose, 2 dosi intervallo 21gg
Vettore virale	Adenovirus umano tipo 5 non replicante e gene S Efficacia: 66–91%	Ad5-nCoV (Convidecia)	CanSino Biologics (Cina)	4x10 ¹⁰ particelle 0,5 ml/dose, 1 dose

Virus inattivato	Ceppo 19nCoV-CDC-Tan- HB02 inattivato Efficacia: 78,1%	BBIBP-CoV	Sinopharm (Cina)	adiuvante Al(OH) ₃ 4 µg, 0,5 ml/dose 2 dosi, intervallo 21gg
Virus inattivato	Ceppo CN02 inattivato Efficacia: 60–90%	CoronaVac	Sinovac Biotech (Cina)	adiuvante Al(OH) ₃ 3 µg, 0,5ml/dose 2 dosi, intervallo 14gg
Virus inattivato	Ceppo NIV-2020-770 inattivato Efficacia: 77,8%	BBV152 (Covaxin)	Bharat Biotech (India)	6 µg di Ag inattivato 0,5 ml/dose, 2 dosi, intervallo 28gg
Subunità proteica	Proteina ricombinante Spike a lunghezza intera Efficacia: 89–91,6%	NVX-CoV2373 (Nuvaxovid)	Novavax (USA)	5 µg di proteina e 50 µg di Matrix-M1 2 dosi, intervallo 21gg

2.3 Principali eventi avversi

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, un evento avverso a seguito di immunizzazione (AEFI) è definito come “un qualsiasi evento medico spiacevole che segue l'immunizzazione e che non ha necessariamente una relazione causale con il vaccino”. Gli AEFI possono essere suddivisi in cinque grandi categorie:

1. Correlato al prodotto vaccinale: se il responsabile è un componente del vaccino;
2. Correlato alla qualità del vaccino: se l'evento è associato al processo di produzione, ad esempio se un lotto di vaccini viene contaminato o un produttore lo carica in siringhe difettose;
3. Errore di immunizzazione: se la reazione è dovuta a manipolazione, prescrizione o somministrazione inappropriata del vaccino, ad esempio se viene iniettato nella parte sbagliata del corpo;
4. Immunizzazione correlata allo stress: se l'evento avverso è dovuto alla paura di essere iniettati e può provocare risposte fisiche come svenimenti, vertigini, formicolio alle mani o intorno alla bocca, vomito o persino convulsioni;
5. Coincidenza: quando un evento avverso non ha alcuna relazione diretta con il vaccino o con uno qualsiasi dei precedenti, ma si verifica subito dopo la vaccinazione e quindi può essere comunque attribuito ad esso.⁸²

Un vaccino ideale presenta una perfetta efficacia contro agenti patogeni specifici e induce reazioni avverse limitate o assenti. Tuttavia, nella pratica e nei contesti clinici, esiste la possibilità che tutti i vaccini inducano alcuni effetti collaterali indesiderati, che possono rimanere non rilevabili negli studi clinici, ma che non hanno necessariamente una relazione causale con la vaccinazione.

Nel contesto di questa pandemia, oltretutto, con la velocità con cui sono stati prodotti i vaccini, è sicuramente vero che non c'è stato sufficiente tempo per studiare tutti gli effetti avversi, soprattutto per quanto riguarda quelli a lungo termine.

Per questo motivo la valutazione, il monitoraggio e la sorveglianza degli effetti avversi dopo l'immunizzazione sono fondamentali.

Nonostante questa eventualità, comunque al momento attuale, i benefici di tutti i tipi di vaccini contro SARS-CoV-2 approvati dall'OMS, superano ancora i rischi e la vaccinazione, quando non è controindicata, è altamente raccomandata.

Nel dettaglio, gli eventi avversi successivi all'immunizzazione per COVID-19 sono per lo più lievi e si risolvono spontaneamente entro 7 giorni, similmente ad altri vaccini precedenti; gli eventi avversi gravi sono, invece, rari e di solito sono reazioni allergiche acute, anafilassi, orticaria e altre manifestazioni dermatologiche, ma anche trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino.

I tipi più comuni di reazioni sistemiche sono affaticamento (53,1%), cefalea (52,6%), dolore muscolare (44%), malessere (44%), febbre (33,6%), brividi, dolori articolari, nausea, vomito e prurito; mentre i più comuni eventi avversi locali sono dolorabilità (63,7%), dolore (54,2%), arrossamento e gonfiore nel sito di iniezione.

Nello specifico, l'evento avverso più comune è il dolore/dolorabilità al sito di iniezione, seguito da affaticamento e mal di testa.

Inoltre, da diversi studi clinici risulta che gli eventi avversi, almeno quelli lievi, abbiano maggiore incidenza nella popolazione femminile, in particolare con dolore o gonfiore nel sito di iniezione e dolore muscolare.

Per quanto riguarda l'età, invece, gli eventi avversi, sia lievi sia gravi, si sono dimostrati essere più frequenti nei soggetti con meno di 40-50 anni.

In merito alle tempistiche di insorgenza, sembra esserci la tendenza per i vaccini Vaxzevria e CoronaVac a dare eventi avversi già alla somministrazione della prima dose, mentre con il vaccino Pfizer o Moderna è stato riscontrato un numero maggiore di eventi alla somministrazione della seconda dose.

L'esatto meccanismo delle reazioni avverse, locali o sistemiche, dopo la somministrazione del vaccino non è chiaro nella maggior parte dei casi e può essere dovuto alle componenti del vaccino, come adiuvanti, stabilizzanti o conservanti, ma anche all'antigene stesso.^{69,83,84}

Tra le diverse tipologie di vaccino, quelli a mRNA sono i vaccini maggiormente associati al rischio di eventi avversi dopo l'immunizzazione.

Nel dettaglio, eventi avversi locali hanno più alta incidenza in conseguenza ai vaccini a mRNA, mentre eventi avversi sistemici sono più frequenti con i vaccini a subunità, seguiti da quelli a mRNA. Anche i vaccini a virus inattivato risultano associati a diversi eventi avversi, sia locali sia sistemici. Invece, i vaccini a vettore virale, adenovirale soprattutto, hanno le reazioni avverse più forti.⁸¹

Soffermandoci sui vaccini più frequentemente impiegati, nel caso dei **vaccini a mRNA**, come per gli altri, gli effetti avversi più comuni sono sintomi simil-influenzali come dolore localizzato, affaticamento, mialgia, mal di testa, brividi, febbre, dolori articolari, nausea, sudorazione, vertigini, vampate di calore, gonfiore localizzato, diminuzione della qualità del sonno, prurito, formicolio, diarrea, congestione nasale e palpitazioni.

Sono poche, invece, le complicanze rare associate e si presentano soprattutto nei giovani adulti maschi.

In particolare, sono state segnalate potenziali associazioni di questi vaccini con eventi avversi cardiovascolari, erpeticici, di anafilassi, neurologici (come parestesie), di mortalità e altri eventi rari.⁸⁵

Nel contesto degli eventi avversi cardiovascolari, sono stati riportati diversi casi di miocardite, pericardite e cardiomiopatia, che si sono verificati entro una settimana dalla somministrazione della 2° dose dei vaccini Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA-1273.

In particolare, tra gli studi che hanno indagato i potenziali eventi cardiovascolari correlati alla vaccinazione con BNT162b2, solo la miocardite (o miopericardite) è costantemente associata. Infatti, nonostante la miocardite acuta sia più frequentemente associata alle infezioni virali naturali, rari casi di miocardite associata al vaccino sono già stati precedentemente riportati in soggetti che hanno ricevuto i vaccini per vaiolo e influenza. Tra i due vaccini a mRNA ad oggi autorizzati, il rischio di miocardite è, in genere, a seconda dello studio considerato, più alto dopo la vaccinazione con mRNA-1273 (20,4/milione⁸⁶), rispetto alla vaccinazione con BNT162b2 (6-27/milione⁸⁶), stesso concetto anche per quanto riguarda il rischio di pericardite (4,9/milione per Comirnaty e 14,8/milione per Spikevax⁸⁶).

Tale differenza potrebbe anche solo essere dovuta al dosaggio più elevato di Spikevax rispetto a Comirnaty (100 vs 30 µg), rendendo l'mRNA-1273 ancora più immunogenico. Fortunatamente, la miocardite da vaccino a mRNA è tipicamente acuta e lieve, con un periodo di ospedalizzazione comunque breve.

Nel dettaglio, sono stati proposti diversi potenziali meccanismi per la patogenesi della miocardite legata alle vaccinazioni a mRNA. Infatti, in alcuni individui con predisposizione genetica, il sistema immunitario può rilevare anche la molecola di mRNA

del vaccino come un antigene, attivando, così, cascate pro-infiammatorie, con espressione disregolata delle citochine e potenziale danno al miocardio.

Inoltre, gli anticorpi neutralizzanti contro la glicoproteina S possono reagire in modo crociato con proteine umane strutturalmente simili, come α -miosina e transglutaminasi, portando probabilmente ad un aumento, in generale, delle malattie autoimmuni.

Terzo meccanismo è la possibilità, anche dimostrata, che la proteina Spike venga direttamente espressa sui miocardiociti.

Di fronte a quest'ultima ipotesi, i ricercatori sospettano che ad indurre miocardite potrebbe essere la perdita accidentale di tracce di vaccino mRNA nelle vene durante l'iniezione intramuscolare; di conseguenza, l'aspirazione, l'atto di ritirare lo stantuffo della siringa prima dell'iniezione per evitare la puntura del vaso, può ridurre il rischio di miocardite nei destinatari del vaccino a mRNA.

Altro dato interessante è che la miocardite post-vaccino a mRNA è stata riportata principalmente nei maschi di età sotto i 30 anni. Sebbene la ragione rimanga poco chiara, si sospetta che siano gli effetti pro-infiammatori del testosterone a predisporre i giovani maschi alla miocardite da vaccino.

In merito ad altri eventi avversi cardiovascolari, invece, i vaccini a mRNA è stato dimostrato che si associano, rispetto ai non vaccinati, ad un minor rischio di arresto cardiaco e morte, ma anche a minor incidenza di malattie cardiovascolari, come aritmia, insufficienza cardiaca, microangiopatia o malattia coronarica.

Al contrario, ancora più importante, è il fatto che la stessa infezione da COVID-19, anche quando lieve, è stata fortemente associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari a breve e lungo termine (insufficienza cardiaca, aritmia, miocardite, ecc).

Risulta, infatti, che il rischio complessivo di malattie cardiovascolari è molto più alto nel caso dell'infezione rispetto a quello correlato ai vaccini a mRNA.

Questo è solo uno degli esempi del vantaggio della vaccinazione rispetto a contrarre l'infezione naturale.^{64,85}

Il legame tra Comirnaty e Herpes Zoster rimane, invece, più ambiguo (158/milione⁶⁵). L'Herpes Zoster è un'infezione cutanea da riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), che si manifesta tipicamente durante gli episodi di immunosoppressione.

Sembra, infatti, che la downregulation, anche se transitoria, dell'immunità delle cellule T specifiche per VZV, per compensare le risposte delle cellule T specifiche per SARS-CoV-2 durante la vaccinazione o l'infezione naturale, possa consentire al VZV di riattivarsi.

Con l'Herpes Simplex, al contrario, non è stata dimostrata un'associazione significativa.⁸⁵

Eventi avversi trombotici o trombocitopenici non sembrano, invece, correlati ai vaccini a mRNA, dal momento che utilizzano nanoparticelle lipidiche come veicoli vettori, invece di un vettore adenovirale. Al contrario, BNT162b2 è stato occasionalmente associato a effetti anti-trombotici, risultato che potrebbe derivare da un effetto indiretto del vaccino, che protegge dall'infezione da SARS-CoV-2.⁸⁵

Per quanto riguarda le reazioni allergiche indotte dal vaccino, sono più frequenti orticaria o gonfiore al viso, più rara una reazione allergica grave come l'anafilassi.

In particolare, l'anafilassi è una complicanza di farmaci o vaccini pericolosa per la vita, che si presenta come una reazione di ipersensibilità acuta, che colpisce più organi e i cui sintomi vanno da lievi pomfi e prurito a gravi sintomi respiratori.

Questa reazione è risultata essere circa 10 volte più frequente con i vaccini mRNA COVID-19 rispetto a vaccini precedenti (4,8/milione per BNT162b2 e 2,5-20,4/milione

per mRNA-1273⁶⁵).

Gravi reazioni allergiche, compresa l'anafilassi, infatti, possono verificarsi dopo qualsiasi vaccino e le persone più inclini a questo inconveniente sono sicuramente quelle che hanno già mostrato episodi allergici nel corso della vita, indipendentemente dal vaccino.

Il meccanismo di questo evento avverso deve ancora essere studiato; ad esempio, i pazienti sensibili al lattice possono mostrare reazioni anafilattiche, in quanto possono anche essere semplicemente gli stantuffi delle siringhe e i tappi delle fiale a innescare tali reazioni. Tuttavia, si suggerisce che alcune persone siano a maggior rischio di attivazione mastocitaria mediata da IgE o attivazione del complemento, a causa di alcuni componenti del vaccino, es. tracce di RNA modificate o eccipienti come il polietilenglicole (PEG).^{82,83}

Nel dettaglio, infatti, le nanoparticelle lipidiche (LNP) che veicolano l'mRNA possono essere co-formulate con coadiuvanti e decorate in superficie con ligandi, recettori e antigeni per facilitare l'assorbimento da parte del tipo desiderato di cellule immunitarie, come le cellule che presentano l'antigene.

Ad esempio, rivestire le particelle con un lipide contenente polietilenglicole (PEG) può ridurre l'attivazione del sistema del complemento, facilitando una più duratura presenza nella circolazione. In particolare, l'additivo PEG, che viene anche usato in diversi cosmetici e farmaci, è stato incriminato come una possibile causa di anafilassi indotta dal vaccino di Pfizer.⁶⁴

Inoltre, le LNP si destabilizzano durante il ciclo di congelamento e scongelamento della preparazione e, quando iniettati, le LNP destabilizzate rilasciano l'mRNA nudo nel flusso sanguigno: l'mRNA nudo è proinfiammatorio e ha dimostrato di indurre reazioni allergiche e anafilattiche.⁵⁸

Sono stati registrati, inoltre, casi di linfadenopatia (specialmente dopo la dose di richiamo) e, più raramente, di appendicite (rispettivamente 784/milione e 50/milione). Anche sporadici casi di paralisi di Bell dopo l'immunizzazione con vaccini a mRNA sono stati riportati in diversi studi clinici (26/milione); tuttavia, non ci sono prove che questi casi siano causalmente correlati alla vaccinazione.^{62,65,83,86}

Al contrario, altri eventi avversi, come neutropenia, linfopenia, tiroidite, diabete di tipo 1, artrite, malattia di Kawasaki, eritema multiforme, geloni, uveite, rabdomiolisi, sincope e narcolessia non sono stati associati a BNT162b2.⁸⁵

Per quanto riguarda Spikevax nello specifico, finora non sono stati identificati gravi problemi di sicurezza, se non anafilassi e miocardite/pericardite come già approfondito, e la maggior parte degli eventi avversi (90,8%), come per Comirnaty, è stata lieve; l'effetto avverso più comune è stato il dolore al sito di iniezione ad entrambe le dosi, mentre mal di testa, affaticamento, mialgia e brividi sono stati riferiti alla seconda dose.⁷¹

In quanto al vaccino **ChAdOx1-nCov-19/Vaxzevria** di AstraZeneca, gli eventi avversi più comuni sono stati dolore al sito di iniezione, sensazione febbrile, dolori muscolari e mal di testa, con maggior frequenza dei sintomi locali (58,7%) già alla prima dose. Invece, gli eventi avversi gravi, che si sono verificati dopo l'inoculazione, includono eventi tromboembolici (0,61/milione), trombosi con sindrome trombocitopenica (2,5-20,5/milione), anafilassi (3,3-16/milione), sindrome da perdita capillare (0,25/milione), miocardite (0,24-2,1/milione) pericardite (2,1-3,3/milione) e sindrome di Guillain-Barré (1,4/milione), di cui la trombosi è quello di maggiore preoccupazione.^{65,86}

Infatti, le somministrazioni di questo vaccino a vettore virale sono state interrotte il 15 marzo 2021, in seguito alle segnalazioni di casi insoliti di trombosi e di trombocitopenia,

da moderata a grave, nei soggetti vaccinati.

Questa nuova sindrome è stata definita, appunto, come trombocitopenia trombotica indotta da vaccino (VITT) o trombosi con sindrome da trombocitopenia (TTS), ed è stata riconosciuta come una complicanza rara ma potenzialmente fatale dei vaccini a DNA adenovirale ChAdOx1 (AstraZeneca) e Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson).

Nonostante le preoccupazioni, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha poi concluso che, anche con questo vaccino, i benefici superano i potenziali rischi, revocando la sospensione 3 giorni dopo.⁷³

In particolare, questi sintomi sono comparsi 5-24 giorni dopo la prima dose e la maggior parte dei pazienti erano donne sotto i 55 anni che facevano uso di contraccettivi ormonali. Di conseguenza, il 18 febbraio 2021 l'AIFA ha approvato l'uso del vaccino per le persone di età pari o superiore a 65 anni.⁶⁹

Infatti, per quanto riguarda la relazione con l'età, il 23 aprile l'EMA ha stimato 2/100.000 casi di TTS associata a AZD1222 in persone di età compresa tra 20 e 49 anni, 1/100.000 in persone tra 50 e 69 anni e tassi ancora inferiori (<1/100.000) in persone anziane.⁶⁵

Nel dettaglio, gli eventi avversi correlati alla VITT possono essere coagulazione intravasale disseminata, trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi venosa splancnica, trombosi venosa profonda con embolia polmonare, trombocitopenia immunitaria o emorragia subaracnoidea.

Si sospetta che la fisiopatologia della VITT derivi da anticorpi anti-fattore piastrinico 4, probabilmente generati in risposta ad antigeni adenovirali (poli-anioni) o DNA libero presenti nel vaccino, che innescano cascate di segnalazione culminanti in una massiccia attivazione piastrinica, esattamente come accade nella trombocitopenia indotta da eparina

(HIT), in cui è l'eparina ad essere riconosciuta come antigene e verso la quale si sviluppano anticorpi, che poi cross-reagiscono con il PF4.

Evitare l'uso di eparina è, quindi, fortemente consigliato per i pazienti VITT che hanno ricevuto il vaccino COVID-19 basato su vettori virali.^{69,77,85}

Un recente studio ha, inoltre, dimostrato che il vettore virale del vaccino ChAdOx1 si lega anche direttamente al fattore piastrinico 4.⁶¹

Sono state, infine, osservate anche rare complicanze come neutropenia, anemia emolitica, orticaria e mielite trasversa. Il vaccino, in definitiva, è controindicato nei pazienti con ipersensibilità e reazioni anafilattiche, ansia, infezione acuta o grave malattia febbrile e con storia di trombosi o trombocitopenia.⁷⁴

Riguardo al vaccino **Ad26.CoV2.S/Jcovden** nel dettaglio, gli effetti indesiderati comuni sono quelli di altri vaccini, ovvero dolore al sito di iniezione, eritema e gonfiore.

Anche gli effetti sistemici sono gli stessi, cioè cefalea, affaticamento, mialgia, nausea e febbre. Questi effetti collaterali sono stati osservati per lo più entro i 7 giorni dalla vaccinazione, prevalentemente al giorno 1 e negli individui di età compresa tra 18 e 59 anni.⁷⁴ Gli eventi avversi gravi principali sono gli stessi, ma più frequenti, seppur sempre rari, di quelli conseguenti alla somministrazione di Vaxzevria, ovvero trombosi con sindrome trombocitopenica (3/milione e anche in questo caso ne causò la temporanea sospensione il 13 aprile 2021 con revoca il 24 aprile) e sindrome di Guillain-Barré (12,9/milione).^{65,86}

In quanto al vaccino **CoronaVac**, l'effetto collaterale più comune dopo la vaccinazione è il dolore localizzato nel sito di iniezione, che rappresenta da solo circa il 70% degli effetti collaterali totali riportati, sperimentato dal 15% dei vaccinati.

Altri effetti collaterali degni di nota sono stati affaticamento (8%), dolore muscolare (8%) e vertigini (6%).⁶¹ Tra gli effetti collaterali gravi, invece, ci sono paralisi di Bell (8,73-38/ milione), encefalopatia (0,01-3,8/milione), anafilassi (2/milione), eventi tromboembolici e trombosi con sindrome da trombocitopenia (1,15/milione) e sindrome di Guillain-Barré (0,29/milione).

Con **BBIBP-COrV**, al contrario, non sono segnalati eventi avversi gravi, ma solo i classici sintomi lievi di dolore al sito di iniezione, cefalea, nausea e vomito, febbre, stanchezza, dermatite allergica, vertigini, soprattutto alla somministrazione della 1° dose.

Allo stesso modo, anche per **Covaxin** non sono stati riportati gravi eventi avversi. Sono stati segnalati, infatti, solo eventi lievi come tosse, febbre, diarrea, fiato corto, congestione nasale, cefalea, congiuntivite, dolore muscolare, mal di gola, perdita di gusto e olfatto.^{65,86}

Anche per quanto riguarda il vaccino a subunità proteica **NVX-CoV2373**, la totalità degli eventi avversi riscontrati è di natura lieve, sia locali che sistemici, e in particolare sono state reazioni al sito di iniezione, come dolore, dolorabilità ed eritema, ma anche febbre, cefalea, stanchezza, malessere, mialgia/artralgia e nausea.⁸⁶

Tabella 7. Riassunto eventi avversi dei principali vaccini contro SARS-CoV-2

BNT162b2/ Comirnaty	mRNA-1273/ Spikevax	Ad26.CoV2.S/ Jcovden	ChAdOx1 nCoV- 19/Vaxzevria
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi lievi: dolore al sito di iniezione, cefalea, stanchezza, dolori muscolo-articolari, febbre e brividi, disturbi gastrointestinali, vertigini, prurito, palpitazioni, nausea • Miocardite • Pericardite • Infezione da Herpes Zoster • Anafilassi • Linfadenopatia • Appendicite • Paralisi di Bell • Mielite trasversa 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi lievi: dolore al sito di iniezione, cefalea, affaticamento, mialgia, brividi • Miocardite • Pericardite • Anafilassi 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi lievi: dolore, eritema e gonfiore al sito di iniezione, cefalea, affaticamento, mialgia, nausea, febbre • Trombosi con sindrome trombocitopenica • Sindrome di Guillain-Barrè • Paralisi di Bell 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi lievi: cefalea, dolore al sito di iniezione, stanchezza, dolori muscolari, febbre, disturbi gastrointestinali • Eventi tromboembolici • Trombosi con sindrome trombocitopenica • Sindrome da perdita capillare • Miocardite • Pericardite • Anafilassi • Sindrome di Guillain-Barrè
NVX-CoV2373/ Nuvaxovid	CoronaVac	BBIBP-CorV	BBV152B/ Covaxin
<ul style="list-style-type: none"> • Reazione al sito di iniezione • Dolore e dolorabilità nel sito di iniezione • Eritema nel sito di iniezione • Febbre • Cefalea • Stanchezza • Malessere • Mialgia e artralgia • Nausea 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi lievi: cefalea, dolore al sito di iniezione, stanchezza, dolori muscolari, febbre, disturbi gastrointestinali • Paralisi di Bell • Encefalopatia • Anafilassi • Eventi tromboembolici • Trombosi con sindrome trombocitopenica • Sindrome di Guillain-Barrè 	<ul style="list-style-type: none"> • Vertigini • Stanchezza • Cefalea • Nausea • Vomito • Dermatite allergica • Febbre 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Febbre • Fiato corto • Congestione nasale • Cefalea • Congiuntivite • Dolore muscolare • Mal di gola • Perdita di gusto e olfatto • Diarrea

2.4 Orticaria e SARS – CoV–2

Come già descritto, fino ad un 40% dei casi di orticaria acuta ha come fattore scatenante un'infezione, soprattutto infezioni delle vie respiratorie superiori. In questo scenario si è da pochi anni aggiunto anche il SARS-CoV-2.

Infatti, sebbene sia noto che la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è essenzialmente un'infezione respiratoria, numerosi dati suggeriscono che dovrebbe essere considerata come una malattia che coinvolge diversi organi e sistemi, oltre l'apparato respiratorio, tra cui sistema neurologico, metabolico, gastrointestinale, renale, ematologico, cardiovascolare, ma anche quello cutaneo.⁸⁷

Con il crescere del numero di casi di positività al virus in tutto il mondo, sono state segnalate nel corso di questi 3 anni diverse manifestazioni dermatologiche in associazione con l'infezione da SARS-CoV-2. Esistono registri online, dell'American Academy of Dermatology (AAD) e dell'International League of Dermatological Societies (ILDS), in cui le lesioni cutanee durante o dopo l'infezione da SARS-CoV-2 possono essere segnalate per aiutare a descrivere i vari cambiamenti cutanei correlati a questa infezione.⁵⁸

Le principali manifestazioni cutanee che si sono viste associate a tale infezione sono state suddivise in 6 grandi gruppi: eruzioni eritematose/esantema maculopapulare o morbilliforme (22%); orticaria e lesioni cutanee simili all'orticaria come la vasculite orticarioide (16%); esantema papulovesicolare varicella-like (11%); ischemia acrale ed eruzioni cutanee simili a geloni/pernio simili (18%); eruzione cutanea purpurica vasculitica Dengue-like o altra eruzione petecchiale; livedo reticularis o racemosa. Sono segnalate, inoltre, alopecia androgenica, sindrome infiammatoria multisistemica/malattia di Kawasaki e disturbi del pigmento (melanoderma diffuso).^{58,88,89}

Recalcati è stato il primo a segnalare manifestazioni cutanee associate a SARS-CoV-2: già all'inizio della pandemia, marzo 2020, i dermatologi italiani registravano la presenza di segni e sintomi cutanei nei pazienti positivi al virus (18 pazienti su 88, ovvero il 20,4%). Nel dettaglio, queste manifestazioni includevano eruzioni eritematose, orticaria diffusa e vescicole simili alla varicella. Il tronco era la regione prevalentemente implicata. Il prurito era debole o carente e generalmente le manifestazioni svanivano in pochi giorni, e non notavano connessione con la gravità della malattia.⁹⁰

Allo stesso modo, uno studio condotto in Spagna nello stesso anno descriveva in 375 pazienti positivi le lesioni cutanee come aree acrali di eritema con vescicole o pustole (pseudo-geloni) (19%), altre eruzioni vescicolari (9%), orticaria (19%), eruzioni maculopapulari (47%) e livido (6%). Tuttavia, al contrario dello studio italiano, riscontravano che le manifestazioni cutanee erano correlate ad un decorso più grave dell'infezione.⁹¹

Anche nell'ampia analisi riportata da uno studio francese le lesioni cutanee associate a COVID-19 erano orticaria, vescicole come da varicella, manifestazioni vascolari come macule violacee con aspetto "porcellanato", geloni, livido, porpora non necrotica, porpora necrotica, fenomeno di Raynaud e angioma eruttivo.⁹²

Le potenziali eziologie per le manifestazioni cutanee correlate a COVID-19 includono l'ipersensibilità del sistema immunitario in risposta all'RNA SARS-CoV-2, l'attivazione dell'ACE2 espresso dai cheratinociti, il rilascio di citochine, la formazione di microtrombi, lo sviluppo di vasculite, la riattivazione o la co-infezione di herpesvirus, l'ipersensibilità ai farmaci e forse anche altri meccanismi non ancora compresi.^{58,93}

Molti studi concordano comunque con il fatto che le manifestazioni di orticaria, come altre manifestazioni cutanee, nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2, sono di breve

durata nella maggior parte dei casi, il che porta a una grande sottovalutazione di questi fenomeni. Tuttavia, l'importanza di queste manifestazioni risiede anche nel fatto che spesso le lesioni cutanee compaiono all'inizio dell'infezione e possono quindi agire come marcatori di infezione nei pazienti con presentazione atipica di questa infezione.⁸⁷

Nel dettaglio, per quanto riguarda le tempistiche di manifestazione dei sintomi cutanei c'è un'enorme eterogeneità.

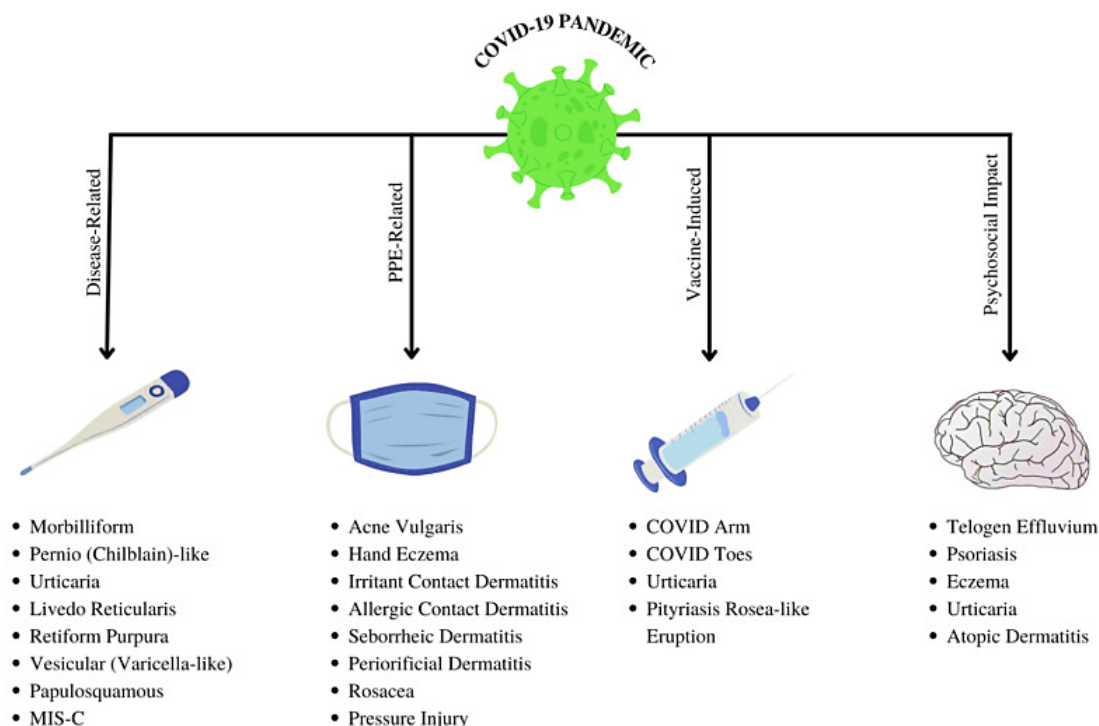
Sulla base dei tempi di insorgenza le lesioni cutanee associate a COVID-19 possono essere classificate come prodromiche (prima dell'insorgenza di COVID-19), acute (entro 2 settimane), post-acute (dalla settimana 2 alla 4) o tardive (dopo la settimana 4). In particolare, sembra che tali manifestazioni si verifichino più frequentemente nelle prime 4 settimane dall'inizio dell'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

La diversità nel momento di insorgenza delle lesioni cutanee e la loro natura polimorfica probabilmente riflettono la diversità dei meccanismi patogenetici sottostanti.⁹⁴

Allo stesso tempo, però, la pandemia di COVID-19 ha portato anche a un aumento dell'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI) tra la popolazione generale e gli operatori sanitari ed è già stato dimostrato che l'uso di DPI innesca condizioni dermatologiche come dermatosi facciali, dermatite da contatto, acne e dermatite da attrito. Inoltre, l'uso a lungo termine di indumenti protettivi e disinfettanti può interrompere la barriera cutanea, aumentando il rischio di infezioni e condizioni autoimmuni.

In associazione alla pandemia, oltretutto, sono subentrati fattori di stress psicosociali unici, che sono stati collegati a esacerbazioni di condizioni dermatologiche sensibili allo stress, come psoriasi, eczema, telogen effluvium, orticaria e dermatite atopica.⁵⁸

Figura 16. Impatto della pandemia da SARS-CoV-2 in ambito dermatologico ⁵⁸



Tornando alle manifestazioni di orticaria, aspecifiche per l'infezione da SARS-CoV-2 potendo verificarsi anche in altre infezioni virali, tali lesioni costituiscono tra il 4 e il 19% delle manifestazioni dermatologiche associate a COVID-19⁸⁹, con un'incidenza di queste ultime in un intervallo che varia da meno dell'1% al 20,4%.

Tuttavia, tali dati potrebbero non essere affidabili, poiché risultano da studi condotti in ambiente ospedaliero, con comorbidità multiple e compromissione sostanziale dello stato generale. Al contrario, l'incidenza di manifestazioni cutanee in COVID-19 nella popolazione generale, con una malattia meno pericolosa per la vita (forme lievi e moderate) e non sotto trattamenti polifarmacologici, risulta essere molto più rara.⁹⁵

Tale evidenza epidemiologica potrebbe, di conseguenza, avvalorare l'idea che l'orticaria, o più in generale le lesioni cutanee, siano correlate con una maggiore severità di malattia.

Queste lesioni sono simili in tutto e per tutto a quelle dell'orticaria idiopatica e colpiscono prevalentemente il tronco con pomfi migratori, pruriginosi, edematosi, di dimensioni variabili, che si risolvono entro 24 ore, senza lasciare esiti o iperpigmentazione. Come in una classica orticaria, ai pomfi si può associare anche angioedema.^{89,96}

L'orticaria può essere un evento precoce o tardivo nel contesto della malattia: i pomfi dell'orticaria possono apparire anche come reperto prodromico, cioè presenti prima dell'insorgenza dei sintomi e quindi della diagnosi dell'infezione o, più frequentemente, si manifestano contemporaneamente o dopo i sintomi da COVID-19 (soprattutto entro le prime 2-4 settimane dall'insorgenza della malattia).⁹⁴

Dal punto di vista patogenetico, uno dei motivi per cui alcuni pazienti sviluppano orticaria durante l'infezione virale potrebbe essere legata al fatto che l'espressione del gene del recettore cellulare di SARS-CoV-2 (ACE-2) è stata riscontrata in diversi tessuti umani, tra cui la pelle (nei cheratinociti)⁹⁷: il virus legandosi a questo recettore entra nella cellula per endocitosi e interrompe la normale attività dell'ACE2, causando un aumento dell'angiotensina II, che provoca la formazione di specie reattive dell'ossigeno, rilascio di molecole vasoattive e, infine, l'attivazione del complemento.^{89,98}

Inoltre, questo virus, come altre infezioni virali, può causare orticaria stimolando la degranolazione di mastociti e basofili, anche indirettamente attraverso l'attivazione del complemento. Le manifestazioni cutanee da COVID-19 potrebbe quindi anche conseguire alla risposta infiammatoria sistemica conseguente ad una normale infezione virale, che scatena infatti l'attivazione del complemento e altera l'ambiente citochine-chemochine, con la conseguente attivazione aberrante dei mastociti.^{21,89,98}

Infatti, a dimostrazione della possibile correlazione tra le due patologie ci sono gli elevati livelli di IL-6 e D-dimero, due marcatori infiammatori che sono marcatamente aumentati sia durante l'infezione da SARS-CoV-2 sia nel contesto dell'orticaria.⁸⁷

Tuttavia, non è nemmeno da escludere che l'associazione tra infezione da SARS-CoV-2 e orticaria sia legata a una reazione ai farmaci assunti per trattare la patologia stessa, e va quindi tenuto in considerazione, eseguendo un'accurata raccolta anamnestica.

Infatti, la maggior parte dei pazienti con COVID-19 prende paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei e antibiotici durante le prime fasi della malattia: è certamente ipotizzabile che anche la somministrazione di questi farmaci possa svolgere un ruolo nell'insorgenza di manifestazioni orticarioidi.⁸⁷

Altra ipotesi potrebbe, invece, derivare dall'osservazione di eosinofilia nel contesto di pazienti con orticaria che assumevano ancora gli stessi farmaci al momento dell'insorgenza delle manifestazioni cutanee e che sono risultati successivamente positivi a COVID-19, suggerendo che il virus potrebbe causare eosinofilia, con conseguente ipersensibilità ai farmaci e quindi orticaria.

Sembra, inoltre, che i pazienti positivi al SARS-CoV-2 con orticaria ed eosinofilia abbiano una prognosi migliore, ma la base di questo meccanismo protettivo dell'eosinofilia nei confronti di COVID-19 è sconosciuta.⁹⁸

Di conseguenza a tutto ciò, oggi un rash orticarioide contestualmente a febbre o altri sintomi suggestivi dovrebbe far nascere il sospetto di un'infezione da COVID-19.

Il trattamento sintomatico per l'orticaria associata a SARS-CoV-2 è simile a quello di una qualsiasi altra orticaria acuta, quindi costituito da antistaminici di seconda generazione.

Tuttavia, la fisiopatologia dell'orticaria correlata a COVID-19 dimostra che gli antistaminici da soli non fermano la degranolazione dei mastociti, ma agiscono solo per ridurre la gravità dell'orticaria.

Gli steroidi sistemici, d'altra parte, prendono di mira la tempesta citochinica da COVID-19, prevenendo l'attivazione dei mastociti e quindi il rilascio di istamina.

La combinazione quindi di antistaminici con steroidi orali a basso dosaggio (prednisolone) può, infatti, aiutare a migliorare la clinica dell'orticaria.

Tuttavia, l'effetto immunosoppressivo degli steroidi può aumentare il rischio di replicazione virale, quindi sarebbe meglio usarli per la durata più breve possibile.

Successivamente, si deve prendere in considerazione la possibilità di passare prontamente a omalizumab. Al contrario, la ciclosporina non è attualmente raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19.

È importante segnalare, inoltre, che non sono stati riscontrati casi di orticaria ricorrente o casi non rispondenti agli steroidi.^{89,98}

In ogni caso, i regimi di trattamento precoci e la profilassi tempestiva hanno dimostrato di ridurre in modo sicuro le sequele dermatologiche correlate alle infezioni.⁵⁸

Un recente studio mostra come l'infezione da SARS-CoV-2 possa anche esacerbare i sintomi della CSU. Il peggioramento della malattia è stato indicato dalla diminuzione del punteggio nel test di controllo dell'orticaria (UCT) e dall'aumento del punteggio nello score di attività dell'orticaria (UAS). Nel dettaglio, una maggiore severità dell'infezione correla anche con una più severa manifestazione dell'orticaria.

In questo contesto, i sintomi della CSU sono più difficili da gestire e richiedono cambiamenti nel protocollo di trattamento, comprese le terapie di seconda e terza linea, con enormi difficoltà a raggiungere un controllo terapeutico.⁹⁹

Capitolo 3

STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Obiettivi

Questo studio di tesi ha come obiettivo principale l'analisi dell'impatto della vaccinazione per SARS-CoV-2 in una popolazione di pazienti con diagnosi nota di orticaria cronica e in una popolazione di soggetti che hanno invece sviluppato *de novo* orticaria a seguito di una delle dosi vaccinali. Il periodo di osservazione è stato di 6 mesi a partire dall'evento recrudescenza ed esordio, rispettivamente nei due gruppi.

Secondariamente, lo studio ha voluto verificare l'evoluzione della sintomatologia, la sua risposta alla terapia medica e il possibile beneficio di una terapia farmacologica "di fondo" nei soggetti con storia nota di orticaria.

Infine, lo studio ha voluto indagare il possibile ruolo delle manifestazioni orticarioidi, anche autolimitantesi, nella decisione del singolo di aderire al proseguimento o completamento del ciclo vaccinale. In questo senso, i dati raccolti hanno permesso di fornire delle indicazioni pratiche per affrontare e gestire la resistenza, problema ancora attuale e complesso.

3.2 Materiali e metodi

Il disegno dello studio oggetto di tesi è volto ad osservare l’impatto della vaccinazione per SARS-CoV2 in una popolazione affetta da orticaria cronica (secondo i criteri diagnostici delle più recenti Linee Guida EAACI) e le caratteristiche di esordio *de novo* di orticaria cronica in una popolazione asintomatica prima di una qualsiasi delle vaccinazioni ricevute.

Dal 1.9.2021 ad oggi sono state raccolte risposte anonime, attraverso la somministrazione di un questionario e la compilazione di un database, da un campione totale di 41 pazienti con diagnosi di orticaria cronica insorta da almeno 6 mesi o di nuova insorgenza, che si sono presentati nella SOD Clinica di Dermatologia – AOU – Ospedali Riuniti di Ancona tramite visita in regime programmato, di controllo o in urgenza.

I partecipanti hanno tutti ricevuto uno dei vaccini COVID-19 disponibili a seconda dell’epoca di vaccinazione, indicazioni ministeriali, comorbidità.

Sono state incluse tutte le risposte provenienti dagli intervistati che hanno accettato volontariamente di partecipare allo studio e che hanno completato tutte le domande.

Il consenso dei partecipanti è stato ottenuto all’inizio del questionario previa accurata informazione circa le finalità dello stesso.

A ogni paziente è stato somministrato lo stesso questionario redatto in lingua italiana attraverso la piattaforma Google Moduli. Esso è composto da quattro sezioni, con un totale di 14 domande: nella prima sezione si raccoglievano i dati circa l’età e il sesso e si indagava un’eventuale storia di orticaria precedente la vaccinazione; la seconda era dedicata ai pazienti con diagnosi precedente di orticaria cronica; nella terza si indagava il motivo di un’eventuale astensione alla vaccinazione; nella quarta sezione, infine, si

interrogavano i pazienti circa eventi di orticaria e/o angioedema auto-riferiti dopo aver ricevuto la prima, la seconda o la terza dose dei vaccini COVID-19 disponibili e la tipologia degli stessi.

La raccolta dei dati anamnestici completi e delle visite successive alla prima è stata possibile grazie alla Cartella elettronica SICO dell'Ambulatorio allergie cutanee ed Orticaria.

Partendo quindi dai dati clinici raccolti nella cartella, è stato costruito un database Excel per i pazienti con pregressa diagnosi di orticaria ed uno per i pazienti naive. In entrambi i casi venivano raccolti i dati circa età, sesso, comorbidità allergiche (alimentari/asma/rinite/atopia), comorbidità autoimmuni, vaccinazioni eseguite, tempo trascorso tra la vaccinazione e l'esordio di orticaria. Nel database dei pazienti con pregressa orticaria si annotavano, inoltre, i dati riguardanti la durata di malattia, la terapia in atto, l'evento riacutizzazione, la terapia eseguita. Nel database dei pazienti naive invece si annotavano i tempi di esordio dei sintomi, la terapia eseguita, l'eventuale risoluzione. Il periodo di osservazione è stato di almeno 6 mesi dall'esordio dell'orticaria o della riacutizzazione.

I dati sono stati poi elaborati graficamente e sono state eseguite misure statistiche atte a rilevare media e percentuali per ciascuna categoria esaminata.

Lo strumento di indagine completo viene allegato a seguire.

Orticaria Cronica Spontanea e vaccini anti COVID-19

*Campo obbligatorio

1. Età *

Contrassegna solo un ovale.

- <18
 19-39
 40-60
 >60

2. Genere *

Contrassegna solo un ovale.

- Uomo
 Donna

3. Prima della vaccinazione per COVID 19 aveva mai sofferto di orticaria cronica spontanea? *

Contrassegna solo un ovale.

- Sì *Passa alla domanda 4.*
 No *Passa alla domanda 8.*

Sezione senza titolo

4. Da quanti anni soffre di orticaria cronica spontanea? *

Contrassegna solo un ovale.

< 1

2-3

> 3

5. Che terapia sta eseguendo al momento? *

Contrassegna solo un ovale.

Omalizumab

in passato ho eseguito terapia con omalizumab

Antistaminici e/o cortisone al bisogno

Niente

6. Ha eseguito la vaccinazione anti COVID-19? *

Contrassegna solo un ovale.

Sì *Passa alla domanda 8.*

No *Passa alla domanda 7.*

Sezione senza titolo

7. Per quale motivo non ha eseguito la vaccinazione?

Contrassegna solo un ovale.

Mi sono ammalato/a di COVID19 e non sono ancora passati 5 mesi

Non mi fido di questi vaccini

Ho paura possa fare interazione con Xolair

Ho paura di una riacutizzazione della mia orticaria

Sezione senza titolo

8. Quale vaccinazione ha eseguito come prima dose? *

Contrassegna solo un ovale.

- Pfizer/BioNTech
- Moderna
- AstraZeneca
- Janssen
- Altro (da specificare)

9. Ha avuto episodi di orticaria e/o angioedema successivamente alla vaccinazione? *

Contrassegna solo un ovale.

- No
- Si entro 72h
- Si, entro la prima settimana
- Si, entro il primo mese
- Si, oltre il primo mese

10. Quale vaccinazione ha eseguito come seconda dose? *

Contrassegna solo un ovale.

- Pfizer/BioNTech
- Moderna
- AstraZeneca
- Janssen
- Altro (da specificare)

11. Ha avuto episodi di orticaria e/o angioedema successivamente alla vaccinazione? *

Contrassegna solo un ovale.

- No
- Sì entro 72h
- Sì, entro la prima settimana
- Sì, entro il primo mese
- Sì, oltre il primo mese

12. Quale vaccinazione ha eseguito come terza dose? *

Contrassegna solo un ovale.

- Pfizer/BioNTech
- Moderna
- AstraZeneca
- Janssen
- Altro (da specificare)
- Non l'ho ancora eseguita *Passa alla domanda 7.*
- Non la farò *Passa alla domanda 7.*

13. Ha avuto episodi di orticaria e/o angioedema successivamente alla vaccinazione?

Contrassegna solo un ovale.

- No
- Sì entro 72h
- Sì, entro la prima settimana
- Sì, entro il primo mese
- Sì, oltre il primo mese

14. Se ha avuto riaccensioni di malattia, come si sono risolte?

Contrassegna solo un ovale.

- Nessuna terapia
- Antistaminico per os/im
- Corticosteroidi per os/im
- Associazione di antistaminici e corticosteroidi
- Non si è ancora risolta

Questi contenuti non sono creati né avallati da Google.

Google Moduli

Capitolo 4

RISULTATI

I pazienti che hanno completato il periodo di studio sono stati in totale 41.

Le caratteristiche delle due popolazioni prese in esame – pazienti CU (Chronic Urticaria), pazienti naive – sono riportate in Tabella 8.

	Pazienti CU	Pazienti naive
Numero	26	15
Età Min-Max (media) anni	19-86 (49,2)	18-70 (42,8)
Sesso	M 8 F 18	M 4 F 11
Atopia n (%)	8 (30.8%)	5 (33.3%)
Autoimmunità n (%)	8 (30.8%)	4 (26.7%)

Tabella 8. Caratteristiche delle due popolazioni.

In linea con le caratteristiche epidemiologiche dell'orticaria nella popolazione generale, entrambi i campioni presentano una predominanza di soggetti femminili e una certa percentuale di pazienti con atopia e/o autoimmunità.

I pazienti con diagnosi pregressa di orticaria cronica avevano una media di anni di malattia di 4,1 anni (1-26 anni). 14 di essi (53.85%) erano in terapia con Omalizumab 300 mg s.c. al mese da almeno 1 mese prima dell'inizio della vaccinazione, unitamente agli antistaminici in dose di almeno 1 cp/die.

Tra i pazienti naive, 3 riportavano anamnesi remota di orticaria, in tutti e 3 i casi acuta sine causa risoltasi spontaneamente entro 6 settimane dall'esordio.

Alla prima dose vaccinale ai pazienti sono stati somministrati: vaccino Pfizer nell'88.5% dei pazienti con pregressa CU e nell'86.7% dei pazienti naive per orticaria cronica.

In Tabella 9 sono riportate le distribuzioni per tipologia di vaccino alla prima dose.

Dopo la prima vaccinazione si sono verificati 2 casi di riacutizzazione di orticaria nella popolazione CU (7,7%), entrambi nelle prime 72h dall'evento, e 1 caso nella popolazione naive con uguale tempistica (6,7%). In tutti e 3 i casi il vaccino somministrato era Pfizer®.

1°dose	Pfizer®	Moderna®	Astra-Zeneca®	J&J®
Pazienti CU	23	-	2	1
Pazienti naive	13	-	2	-

Tabella 9. Numero di pazienti per tipo di vaccinazione eseguita come prima dose.

Come seconda dose vaccinale il 76% della popolazione con diagnosi pregressa di CU ha ricevuto come vaccino Pfizer®, mentre il 24% Moderna®. Nella seconda popolazione c'è una distribuzione analoga della tipologia di vaccino: Pfizer® è stato somministrato all'80%, Moderna® al restante 20%.

Nella Tabella 10 la distribuzione dei tipi di vaccinazione nelle due popolazioni.

Alla seconda dose vaccinale si è osservato un aumento dei casi sia di riacutizzazione di orticaria che di orticaria de novo. In particolare, 7 sono stati i casi di riacutizzazione nella

popolazione con pregressa diagnosi di CU (26.9%) e 10 i casi di esordio di orticaria nella popolazione naive (66.7%).

Tra i pazienti con CU, le riacutizzazioni si sono verificate in 6 casi su 7 dopo vaccinazione Moderna® e il restante caso dopo Pfizer®. Tra i pazienti naive, invece, 2 casi di orticaria si sono verificati dopo Moderna® e 8 casi dopo Pfizer®.

2°dose	Pfizer®	Moderna®	Astra-Zeneca®	J&J®
Pazienti CU	19	6	-	-
Pazienti naive	12	3	-	-

Tabella 10. Numero di pazienti per tipo di vaccinazione eseguita come seconda dose.

Alla dose booster, invece, si è verificato 1 solo caso di riacutizzazione tra i pazienti con CU (3.9%) e 5 tra i pazienti con orticaria de novo (33.3%), di cui solo 1 è stata una riacutizzazione di un'orticaria insorta alla seconda dose. In tutti e 6 i casi il vaccino somministrato era Pfizer®, unica tipologia di vaccino utilizzata per la dose booster nei due campioni in studio.

Nella prima popolazione, in particolare, 1 solo soggetto non completava il ciclo vaccinale con la seconda dose per controindicazione e 5 pazienti (19.2%) non eseguivano la dose booster; mentre nella seconda popolazione 5 soggetti (33.3%) decidevano di non sottoporsi alla terza dose.

Nel primo caso, 1 paziente non si sottoponeva alla dose booster per paura di una riacutizzazione, mentre gli altri avevano avuto una guarigione recente da infezione. Nella popolazione di naive all'orticaria cronica, 4 degli 11 pazienti che avevano sviluppato

orticaria, con la prima o la seconda dose, ritenevano pericoloso sottoporsi alla dose booster; 1 paziente, invece, aveva avuto una recente guarigione da SARS-CoV-2.

Le tempistiche di esordio dell'orticaria rispetto alla vaccinazione sono riportate in Tabella 11 per la popolazione CU e in Tabella 12 per i pazienti naive.

Pazienti CU N=26	Entro 72 h	Entro 1 sett	Entro 1 mese	Dopo 1 mese	N (%)
1° dose	2	-	-	-	2 (7.7%)
2° dose	1	1	3	2	7 (26.9%)
3° dose	-	-	1	-	1 (3.9%)

Tabella 11. Tempi di riacutizzazione di orticaria nei 3 tempi vaccinali nei pazienti con storia di CU.

Pazienti naive N=15	Entro 72 h	Entro 1 sett	Entro 1 mese	Dopo 1 mese	N (%)
1° dose	1	-	-	-	1 (6.7%)
2° dose	2	2	5	1	10 (66.7%)
3° dose	1	3	1	-	5 (33.3%)

Tabella 12. Tempi di riacutizzazione di orticaria nei 3 tempi vaccinali nei pazienti naive.

Tra i pazienti con storia di CU già nota, 14 soggetti su 26 (53.9%) erano in terapia da almeno un mese prima della vaccinazione con omalizumab 300mg/mese.

Nessuno tra questi ha avuto episodi di riacutizzazione o perdita di efficacia del farmaco durante il ciclo vaccinale.

I casi di riacutizzazione (in totale 10 per 8 soggetti su 26) si sono verificati in pazienti che assumevano unicamente antistaminici, quotidianamente o al bisogno.

In 2 pazienti, entrambi caratterizzati da doppia riacutizzazione, l'orticaria ha necessitato di terapia con omalizumab, in quanto non più controllata né da antistaminici né da breve ciclo di steroide per os. Gli steroidi, in associazione agli antistaminici, sono stati utilizzati in 6 casi su 10 (60%), sempre per periodi inferiori a 10 gg e con prednisone 25mg die in decalage.

Tra i pazienti con nuova insorgenza di orticaria, la forma più frequentemente osservata è stata la dermografica (8 casi, 53.3%) seguita dalla forma spontanea (7 casi, 40%), di cui 2 con associato angioedema.

Al controllo longitudinale le orticarie dermografiche, trattate con antistaminico da 1 a 2 somministrazioni al dì, andavano incontro a risoluzione in un tempo compreso tra i 3 e i 6 mesi dall'esordio. 4 pazienti con orticaria spontanea sono, invece, stati avviati a terapia con omalizumab, 1 è in buon controllo con il solo antistaminico, mentre 2 sono guariti entro 3 mesi dall'esordio.

DISCUSSIONE

Gli eventi avversi cutanei sono complicanze attese dopo qualsiasi vaccinazione, COVID-19 o non COVID-19.

Infatti, dal momento che la stessa infezione da SARS-CoV-2 è in grado di determinare l'induzione di eruzioni cutanee specifiche o non, risposte fisiopatologiche simili possono svilupparsi anche dopo una sfida immunogenica come quella della vaccinazione.¹⁰⁰

Se questi effetti avversi erano rari tra i partecipanti agli studi clinici, da quando la vaccinazione di massa contro SARS-CoV-2 è una realtà, questi eventi sono diventati più diffusi. Le reazioni cutanee ai vaccini COVID-19, in particolare, sono simili alle comuni eruzioni cutanee da farmaci e alle manifestazioni cutanee da COVID-19.¹⁰¹

Nel dettaglio, le manifestazioni dermatologiche si possono distinguere in due grandi gruppi: reazioni di nuova insorgenza e riacutizzazioni di dermatosi preesistenti.¹⁰²

Le reazioni di nuova insorgenza possono essere ulteriormente distinte in locali (immediate o ritardate) e non locali. Le più comuni sono state le reazioni locali al sito di iniezione, che hanno colpito il 30-70% dei soggetti vaccinati. In particolare, queste reazioni sono dovute alla stimolazione non specifica dell'infiammazione e sono più frequenti nei soggetti giovani-adulti, nelle donne, individui caucasici, in seguito soprattutto alla prima dose e in pazienti con allergie o storia di reazioni allergiche o all'iniezione locale; la maggior parte sono lievi o moderate, non hanno conseguenze gravi, non tendono alla ricorrenza e di solito sono autolimitanti senza la necessità di alcun intervento terapeutico. Alcuni pazienti, al massimo, sono stati trattati conservativamente con antistaminico, glucocorticoidi topici, orali o endovena, antibiotico o antivirale sistemici. Al contrario, gli eventi avversi cutanei gravi sono molto rari.^{100,103} Nel sospetto,

comunque, di una patologia più grave, come la sindrome di Steven-Johnson, si procede similmente alla pratica clinica standard, ovvero con il regime terapeutico specifico.¹⁰¹

L'insorgenza e la durata delle manifestazioni dermatologiche variano da 1 a 21 giorni dopo la vaccinazione, per lo più entro 7; manifestazioni cutanee ritardate possono, invece, verificarsi dopo diversi giorni.¹⁰⁰

Per quanto riguarda la tipologia di vaccino, i vaccini a mRNA, rispetto a quelli a vettore virale, sono i principali responsabili delle reazioni avverse cutanee locali, mentre hanno sviluppato un numero significativamente inferiore di eventi avversi cutanei non locali.¹⁰¹

Nello specifico, le reazioni più comuni al sito di iniezione e le reazioni cutanee locali ritardate di grandi dimensioni, derivanti da tutti i tipi di vaccino, sono arrossamento/eritema, seguito da prurito, orticaria acuta localizzata su collo, arti superiori e tronco, eruzioni morbilliformi, pitiriasi rosea, edema e bruciore. Una grande reazione di ipersensibilità locale ritardata, nota come "braccio COVID" è, in particolare, caratterizzata da un'area eritematosa e edematosa che circonda il sito di iniezione e si sviluppa da 4 o più giorni dopo la vaccinazione, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose di Spikevax.^{100,101}

Per quanto riguarda, invece, gli eventi avversi non locali, si sono verificate diverse eruzioni cutanee, tra cui varie forme di esantema, orticaria diffusa, lesioni vascolari, dermatite eczematosa, malattie bollose autoimmuni e gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) [Tabella 13].¹⁰²

Nel dettaglio, dal punto di vista della fisiopatogenesi delle reazioni di nuova insorgenza, le reazioni cutanee di tipo immediato, come prurito e orticaria acuta, si verificano a causa del rilascio di mediatori dai granuli dei mastociti; la maggior parte di queste reazioni sono

IgE-mediate (ipersensibilità di tipo I) e iniziano entro pochi minuti fino a un'ora dalla vaccinazione. Le reazioni cutanee ritardate sono, invece, reazioni di ipersensibilità mediate dalle cellule T (ipersensibilità di tipo IV). Tuttavia, il meccanismo di queste reazioni di ipersensibilità non è stato ancora chiarito e gli allergeni non sono ancora stati confermati. Come già accennato, sembra che il polietilenglicole (PEG) e il polisorbato-80 strutturalmente correlato nei vaccini a mRNA siano una delle cause più sospette.¹⁰⁰

Tabella 13. Reazioni cutanee avverse di nuova insorgenza dopo i vaccini COVID-19¹⁰²

Modello	Sottotipo	Vaccini associati segnalati
Reazioni al sito di iniezione	Reazione locale immediata	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden
	Reazione locale ritardata	
Filler reactions	-	Comirnaty, Spikevax
Esantemi	Eritematoso confluyente	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden
	Maculopapulare	
	Papulovesicolare	
	Pitiriasi rosea-like	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria
	SDRIFE	Comirnaty
	Anulare	Jcovden
Lesioni vascolari	Vasculite leucocitoclastica	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden
	Vasculite orticaria	Comirnaty
	Porpora/petecchie	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden

	Livedo racemosa	Comirnaty
	Geloni (dita dei piedi COVID)	Comirnaty, Spikevax
	Eritromelalgia	Comirnaty, Spikevax
Orticaria acuta	Pomfi e/o angioedema	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria
Dermatite eczematosa	-	Comirnaty, Spikevax
Reazioni bollose autoimmuni	Malattie bollose subepidermali	Comirnaty, Spikevax
	Pemfigo	Comirnaty
SCARs	AGEP	Vaxzevria
	DRESS	Jcovden
	SJS/TEN	Comirnaty, Vaxzevria
	EM major	Spikevax
	FDE estesa	Spikevax
Altre dermatosi	Sindrome di Sweet	Spikevax
	Eruzione simile alla rosacea	Comirnaty, Jcovden
	Psoriasi (a placca, guttata, palmoplantare, pustolosa generalizzata)	Comirnaty, Spikevax, Jcovden
	Eruzione simile alla pitiriasi rubra pilaris	Comirnaty

SDRIFE: Esantema intertriginoso e flessionale simmetrico correlato ai farmaci; SCARs: gravi reazioni avverse cutanee; SJS: sindrome di Stevens-Johnson; TEN: necrolisi epidermica tossica; AGEP: pustolosi esantematica acuta generalizzata; DRESS: reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; FDE: eruzione fissa del farmaco; EM: eritema multiforme.

Inoltre, pochi casi hanno anche riferito di aver sperimentato riacutizzazioni delle loro malattie cutanee di base o di aver sviluppato malattie di nuova insorgenza. Ad esempio, sono state riportate esacerbazioni di dermatosi immuno-mediate croniche preesistenti, principalmente LES, psoriasi e dermatite atopica, ma anche riattivazioni dell'infezione da Herpes.^{101,102}

Nel dettaglio dell'orticaria, l'orticaria acuta è quindi un possibile effetto collaterale dei vaccini contro SARS-CoV-2, nello specifico Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, ma anche CoronaVac¹⁰⁴, sia in forma localizzata al sito di iniezione, sia in forma diffusa, e in genere si tratta di episodi lievi-moderati e con una durata limitata, anche in questo caso più frequenti nelle donne, mezza età e con storia di allergia.

Dal punto di vista patogenetico, lo sviluppo di orticaria allergica acuta post-vaccinazione probabilmente rappresenta, come le altre reazioni immediate, una reazione di ipersensibilità di tipo I contro gli eccipienti vaccinali Polisorbato-80 (contenuto in Vaxzevria e Jcovden), polietilenglicole-2000 (contenuto in Comirnaty e Spikevax) o trometamolo (contenuto in Spikevax). Queste molecole, in particolare, sono eccipienti comunemente presenti in prodotti di uso quotidiano e, di conseguenza, la preesistente sensibilizzazione può causare una reazione allergica ai vaccini che li contengono.¹⁰⁵

Dal momento che CoronaVac, invece, non contiene nessuno di questi eccipienti, si ipotizza che l'orticaria, che si verifica in alcuni pazienti dopo l'iniezione di CoronaVac, potrebbe non essere dovuta a una reazione allergica agli eccipienti vaccinali, ma piuttosto che potrebbe, in soggetti sensibilizzati, derivare da una risposta immunitaria anticorpale cross-reattiva alla proteina Spike, sviluppata, probabilmente, con una precedente infezione da coronavirus.¹⁰⁴

Altre volte invece, l'orticaria acuta post-vaccinazione si sviluppa in maniera ritardata e si può ipotizzare che derivi da una risposta delle cellule T della memoria, prodotte magari anch'esse in una precedente infezione da SARS-CoV-2 contro la proteina Spike, oppure prodotte nei confronti dei componenti del vaccino.¹⁰⁶

Per quanto riguarda la riacutizzazione di una CSU preesistente o la nuova insorgenza di orticaria cronica (all'inizio indicata come acuta, ma dopo 6 settimane di persistenza come cronica) ci sono già state segnalazioni in risposta ad altri vaccini, ormai ben consolidati, tra cui vaccinazioni con virus vivi, a subunità e tossoidi.¹⁰⁷

Al contrario, in merito alla vaccinazione per SARS-CoV-2, oggetto di questo lavoro di tesi, i dati in letteratura sono ancora piuttosto scarsi.

Ad esempio, Thomas et al. presentano il caso clinico di un giovane adulto che ha sviluppato CSU dopo la vaccinazione: si tratta di un maschio di 20 anni che ha sviluppato un rash di orticaria maculopapulare spontanea diffusa una settimana dopo aver ricevuto la seconda dose del vaccino Pfizer-BioNTech BNT162b2 tempestivamente il giorno 21 e che ha continuato a soffrire di eruzioni cutanee croniche ricorrenti, diffuse e casuali ogni giorno senza alcun miglioramento con la terapia antistaminica, ma mai angioedema.¹⁰⁸

Allo stesso modo, Strahan et al. presentano 3 casi di CSU di nuova insorgenza, uno con il vaccino di Pfizer e due con il vaccino di Moderna. Nel primo caso, la reazione si è sviluppata già alla prima dose, ma si è esacerbata con la seconda ed ha necessitato subito di omalizumab. Un altro caso ha manifestato prurito senza eruzione dopo la dose iniziale di Spikevax, intensificatosi alla seconda; dieci mesi dopo, al richiamo, ha sviluppato veri e propri pomfi, con quindi maggiore gravità ad ogni successiva vaccinazione. Il terzo caso ha sviluppato la CSU esclusivamente dopo la dose di richiamo con Spikevax.¹⁰⁹

Un altro paziente ha, invece, sviluppato orticaria diffusa con gonfiore alle mani, che si è dimostrata poi essere ricorrente, 2 settimane dopo la seconda dose con ChAdOx1-S nCoV-19 (AstraZeneca), ed ha richiesto vari cicli di corticosteroidi per il controllo.¹¹⁰

Al contrario, un caso di CSU di nuova insorgenza dopo la vaccinazione con Vaxzevria è stato riscontrato in seguito alla prima dose, con riacutizzazione alla seconda dose effettuata con Comirnaty, nonostante la premedicazione con bilastina.¹¹¹

De Montjoye et al. segnalano, inoltre, 8 pazienti con la comparsa di CSU dopo la vaccinazione per SARS-CoV-2, di cui 5 con anche angioedema. In particolare, pomfi e/o angioedema sono comparsi per la prima volta dopo la somministrazione della prima dose di vaccino per 6 pazienti e dopo la seconda per gli altri 2. Tre pazienti hanno ricevuto il vaccino BNT162b2 (Pfizer), 1 ha ricevuto il vaccino mRNA-1273 (Moderna) e 4 hanno ricevuto il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Dopo un follow-up lungo da 8 a 11 mesi, solo 4 pazienti erano andati in remissione, con la necessità di ulteriori terapie oltre agli antistaminici.¹¹²

Pescosolido et al. presentano, invece, una serie di 32 pazienti che hanno sviluppato orticaria cronica entro pochi giorni (in media 10) dopo l'immunizzazione ripetuta con vaccini a mRNA. Sono prevalentemente donne, con storia di atopica o di un'altra malattia dermatologica. Il 94% ha sviluppato l'orticaria dopo la terza dose, di cui il 91% con mRNA-1273. Il 13% ha avuto anche angioedema, diciotto (56%) pazienti non avevano trigger evidenti per l'orticaria, mentre quelli con trigger avevano dermografismo (34%), orticaria colinergica (6%) o a pressione (3%). Solo sei pazienti hanno necessitato, oltre agli antistaminici, anche glucocorticosteroidi sistemici aggiuntivi per la gestione della sintomatologia, ma solo due pazienti, a distanza di 3 mesi, erano in remissione.¹¹³

Allo stesso modo, altri due pazienti, altrimenti sani, hanno presentato orticaria cronica con dermografismo persistente 12 e 14 giorni dopo la terza dose con mRNA-1273, entrambi senza manifestare reazioni avverse alle prime due dosi.^{114,115}

Per quanto riguarda, invece, l'esacerbazione della malattia, Grieco et al. prendendo in considerazione 160 pazienti con già CSU o CIndU in terapia con omalizumab o antistaminici che hanno ricevuto due dosi di un vaccino a mRNA, Comirnaty o Spikevax, hanno ottenuto che 147 pazienti non hanno mostrato recidiva di orticaria (91,88%), mentre un peggioramento dei sintomi cutanei è stato riscontrato da 13 pazienti (8,12%), in cui l'esacerbazione ha avuto una durata da 24 ore a 5 giorni e si è verificata principalmente dopo la prima dose (9 pazienti su 13, cioè il 69,23%).

Tuttavia, le esacerbazioni di CSU o CIndU sono state lievi-moderate, senza mai angioedema e si sono potute gestire con antistaminici.

In particolare, l'esacerbazione si è verificata in nove pazienti (69,23%) dopo BNT162b2 e in quattro pazienti (30,77%) dopo mRNA-1273.

Inoltre, 10 dei pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della loro orticaria assumevano solo antistaminici due volte al giorno, mentre nei 3 pazienti che assumevano omalizumab sono stati registrati problemi soprattutto durante il periodo di interruzione di 2 mesi programmato del trattamento; di conseguenza, si è dedotto che l'omalizumab può potenzialmente prevenire reazioni avverse cutanee o, in generale, eventi avversi a seguito dell'immunizzazione. Viene, perciò, suggerito ai pazienti di continuare ad assumere omalizumab durante il periodo di vaccinazione e, al contrario, di non sottoporsi a vaccinazione durante il periodo di sospensione.¹¹⁶

Anche Alflen et al. hanno riportato 2 casi in cui il vaccino Spikevax (Moderna) ha

innescato, a entrambe le dosi, una ricaduta di una CSU precedentemente ben controllata con la terapia.

Un altro studio, su una popolazione di 91 pazienti con CU in Qatar, ha ottenuto come risultati preliminari che il 70,3% di questi pazienti non ha manifestato alcun peggioramento della CU dopo la vaccinazione, mentre il 62,6% dei pazienti ha riportato qualche tipo di effetti collaterali al vaccino (il 16,4% ha avuto esacerbazione della CU e il 46,1% altri tipi di reazioni, come febbre e dolore muscolare), ma nessuno anafilassi.¹¹⁷

Infine, Magen et al. hanno studiato entrambi gli eventi, ovvero casi clinici di pazienti con CSU di nuova insorgenza e CSU recidivante entro 3 mesi dalla vaccinazione con BNT162b2.

Lo studio ha rilevato che risultati positivi dell'ASST, malattie allergiche concomitanti e basopenia erano positivamente associati alla probabilità di recidiva della CSU entro 3 mesi dalla vaccinazione. In particolare, nei pazienti con CSU, hanno dimostrato che una maggiore predisposizione all'attivazione dei mastociti è associata a una maggiore espressione superficiale del recettore X2 accoppiato alla proteina G correlata a Mas, che può essere attivato da vari agenti farmacologici, tra cui anche il vaccino.

Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra le caratteristiche cliniche e di laboratorio sopra menzionate e la probabilità di una CSU di nuova insorgenza.¹¹⁸

La causa dello sviluppo di una CSU di nuova insorgenza dopo la vaccinazione non è chiara. Si ipotizza, come già discusso, che la vaccinazione possa indurre un'ipersensibilità di tipo I o IV e quindi l'orticaria spontanea acuta, che si sviluppa entro pochi giorni dalla vaccinazione.

È possibile, inoltre, che la risposta immunologica al vaccino possa stimolare anche l'orticaria spontanea cronica, tramite probabilmente lo sviluppo e il rilascio di autoanticorpi; ma, dal momento che quasi nessuno dei pazienti con CSU nelle casistiche riportate in letteratura ha sviluppato una reazione di ipersensibilità mediata da IgE dopo l'inoculazione del vaccino, non si può affermare che una reazione di ipersensibilità di tipo I sia rilevante per la fisiopatologia della recidiva di CSU o CSU di nuova insorgenza dopo la vaccinazione. In aggiunta, una diagnosi di orticaria spontanea cronica sembra non aumentare il rischio di una reazione mediata da IgE alla vaccinazione SARS-CoV-2.

È, inoltre, noto, come già approfondito, che l'immunizzazione dell'mRNA SARS-CoV-2 induce cellule T CD4+ effettrici che secernono varie citochine (IFN- γ , TNF, IL-2) e cellule T CD8+ con produzione di IFN- γ e IL-2, promuovendo reazioni di ipersensibilità di tipo IV. Tuttavia, non sono state osservate manifestazioni di reazioni di ipersensibilità ritardata in pazienti con CSU dopo la vaccinazione con BNT162b2.^{113,118-120}

Secondo Pescosolido et al., il fatto che i loro pazienti con CSU di nuova insorgenza avessero tollerato bene le precedenti dosi di vaccino può suggerire che i pazienti possano diventare sensibilizzati ai composti vaccinali dopo un'immunizzazione ripetuta o che gli antigeni e gli anticorpi innescati dal vaccino causino orticaria nel contesto di complessi immunitari a causa dell'iperimmunizzazione.

Infatti, è probabile che venga innescata un'ipersensibilità di tipo III, poiché dosi ripetute di vaccino potrebbero portare all'attivazione del complemento in seguito al complesso immunitario, con un'attivazione continua dei basofili guidata da C3a e C5a.

Tuttavia, dal momento che più della metà dei loro pazienti ha mostrato anche una marcata attivazione basofila con polisorbato-80, ritengono che siano necessari ulteriori studi per valutare il potenziale di sensibilizzazione al polisorbato-80 e/o al PEG dopo

immunizzazione ripetuta con questi eccipienti. Infatti, non è da escludere che una volta sensibilizzati con le prime dosi di vaccino, tali pazienti potrebbero presentare un'ipersensibilità di tipo I che si manifesta come orticaria cronica.¹¹³

Dai dati attualmente presenti in letteratura sembrerebbe, quindi, che anche la vaccinazione contro SARS-CoV-2, soprattutto quella a mRNA, possa rappresentare un trigger per lo scatenarsi di una disregolazione del sistema immunitario, che può riaccendere una CSU in remissione oppure può determinare lo sviluppo di immunocomplessi o autoanticorpi, con la successiva comparsa di CSU di nuova insorgenza in soggetti predisposti, anche senza storia di orticaria.

In particolar modo, potrebbe essere la proteina Spike, che ha delle somiglianze con le proteine umane, a causare autoimmunità da autoanticorpi, o l'mRNA che è una molecola esogena immunostimolante che induce un'importante risposta infiammatoria innata.

La maggior parte di questi pazienti sono, inoltre, donne di mezza età con un alto tasso di malattie allergiche concomitanti, coerente con studi in cui atopia, sesso femminile e terza decade di vita sono fattori di rischio per l'orticaria indotta da farmaci.^{112,118}

Per quanto riguarda le tipologie di vaccino, invece, gli eventi di orticaria e/o angioedema dopo Pfizer-BioNTech sembrano essere associati a un esordio più precoce, a una maggiore gravità e a una risoluzione più rapida rispetto agli eventi orticaria/angioedema secondari a Moderna.¹¹⁹

Dal punto di vista della gestione di questi eventi, gravi riacutizzazioni di orticaria o angioedema possono richiedere, come già approfondito, un trattamento con steroidi a breve termine, che potrebbe però, in questo particolare contesto, interferire con le risposte immunitarie correlate al vaccino.

Infatti, mentre per CSU/angioedema ancora i dati non sono disponibili, per le condizioni reumatologiche è stato osservato che >10 mg al giorno di prednisolone (trattamento a medio-lungo termine) ha un impatto misurabile sulla risposta immunitaria umorale ai vaccini.

Al contrario, gli antistaminici sono una terapia consolidata, sicura e relativamente poco costosa, sia come profilassi sia per la gestione delle riacutizzazioni acute nei pazienti con CSU/angioedema. Bermingham et al. raccomandano, infatti, ai pazienti con CSU regolari antistaminici da 2 giorni prima a 2 giorni dopo aver ricevuto il vaccino, mentre i pazienti che assumono antistaminici a lungo termine possono aumentare la dose abituale durante questo periodo, sempre sotto controllo clinico.

Il tutto al fine di evitare di prescrivere corticosteroidi per orticaria e/o angioedema, a meno che non vi siano chiare evidenze oggettive di anafilassi o di una riacutizzazione grave che non risponde agli antistaminici ad alte dosi.¹²⁰

In conclusione, nonostante le casistiche presentate, poiché l'incidenza di questa patologia nella popolazione generale allo stesso tempo non è nota, non è possibile definire con certezza se la prevalenza è stata più alta durante questo periodo di vaccinazione.^{112,118}

In conseguenza a quanto già discusso, i risultati ottenuti da questo studio oggetto di tesi risultano in linea con quelli riportati da altri studi presenti in letteratura fino ad oggi.

Infatti, i casi di CSU che hanno sviluppato una riacutizzazione della loro sintomatologia in seguito alla vaccinazione per SARS-CoV-2 (8 su 26 – 30,8%) hanno riguardato esclusivamente pazienti che assumevano solo antistaminici, quotidiani o addirittura solo al bisogno.

Questi pazienti, inoltre, hanno comunque ottenuto un controllo della malattia entro 1 mese, attraverso l'uso per lo più di antistaminici, ma anche di corticosteroidi nel 60% dei

pazienti, con solo 2 casi che hanno necessitato di omalizumab, in linea, anche questo dato, con quanto presente in letteratura.

Al contrario, anche in questo studio, i pazienti con CSU già in trattamento con omalizumab non hanno avuto alcuna recrudescenza della loro sintomatologia in conseguenza alla vaccinazione in esame. Questo risultato, analogo a quello ottenuto in altri studi, permette di concordare sul possibile ruolo protettivo della terapia con omalizumab durante l'esposizione del sistema immunitario ad uno stimolo come quello della vaccinazione.

Per quanto riguarda, invece, i casi di orticaria cronica di nuova insorgenza post-vaccinazione COVID-19, sono state riscontrate per lo più forme di orticaria dermografica, seguite da orticarie spontanee nei restanti casi.

Il fatto che la tipologia di orticaria cronica da vaccinazione più frequente sia risultata essere il dermografismo sintomatico, similmente a quanto accade nella popolazione generale, permette di escludere che la vaccinazione contro SARS-CoV-2 sia associata allo sviluppo di una tipologia di orticaria cronica specifica.

Nel contesto, invece, della gestione dei casi di orticaria cronica di nuova insorgenza, essi hanno avuto mediamente una risoluzione in circa 6 mesi e anche in questi casi con l'utilizzo di terapia per lo più antistaminica, soprattutto per le forme dermografiche, con, tuttavia, un 26% che ha necessitato del farmaco biologico (tutti soggetti appartenenti al gruppo delle orticarie spontanee).

Dal punto di vista dei tempi vaccinali, in particolare, da questo studio è emerso che la seconda dose ha comportato il numero più alto sia di riacutizzazioni di una pregressa orticaria cronica, sia per quanto riguarda le nuove diagnosi.

Nello specifico della prima popolazione, ben 7 su 10 riacutizzazioni (70%) si sono sviluppate in seguito alla seconda dose. Allo stesso modo, più della metà dei soggetti del secondo campione, 10 su 15 (66,7%), ha sviluppato l'orticaria dopo questa dose, con quasi tutta la restante parte del campione che l'ha manifestata in seguito alla dose booster. Una sola delle forme conseguenti al richiamo nei pazienti naive, in particolare, è la riacutizzazione di un'orticaria sviluppatasi in seguito alla seconda dose; non si conosce invece l'eventuale esito alla terza dose per metà dei 10 pazienti che hanno sviluppato orticaria alla seconda, dal momento che si sono astenuti dalla vaccinazione.

Di questo gruppo, infatti, ben 4 sugli 11 pazienti che hanno avuto orticaria di nuova diagnosi tra la prima e la seconda dose, non si sono sottoposti alla vaccinazione booster per timore di una riacutizzazione, al contrario di 1 solo paziente su 26 con pregressa CU. Questa osservazione potrebbe essere legata al fatto che i pazienti naive per orticaria cronica si siano trovati a fronteggiare una nuova patologia in conseguenza alla vaccinazione e che quindi fossero maggiormente spaventati dal richiamo vaccinale, rispetto ai pazienti con CU preesistente, in cui il vaccino ha rappresentato un trigger per la riacutizzazione della loro orticaria, comunque di facile gestione entro un breve periodo.

Considerando, invece, la tipologia di vaccino, questo studio non permette di analizzare il contributo dei diversi vaccini COVID-19 nella riacutizzazione o nella nuova diagnosi di orticaria cronica, per diversi motivi. Tra questi, primo fra tutti è la scarsa eterogeneità dei vaccini somministrati ai due campioni in esame.

Infatti, alla prima e alla terza dose, nessun vaccino Moderna e quasi nessuno di altre tipologie vaccinali sono stati somministrati, con il risultato che tutti gli episodi di orticaria sono stati conseguenti alla somministrazione di Pfizer; al contrario, con la seconda dose, tempo vaccinale che ha visto la maggior parte degli eventi, il vaccino Moderna è risultato

essere il principale responsabile. Infatti, tutti i 6 pazienti con CU a cui è stato somministrato il vaccino Moderna hanno sviluppato riacutizzazione, rappresentando addirittura l'85,7% degli eventi successivi a questa dose; allo stesso modo, dei 3 pazienti naive per orticaria cronica che hanno ricevuto il vaccino Moderna come seconda dose, 2 soggetti hanno sviluppato l'orticaria proprio in conseguenza a questa.

CONCLUSIONE

Dai risultati ottenuti in questo lavoro di tesi, in linea con quelli ottenuti negli studi attualmente presenti nella letteratura scientifica, si può affermare che la comparsa di una nuova orticaria cronica a seguito della vaccinazione COVID-19 può rappresentare una possibilità, senza, però, che ci sia una relazione particolare con una forma piuttosto che un'altra.

Si può concludere, di conseguenza, che sarebbe utile individuare i pazienti che sono in qualche modo “a rischio” per l’insorgenza di una CU post-vaccinazione, per poter attuare strategie che consentano di intraprendere una terapia precoce qualora si ritenesse necessaria. In tal senso, è sicuramente necessario approfondire il tema in questione, indagando in maniera più mirata le eventuali comorbidità, patologie associate e altri aspetti caratteristici dei pazienti che hanno sviluppato orticaria cronica in seguito alla vaccinazione COVID-19, al fine di individuare eventuali fattori predisponenti.

D’altro canto, la bassa recrudescenza nei pazienti con CU caratterizzati da malattia di lunga data, in particolare superiore a 6 mesi, permette di affermare che la vaccinazione contro SARS-CoV-2 può essere considerata un’esperienza in sicurezza se l’orticaria cronica è ben gestita con terapia farmacologica fissa.

In ogni caso, analogamente ad altri studi, si consiglia di effettuare una premedicazione con antistaminici nel periodo a cavallo della vaccinazione, al fine di evitare e/o controllare una eventuale riacutizzazione della sintomatologia.

Tale azione potrebbe anche ridurre la resistenza alla vaccinazione, quando questa è dovuta alla paura di una nuova recrudescenza, sia nei pazienti con CU pregressa, sia nei soggetti con nuova diagnosi a seguito di una precedente dose.

Per quanto riguarda i pazienti già in trattamento con omalizumab, l'assenza di recrudescenza post-vaccinazione permette di concludere che, come già accennato, questo anticorpo monoclonale può avere un ruolo protettivo in questi contesti.

Inoltre, diversamente da altri farmaci biologici utilizzati nell'ambito di patologie cutanee croniche, l'omalizumab non necessita di sospensione, dal momento che non influenza l'efficacia della vaccinazione, permettendo quindi un trattamento continuativo, anche durante l'esposizione al vaccino.

Con questi presupposti, infatti, viene consigliato ai pazienti con orticaria cronica di non interrompere il trattamento biologico durante tutto il periodo della vaccinazione. Più complicato, invece, è il discorso riguardante il periodo di sospensione di 2 mesi imposto dal trattamento con omalizumab, non valutato in questo studio.

In conclusione, questo lavoro di tesi permette di affermare che la vaccinazione contro SARS-CoV-2 non è controindicata nei pazienti con CSU/CIU e che, anzi, è consigliabile e può essere eseguita in piena sicurezza attraverso una premedicazione con antistaminici o in trattamento con omalizumab. Si consiglia, allo stesso modo, di non interrompere la vaccinazione dopo l'insorgenza dell'orticaria, ma di completare il protocollo vaccinale come raccomandato, utilizzando le strategie sopra descritte.

Ulteriori studi sono, tuttavia, necessari al fine di chiarire l'associazione esistente tra la vaccinazione COVID-19 e l'orticaria cronica, sia essa preesistente o di nuova insorgenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier, T. *et al.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **77**, 734–766 (2022).
2. Gonçalo, M. *et al.* The global burden of chronic urticaria for the patient and society*. *British Journal of Dermatology* **184**, 226–236 (2021).
3. Dabija, D., Tadi, P. & Danosos, G. N. *Chronic Urticaria*. (2022).
4. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
5. Sabroe, R. A. *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021*. *British Journal of Dermatology* **186**, 398–413 (2022).
6. Fricke, J. *et al.* Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **75**, 423–432 (2020).
7. Peck, G. *et al.* Global epidemiology of urticaria: Increasing burden among children, females and low-income regions. *Acta Derm Venereol* **101**, (2021).
8. Gotua, M. *et al.* ASSOCIATION BETWEEN URTICARIA AND INFECTIONS (REVIEW). *Georgian Med News* 97–101 (2019).
9. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
10. Chang, T. W. *et al.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 135 337-342.e2 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.036> (2015).
11. Folci, M., Ramponi, G. & Brunetta, E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis. in 111–137 (2020). doi:10.1007/5584_2020_612.
12. Grieco, T. *et al.* IFN- γ /IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: evaluation of their pathogenetic role and changes during omalizumab therapy. *Int J Dermatol* **59**, 590–594 (2020).
13. Kolkhir, P. *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **139**, 1772-1781.e1 (2017).
14. Tedeschi, A. *et al.* Chronic urticaria and coagulation: Pathophysiological and clinical aspects. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 69 683–691 Preprint at <https://doi.org/10.1111/all.12389> (2014).
15. Antia, C., Baquerizo, K., Korman, A., Bernstein, J. A. & Alikhan, A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 79 599–614 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.020> (2018).

16. DERMATOLOGY ATLAS. <https://www.atlasdermatologico.com.br/browse.jsf>.
17. DERMIS.NET. www.dermis.net.
18. Doong, J. C., Chichester, K., Oliver, E. T., Schwartz, L. B. & Saini, S. S. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* **5**, 1314–1318 (2017).
19. Raap, U., Kapp, A., Wedi, B. & Ständer, S. Pruritus bei Urtikaria. *Der Hautarzt* **61**, 737–742 (2010).
20. Siiskonen, H. & Harvima, I. Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. *Front Cell Neurosci* **13**, (2019).
21. Wedi, B., Raap, U., Wiczorek, D. & Kapp, A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* **5**, (2009).
22. Rothbaum, R. & McGee, J. S. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. *Journal of Asthma and Allergy* vol. 9 209–213 Preprint at <https://doi.org/10.2147/JAA.S91505> (2016).
23. Tokura, Y. New Etiology of Cholinergic Urticaria. in 94–100 (2016). doi:10.1159/000446787.
24. Bernstein, J. A. *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **133**, 1270-1277.e66 (2014).
25. Kolkhir, P., Altrichter, S., Hawro, T. & Maurer, M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* **73**, 940–948 (2018).
26. Maurer, M. *et al.* The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* **72**, 2005–2016 (2017).
27. Kolkhir, P. *et al.* Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev* **16**, 1196–1208 (2017).
28. Kolkhir, P. *et al.* Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* **13**, 545 (2021).
29. Zhang, L. *et al.* IgE and IgG Anti-Thyroid Autoantibodies in Chinese Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and a Literature Review. *Allergy Asthma Immunol Res* **14**, 131 (2022).
30. Kolkhir, P., Metz, M., Altrichter, S. & Maurer, M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* **72**, 1440–1460 (2017).
31. Memet, B. *et al.* In Chronic Spontaneous Urticaria, Comorbid Depression Linked to Higher Disease Activity, and Substance P Levels. *Front Psychiatry* **12**, (2021).
32. Konstantinou, G. N. & Konstantinou, G. N. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* **9**, 42 (2019).

33. Tat, T. S. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Medical Science Monitor* **25**, 115–120 (2019).
34. Choi, G.-S. *et al.* Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria. *Korean J Intern Med* **35**, 1507–1516 (2020).
35. Tzur Bitan, D., Berzin, D. & Cohen, A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. *Arch Dermatol Res* **313**, 33–39 (2021).
36. Huang, Y. *et al.* A Meta-Analysis of Observational Studies on the Association of Chronic Urticaria With Symptoms of Depression and Anxiety. *Front Med (Lausanne)* **7**, (2020).
37. Shalom, G. *et al.* Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **32**, 276–281 (2018).
38. Mann, C., Dreher, M., Weeß, H. & Staubach, P. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Dermato Venereologica* **100**, adv00073-6 (2020).
39. Nagayama, K. *et al.* Association between the severity of chronic spontaneous urticaria and sleep-disordered breathing. *Allergology International* **71**, 103–108 (2022).
40. He, G.-Y., Tsai, T.-F., Lin, C.-L., Shih, H.-M. & Hsu, T.-Y. Association between sleep disorders and subsequent chronic spontaneous urticaria development. *Medicine* **97**, e11992 (2018).
41. Larenas-Linnemann, D., Saini, S. S., Azamar-Jácome, A. A. & Maurer, M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy* **73**, 1562–1566 (2018).
42. Santiago-Vázquez, M., Barrera-Llaurador, J., Carrasquillo, O. Y. & Sánchez, S. Chronic spontaneous urticaria associated with colon adenocarcinoma: A paraneoplastic manifestation? A case report and review of literature. *JAAD Case Rep* **5**, 101–103 (2019).
43. Napolitano, M. & Patruno, C. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy* **73**, 1750–1751 (2018).
44. Larenas-Linnemann, D., Saini, S. S., Azamar-Jácome, A. A., Jensen-Jarolim, E. & Maurer, M. Very rarely chronic urticaria can be caused by cancer and if so, resolves with its cure. *Allergy* **73**, 1925–1926 (2018).
45. Türk, M. *et al.* Experience-based advice on stepping up and stepping down the therapeutic management of chronic spontaneous urticaria: Where is the guidance? *Allergy* **77**, 1626–1630 (2022).
46. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **73**, 1393–1414 (2018).
47. Fok, J. S., Kolkhir, P., Church, M. K. & Maurer, M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* **76**, 2965–2981 (2021).

48. Kumar, C. & Zito, P. M. *Omalizumab*. (2022).
49. Türk, M. *et al.* Effectiveness of as-needed antihistamines in chronic spontaneous urticaria patients under omalizumab treatment. *Dermatol Ther* **34**, (2021).
50. Orzan, O. A. *et al.* Current and Future Approaches in Management of Chronic Spontaneous Urticaria Using Anti-IgE Antibodies. *Medicina (B Aires)* **58**, 816 (2022).
51. Kuo, B.-S. *et al.* IgE-neutralizing UB-221 mAb, distinct from omalizumab and ligelizumab, exhibits CD23-mediated IgE downregulation and relieves urticaria symptoms. *Journal of Clinical Investigation* **132**, (2022).
52. Wedi, B. Emerging treatments for chronic urticaria. *Expert Opin Investig Drugs* **31**, 281–290 (2022).
53. Maurer, M., Khan, D. A., Elieh Ali Komi, D. & Kaplan, A. P. Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which. *J Allergy Clin Immunol Pract* **9**, 1067–1078 (2021).
54. Kolkhir, P., Altrichter, S., Munoz, M., Hawro, T. & Maurer, M. New treatments for chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **124**, 2–12 (2020).
55. Muñoz-Bellido, F., Moreno, E. & Dávila, I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology* **32**, 97–115 (2022).
56. Alvarado, D. *et al.* Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy* **77**, 2393–2403 (2022).
57. Mistry, P. *et al.* SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol* **12**, 809244 (2021).
58. Pendlebury, G. A. *et al.* The Impact of COVID-19 Pandemic on Dermatological Conditions: A Novel, Comprehensive Review. *Dermatopathology (Basel)* **9**, 212–243 (2022).
59. Wrapp, D. *et al.* *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. <https://www.science.org> (2019).
60. *Circolare del Ministero della Salute 'Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2' aggiornamento del 10 febbraio 2022.*
61. Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I. & Kayser, V. A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel)* **10**, 62 (2021).
62. Liu, M. & Li, Y. Advances in COVID-19 Vaccines and New Coronavirus Variants. *Front Med (Lausanne)* **9**, (2022).
63. Kamińska, D. *et al.* Immunity after COVID-19 Recovery and Vaccination: Similarities and Differences. *Vaccines (Basel)* **10**, (2022).
64. Salleh, M. Z., Norazmi, M. N. & Deris, Z. Z. Immunogenicity mechanism of mRNA vaccines and their limitations in promoting adaptive protection against SARS-CoV-2. *PeerJ* **10**, e13083 (2022).

65. Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.-J., Ghosn, J. & Peiffer-Smadja, N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection* **28**, 202–221 (2022).
66. Rahman, Md. M., Masum, Md. H. U., Wajed, S. & Talukder, A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virusdisease* **33**, 1–22 (2022).
67. *Circolare del Ministero della Salute 'Estensione della platea vaccinale destinataria della seconda dose di richiamo (second booster) nell'ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID19' 11 Luglio 2022.*
68. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?gclid=Cj0KCQiAoY-PBhCNARIsABcz771VYmFy9gPcxdbOY_bbUHGDt9XpocmxYi6DXWdvUctWde3QmJq8-LcaAvh2EALw_wcB&topicsurvey=v8kj13](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?gclid=Cj0KCQiAoY-PBhCNARIsABcz771VYmFy9gPcxdbOY_bbUHGDt9XpocmxYi6DXWdvUctWde3QmJq8-LcaAvh2EALw_wcB&topicsurvey=v8kj13).
69. Atyabi, S. M. H. *et al.* Relationship between blood clots and COVID-19 vaccines: A literature review. *Open Life Sci* **17**, 401–415 (2022).
70. Park, J. W., Lagniton, P. N. P., Liu, Y. & Xu, R.-H. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci* **17**, 1446–1460 (2021).
71. Fang, E. *et al.* Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00950-y> (2022).
72. Szczepanek, J. *et al.* Anti-SARS-CoV-2 IgG against the S Protein: A Comparison of BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-2019 and Ad26.COV2.S Vaccines. *Vaccines (Basel)* **10**, (2022).
73. Mascellino, M. T., di Timoteo, F., de Angelis, M. & Oliva, A. Overview of the main anti-sars-cov-2 vaccines: Mechanism of action, efficacy and safety. *Infection and Drug Resistance* vol. 14 3459–3476 Preprint at <https://doi.org/10.2147/IDR.S315727> (2021).
74. Vanaparthi, R., Mohan, G., Vasireddy, D. & Atluri, P. Review of covid-19 viral vector-based vaccines and covid-19 variants. *Infezioni in Medicina* **29**, 328–338 (2021).
75. Wambani, J. & Okoth, P. Scope of SARS-CoV-2 variants, mutations, and vaccine technologies. *Egypt J Intern Med* **34**, (2022).
76. Borobia, A. M. *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* **398**, 121–130 (2021).
77. Barros-Martins, J. *et al.* Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* **27**, 1525–1529 (2021).
78. Schmidt, T. *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* **27**, 1530–1535 (2021).
79. Keech, C. *et al.* Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine* **383**, 2320–2332 (2020).

80. Zhou, X. *et al.* Engineering antiviral vaccines. *ACS Nano* vol. 14 12370–12389 Preprint at <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c06109> (2020).
81. Ling, Y., Zhong, J. & Luo, J. Safety and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* **93**, 6486–6495 (2021).
82. Bhandari, B., Rayamajhi, G., Lamichhane, P. & Shenoy, A. K. Adverse Events following Immunization with COVID-19 Vaccines: A Narrative Review. *Biomed Res Int* **2022**, 1–11 (2022).
83. Kouhpayeh, H. & Ansari, H. Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* **109**, 108906 (2022).
84. Ortiz-Prado, E. *et al.* A Comparative Analysis of a Self-Reported Adverse Events Analysis after Receiving One of the Available SARS-CoV-2 Vaccine Schemes in Ecuador. *Vaccines (Basel)* **10**, 1047 (2022).
85. Yong, S.-J. *et al.* Rare Adverse Events Associated with BNT162b2 mRNA Vaccine (Pfizer-BioNTech): A Review of Large-Scale, Controlled Surveillance Studies. *Vaccines (Basel)* **10**, 1067 (2022).
86. Upreti, S. & Samant, M. A Review on Immunological Responses to SARS-CoV-2 and Various COVID-19 Vaccine Regimens. *Pharm Res* (2022) doi:10.1007/s11095-022-03323-w.
87. Allegra, A., Asero, R., Giovannetti, A., Isola, S. & Gangemi, S. Urticaria and coronavirus infection a lesson from SARS-CoV-2 pandemic. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* **53**, 51 (2021).
88. Drenovska, K., Schmidt, E. & Vassileva, S. Covid-19 pandemic and the skin. *Int J Dermatol* **59**, 1312–1319 (2020).
89. Huynh, T., Sanchez-Flores, X., Yau, J. & Huang, J. T. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol* **23**, 277–286 (2022).
90. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **34**, (2020).
91. Galván Casas, C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology* **183**, 71–77 (2020).
92. Bouaziz, J. D. *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **34**, (2020).
93. Bassetti, M. *et al.* Skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019. *Curr Opin Infect Dis* **35**, 88–94 (2022).
94. Gisondi, P. *et al.* Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* **11**, 695–705 (2021).
95. Zengarini, C. *et al.* Estimating the incidence of COVID-19 skin manifestations on the general population in a territorial setting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **36**, (2022).

96. Farhan, M., Bilori, B. & Aronin, S. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection presenting as acute urticaria. *Clin Dermatol* **39**, 312–313 (2021).
97. Li, M.-Y., Li, L., Zhang, Y. & Wang, X.-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* **9**, 45 (2020).
98. Abuelgasim, E., Dona, A. C. M., Sondh, R. S. & Harky, A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic review. *Dermatol Ther* **34**, (2021).
99. Klyucharova, A., Martynova, E., Rizvanov, A. & Khaiboullina, S. Exacerbation of Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms in COVID-19 Patients, Case Report. *Bionanoscience* (2022) doi:10.1007/s12668-022-01007-8.
100. Qaderi, K. *et al.* Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther* **35**, (2022).
101. Shafie’ei, M. *et al.* Cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccinations: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* (2022) doi:10.1111/jocd.15261.
102. Bellinato, F., Maurelli, M., Gisondi, P. & Girolomoni, G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med* **10**, 5344 (2021).
103. Robinson, L. B. *et al.* Incidence of Cutaneous Reactions After Messenger RNA COVID-19 Vaccines. *JAMA Dermatol* **157**, 1000 (2021).
104. Triwatcharikorn, J. *et al.* Acute urticaria alone after CoronaVac COVID-19 vaccination should not be a contraindication for revaccination. *Clin Exp Dermatol* **47**, 735–738 (2022).
105. Burlando, M., Herzum, A., Cozzani, E. & Parodi, A. Acute urticarial rash after COVID-19 vaccination containing Polysorbate 80. *Clin Exp Vaccine Res* **10**, 298 (2021).
106. Pitlick, M. M., Joshi, A. Y., Gonzalez-Estrada, A. & Chiarella, S. E. Delayed systemic urticarial reactions following mRNA COVID-19 vaccination. *Allergy Asthma Proc* **43**, 40–43 (2022).
107. Magen, E. CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA FOLLOWING VACCINATION. *Int J Adv Res (Indore)* **6**, 1434–1439 (2018).
108. Thomas, J., Thomas, G., Chatim, A., Shukla, P. & Mardiney, M. Chronic Spontaneous Urticaria After COVID-19 Vaccine. *Cureus* (2021) doi:10.7759/cureus.18102.
109. Strahan, A., Ali, R. & Freeman, E. E. Chronic spontaneous urticaria after COVID-19 primary vaccine series and boosters. *JAAD Case Rep* **25**, 63–66 (2022).
110. Suan, D. & Lee, A. Y. S. Chronic spontaneous urticaria following ChAdOx1-S COVID-19 vaccination. *Allergo J Int* **31**, 121–122 (2022).
111. Brooks, S. G., de Jong, A. M., Abbaslou, M. & Sussman, G. Chronic Spontaneous Urticaria Triggered by the AstraZeneca/Oxford COVID-19 Vaccine with Achieved Remission: A Case Report. *Allergy & Rhinology* **13**, 215265672110684 (2022).
112. de Montjoye, L., Herman, A. & Baeck, M. Chronic spontaneous urticaria following COVID-19 vaccination. *JAAD Case Rep* **25**, 35–38 (2022).

113. Pescosolido, E. *et al.* Clinical and immunological data from chronic urticaria onset after mRNA SARS-CoV-2 vaccines. *Clinical & Experimental Allergy* (2022) doi:10.1111/cea.14214.
114. Wolfson, A. R., Freeman, E. E. & Blumenthal, K. G. Urticaria 12 Days After COVID-19 mRNA Booster Vaccination. *JAMA* **327**, 1702 (2022).
115. Amjad, M. A., Hamid, Z., Ochieng, P. & Li, S. COVID-19 Vaccine Booster-Induced Dermatographism. *Cureus* (2022) doi:10.7759/cureus.26566.
116. Grieco, T. *et al.* Effects of Vaccination against COVID-19 in Chronic Spontaneous and Inducible Urticaria (CSU/CIU) Patients: A Monocentric Study. *J Clin Med* **11**, 1822 (2022).
117. Purayil, S., Thalappil, S., Al-Nesf, M. & Kocaturk, E. Chronic urticaria and COVID-19 vaccination: Qatar data (preliminary report of COVAC-CU-international). *Qatar Med J* **2022**, (2022).
118. Magen, E. *et al.* Chronic spontaneous urticaria after BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) vaccination against SARS-CoV-2. *Allergy Asthma Proc* **43**, 30–36 (2022).
119. Anvari, S. *et al.* Urticaria and/or angioedema secondary to mRNA COVID-19 vaccines: Updates from a United States case registry. *Allergy* (2022) doi:10.1111/all.15447.
120. Bermingham, W. H., Ardern-Jones, M. R., Huissoon, A. P. & Krishna, M. T. Forewarned is forearmed: chronic spontaneous urticaria as a potential risk to effective SARS-CoV-2 vaccine uptake and global public health. *British Journal of Dermatology* **185**, 838–839 (2021).