

Questionario ECM FAD
disponibile dal 6 maggio
al 20 dicembre 2022 su:
www.siaip.it

Orticaria cronica in età pediatrica

Chronic urticaria in pediatric age

Carla Mastroianni¹, Fabio Cardinale¹, Francesco Paravati², Carlo Caffarelli³

¹ UOC Pediatria e Pronto Soccorso a indirizzo Allergo-Pneumologico e Immuno-Reumatologico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Università di Bari; ² UO Pediatria, Ospedale "San Giovanni di Dio", Crotone;

³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

RIASSUNTO

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza pressoché quotidiana di pomfi, angioedema o entrambi per almeno 6 settimane. Si distingue in due forme, spontanea o inducibile, in base all'identificazione o meno di un antigene trigger. Si tratta di una condizione invalidante, in quanto compromette la qualità della vita e influisce sulle attività quotidiane. L'etiopatogenesi è complessa e nella maggior parte dei casi non è possibile definire alcun fattore etiologico. Talvolta sono identificabili fattori inducibili, come il dermatografismo, il freddo o il caldo, che scatenano o peggiorano l'orticaria. È stato studiato un ruolo di patologie tiroidee e di celiachia nella patogenesi dell'OC. La diagnosi dell'OC si basa sulla valutazione anamnestica dei pomfi, dato che non esiste alcun test diagnostico che possa identificare questa patologia. Successivi accertamenti vanno eseguiti per ricercare patologie infiammatorie, per identificare eventuali trigger fisici o per escludere malattie autoimmuni o genetiche, in base alle valutazioni cliniche del singolo caso. Il trattamento dell'OC prevede innanzitutto l'eliminazione o l'allontanamento dal fattore trigger, se presente, e la terapia sintomatica con antistaminici di seconda generazione. In caso di inefficacia, vanno valutati l'incremento del dosaggio terapeutico o l'inserimento dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab approvato dall'età di 12 anni. Sono state quindi delineate ulteriori terapie e precisazioni sui successivi step terapeutici. Nella presente FAD è stata eseguita una ricerca della letteratura più recente e sono stati sviluppati algoritmi per la diagnosi e il trattamento dell'OC in età pediatrica.

PAROLE CHIAVE: angioedema, anti-H1 di 2^a generazione, età pediatrica, intra-dermoreazione con siero autologo, orticaria cronica, orticaria spontanea, orticaria inducibile

CORRISPONDENZA

Carlo Caffarelli

carlo.caffarelli@unipr.it

Conflitto di interessi: Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Mastroianni C, Cardinale F, Paravati F, et al. Orticaria cronica in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):I-XVI. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-3>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

SUMMARY

Chronic urticaria (CU) is characterized by the presence of wheals, angioedema or both, for a period of at least 6 weeks, almost daily. CU can be distinguished into two forms, spontaneous or inducible, based on the identification of a triggering stimuli. It is a disabling condition, as it compromises

the quality of life and affects daily activities. Etiopathogenesis is complex since in most cases it is not possible to define any etiological factor. Sometimes inducible factors can be identified, such as dermatographism, cold or heat, which trigger or worsen urticaria. A role of thyroid and celiac disease in the pathogenesis of CU has been studied. The diagnosis of CU is based on the anamnestic evaluation of the wheals, since there is no diagnostic test that can detect this condition. Subsequent investigations based on the clinical evaluations of the individual case must be performed to search for inflammatory diseases, to identify any physical trigger or to exclude autoimmune or genetic diseases. The treatment of CU primarily involves the elimination of the trigger factor, if present, and symptomatic therapy with second generation antihistamine. If ineffective, an increase in the therapeutic dosage or the introduction of anti-IgE monoclonal antibody omalizumab (approved from 12 years of age) should be evaluated. Further therapies and clarifications on subsequent therapeutic steps have been therefore outlined. In the present FAD, a search of the latest literature has been performed, and algorithms have been developed for the diagnosis and treatment of CU in pediatric age.

KEY WORDS: angioedema, autologous intradermal skin tests, chronic urticaria, inducible urticaria, pediatric, spontaneous urticaria, second generation anti-H1

Introduzione

L'orticaria cronica (OC) rappresenta solitamente una patologia benigna e autolimitante, che comunque in alcuni casi può associarsi a patologie clinicamente rilevanti ¹⁻⁴. Nel complesso si tratta di una patologia poco conosciuta nei meccanismi etiopatogenetici, causa frequente di consulto allergologico e di prescrizione di indagini o diete inappropriate ⁴⁻⁸. L'OC in età pediatrica è definita dalla presenza quotidiana (o con brevi intervalli liberi legati alla terapia) di lesioni cutanee migranti, eritemato-edematose, solitamente pruriginose, definite pomfi, associate o meno ad angioedema (AE), per un periodo di tempo di almeno 6 settimane. Questa definizione risponde alla necessità di distinguere l'OC dalla forma acuta, solitamente sostenuta da infezioni virali o da una reazione IgE-mediata verso allergeni ^{7,8}. In età pediatrica non sono stati identificati marker predittivi di cronicizzazione dell'orticaria ⁹. L'AE è un edema pallido dermo-ipodermico prevalentemente al viso, alle estremità e allo scroto che può comportare dolore o senso di tensione e si risolve in 48-72 ore. L'AE può presentarsi in forma isolata oppure associata all'orticaria. Nel primo caso si manifesta solitamente in modo ricorrente più che cronico. L'AE isolato ricorrente vede spesso coinvolti mediatori (bradichinina) e meccanismi patogenetici diversi rispetto alle forme associate alla OC, avendo in questi casi anche un andamento clinico differente rispetto all'AE associato all'OC. Sulla base di questi presupposti appare giustificato separare l'AE isolato dall'OC propriamente detta.

In generale, si riconoscono due diverse forme di OC, in rapporto o meno all'esistenza di un trigger identificabile in grado di evocare i sintomi: una forma "spontanea",

che non presenta agenti causali esogeni o endogeni identificabili, e una forma "inducibile", in cui possono essere individuati grazie all'anamnesi e/o specifici test strumentali uno o più trigger, più spesso rappresentati da fattori fisici (Tab. I) ^{6-8,10}. In molti pazienti con OC inducibile le manifestazioni sono intermittenti più che croniche in senso stretto, dipendendo la frequenza dei sintomi da quella di esposizione allo stimolo, con l'unica eccezione dell'OC dermatografica, che può essere talvolta confusa con la forma spontanea. OC spontanea e inducibile (soprattutto dermatografismo e OC da pressione) possono coesistere nello stesso individuo e fino al 45% dei pazienti con OC spontanea può sviluppare sintomi anche dopo esposizione a un trigger specifico ¹¹.

Prevalenza e storia naturale

Secondo recenti revisioni sistematiche l'OC ha una frequenza nel bambino uguale o perfino superiore a quella dell'adulto, con una prevalenza in aumento ^{12,13}. Tale prevalenza è stimata essere intorno all'1% della popolazione generale ¹². Contrariamente all'adulto, in età pediatrica non sembrano esistere differenze significative tra maschi e femmine ^{12,13}. Lavori sia prospettici che retrospettivi su popolazioni pediatriche rappresentative hanno descritto una probabilità di remissione dell'OC spontanea a un anno dall'esordio tra il 10 e il 32% e a 5 anni dal 38 al 72% ¹⁴⁻²⁰. Fattori correlati con una maggior probabilità di remissione, sarebbero la positività del test di attivazione dei basofili (BAT), la mancanza di basofili in circolo a 1 anno dal follow-up ²⁰ e una età inferiore ai 19 anni ²¹. D'altra parte, il sesso femminile, una età superiore ai 10 anni e una maggiore gravità di malattia

Tabella I. Classificazione dell'orticaria cronica.

Forma clinica	Sottotipo	Possibili trigger/ comorbidità
Orticaria cronica spontanea (OCsp)	OCsp con AE	• Autoimmunità • Infezioni/infestazioni • Altro
	OCsp senza AE	
Orticaria cronica inducibile (OCin)	OCin con AE	Fisici • da calore • da freddo ("a frigore") • dermatografismo • ritardata da pressione • solare • vibratoria Non fisici • acquagenica • colinergica • da farmaci o allergeni
	OCin senza AE	

all'esordio sembrano correlati con una più bassa probabilità di remissione a 3-5 anni¹⁶⁻¹⁹.

Etiopatogenesi

Le ricerche sull'eziologia dell'OC in età pediatrica hanno dato esiti molto eterogenei e nella maggioranza dei casi non si può identificare con certezza l'agente causale^{16,19,22,23}. La larga maggioranza degli studi sull'argomento è comunque rappresentata da lavori in aperto, di tipo osservazionale e non-comparativo, senza un confronto con una popolazione di controllo^{14,16,19,22-25}. Inoltre, l'associazione con un determinato fattore eziologico è spesso stata stabilita senza valutare gli effetti dell'allontanamento del fattore stesso (ad es. infezioni, allergene) sui sintomi, in rapporto anche al decorso naturale della malattia. I fattori inducibili sono in genere la causa più frequente e spesso l'unica eziologia identificabile nei bambini con OC^{14,20,22,23,25}. Peraltro, anche nell'OC inducibile solitamente non è possibile identificare una causa in grado di spiegare l'improvvisa insorgenza della suscettibilità a un determinato agente trigger. In alcuni pazienti l'OC inducibile rappresenta l'unica manifestazione clinica, mentre in altri può essere un fenomeno transitoriamente sovrapposto a una OC spontanea^{10,11,26}. Nei diversi studi la frequenza svolta dai fattori inducibili nella eziologia della OC è variabile, in rapporto anche al numero e tipo di test adoperati^{14,16,22,23,25} e la prevalenza relativa dell'OC inducibile rappresenta il 22-

40% dei casi^{20,23}. Le più comuni forme di OC inducibile sono il dermatografismo, l'OC colinergica e l'OC da freddo^{20,22,23,26}. Talvolta le diverse forme possono coesistere nello stesso soggetto. È probabile che in alcuni casi di OC inducibile (OC solare, OC da freddo) sia implicata una risposta IgE-mediata nei confronti di auto-allergeni cutanei, liberati per effetto di specifici trigger scatenanti²⁷⁻²⁹. Di recente, sono stati segnalati 5 casi di pazienti adulti con dermatografismo sintomatico dipendente dal pasto, che presentavano test con dermatografo positivo dopo 60 minuti dall'assunzione di un pasto ricco di carboidrati e privo di spezie³⁰.

Le infezioni virali, batteriche e parassitarie sono storicamente riportate come possibili cause di OC^{4,7,8,31}. Determinare il ruolo causale delle infezioni in pazienti con OC, comunque, richiede sia l'osservazione di un'aumentata frequenza di una determinata infezione nei pazienti affetti, sia la remissione dei sintomi dopo la terapia^{17,24,31,32}. Dato che sono comunemente riportati in letteratura casi di bambini con OC affetti da infezioni croniche o parassitosi rimasti sintomatici anche dopo la terapia eradicante^{20,23}, l'associazione tra infezione e OC può essere accidentale. Alcuni autori hanno anche ipotizzato che trigger virali o batterici possano attivare transitoriamente una risposta autoimmune attraverso processi di *molecular mimicry* o altri meccanismi immuno-mediati^{20,31}. Studi nell'adulto hanno riportato ad esempio un possibile ruolo della risposta IgE verso le enterotossine dello *Stafilococco Aureo*, pur non esistendo dati definitivi, soprattutto in età pediatrica³³. Analogamente, una disbiosi intestinale è stata riportata in adulti con OC; tuttavia non esistono segnalazioni nel bambino³⁴. Tra le infezioni batteriche quella da *Helicobacter pylori* è la più studiata. Una revisione sistematica (RS) svolta con metodo GRADE ha concluso che a oggi le evidenze sugli effetti della terapia eradicante per l'*Helicobacter* nell'OC sono deboli e conflittuali³⁵. In uno studio su 222 bambini con OC, il 32,8% dei pazienti studiati risultava positivo al C13-UBT, ma solo in un caso veniva registrata una remissione dei sintomi cutanei dopo la terapia eradicante²³. Anche per altre infezioni batteriche la prevalenza nella OC non sembra differire da quella della popolazione generale, e negli studi eseguiti raramente è riportato l'andamento dei sintomi dopo la clearance dell'agente infettivo o, se riportato, non è di solito dimostrata la risoluzione del quadro clinico²²⁻²⁴. I rapporti tra OC e parassitosi sono altrettanto discussi. Numerosi parassiti (soprattutto *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*, *Dientomobea fragilis*, *Ascaris lumbricoides* e *Strongyloides stercoralis*) sono stati associati all'OC nell'adulto e nel

bambino^{19,22,23,32,36}. L'incidenza delle infestazioni parassitarie oscilla tra lo 0 e il 37,8% nelle diverse casistiche pediatriche, come riportato in alcune RS sull'argomento³². Il maggior numero di pazienti affetti da malattie parassitarie (21 bambini) è stato descritto in uno studio osservazionale che riportava una completa remissione dei sintomi dopo il trattamento in meno della metà dei casi²⁴. Nello stesso studio veniva osservata una maggior incidenza di sintomi gastrointestinali (soprattutto dolori addominali) nei bambini con OC associata a parassitosi. Nell'unico lavoro con gruppo di controllo, veniva osservata dopo il trattamento antielmintico una probabilità di risoluzione dell'OC analoga a quella dei bambini non affetti da parassitosi¹⁷. Pertanto, è ragionevole ipotizzare un rapporto di causa/effetto solo nei casi in cui i sintomi cutanei, specie se di lunga durata, vanno incontro a risoluzione entro breve tempo dall'avvio della terapia. Studi non controllati nell'adulto hanno riportato un'elevata incidenza di sensibilizzazione verso l'Anisakis in pazienti con OC³⁷, ma non esistono dati in età pediatrica. Anche per quanto riguarda le infezioni virali non esistono evidenze di un ruolo patogenetico del virus nell'OC in età pediatrica³⁸.

Allo stesso modo non esistono evidenze circa un ruolo dell'ipersensibilità IgE-mediata nella eziopatogenesi dell'OC. La prevalenza di atopia nei bambini, intesa come positività dei prick test o storia personale di patologie allergiche, è tra il 13 e il 35,9%¹⁵⁻²⁰, non differendo quindi da quanto atteso nella popolazione pediatrica generale. Tuttavia, molti genitori ritengono che l'allergia alimentare possa essere la causa dell'OC⁴. Nelle diverse casistiche di bambini con OC^{15-17,19,20,22,24}, la prevalenza dell'allergia alimentare oscilla tra lo 0 e l'8,6%. In pochissimi casi, comunque, l'allergia alimentare è stata valutata con un test di provocazione orale (TPO) in doppio cieco ed è riportata una remissione dell'OC dopo la dieta di eliminazione¹⁹. Lavori nell'adulto riportano una possibile correlazione con le IgE verso LTP o alpha-GAL, di incerta interpretazione eziopatogenetica^{39,40}. Non esistono analoghe segnalazioni nel bambino. Dati contrastanti riportano un possibile ruolo dell'ipersensibilità da contatto nell'OC spontanea dell'adulto⁴¹, seppur non sia stato dimostrato che la rimozione degli apteni possa migliorare l'OC.

Nei vari studi è riportata molto raramente una eziologia da farmaci¹⁸. Per queste segnalazioni, valgono gli stessi limiti metodologici riportati per l'allergia alimentare. Una considerazione a parte meritano i FANS, che possono esacerbare l'OC attraverso meccanismi di ipersensibilità non immuno-mediati^{8,41}. In un lavoro su

una popolazione pediatrica con OC spontanea, il TPO in singolo cieco con acido acetilsalicilico risultava positivo nel 24% dei pazienti, avendo come principale manifestazione clinica l'AE delle labbra⁴². Inoltre, l'OC sembra essere il principale fattore di rischio per ipersensibilità a FANS in età pediatrica⁴³. Pertanto, è preferibile non utilizzare i FANS nel bambino con OC, almeno nei periodi di esacerbazione dei sintomi.

L'intolleranza agli additivi veniva associata all'OC in studi pediatrici molto datati e di bassa qualità metodologica in una percentuale variabile tra il 2,6 e il 21%²². Uno studio su 100 pazienti con OC di età compresa tra 14 e 67 anni, sottoposti dapprima a dieta di eliminazione e poi a TPO in singolo cieco, confermato poi in doppio cieco, con 11 diversi additivi, non ha riportato una ipersensibilità ad additivi in alcun paziente⁴⁴. In molti lavori sull'argomento mancava un gruppo di controllo e non veniva riportato l'esito di una reintroduzione controllata in doppio cieco degli alimenti esclusi^{45,46}. Da questi dati si può concludere che non è stato dimostrato il ruolo degli pseudoallergeni, inclusi gli additivi e i conservanti, nell'OC in età pediatrica e che, in assenza di un'anamnesi suggestiva, non esistono indicazioni a interventi di tipo dietetico.

Il rapporto tra OC spontanea e autoimmunità è testimoniato anche in età pediatrica innanzitutto da una frequente associazione con la tiroidite autoimmune e la celiachia^{1,2,20}. Studi longitudinali nell'adulto dimostrano l'alta probabilità per i pazienti con OC di sviluppare patologie autoimmuni d'organo o sistemiche⁴⁷. Nell'OC spontanea una patogenesi autoimmune è stata riportata in circa la metà dei casi^{16,19,22,23,25}. Correntemente si distinguono due diversi meccanismi patogenetici per l'OC spontanea su base autoimmune: il tipo I e il tipo IIb. Il tipo I (anche denominata "auto-allergia") vede implicata la produzione di IgE rivolte contro auto-antigeni (AuAg), i quali attraverso il *cross-linking* con le IgE sulla membrana del mastocita e del basofilo, determinerebbero la liberazione dei mediatori della flogosi¹³. È stata infatti osservata in adulti con OC la presenza di autoanticorpi di classe IgE rivolti contro microsomi, tireoperossidasi, tireoglobulina e fattore tissutale^{13,48,49}. Più recentemente, è stata dimostrata la presenza di IgE specifiche verso più di 200 AuAg in pazienti adulti con OC; tra queste, è stato dimostrato nella totalità dei pazienti solo un autoanticorpo IgE funzionalmente attivo rivolto verso la IL-24⁵⁰. Nel tipo IIb, noto da più tempo, sono stati osservati autoanticorpi sierici di classe IgG o IgM (o anche IgA) rivolti contro il recettore ad alta affinità per le IgE (FcεR1α) ovvero anti-IgE (autoimmunità di tipo II) in

grado di attivare mastociti e basofili ^{13,51,52}. La presenza di questi ultimi è stata dimostrata con metodo immunoenzimatico Western Blot o ELISA in adulti con OC, ma assai meno nei bambini. I test funzionali utilizzati per evidenziare questi anticorpi comprendono test *in vitro*, quali il test di rilascio di istamina da parte dei basofili (BHRA, *basophil histamine release assay*) e il test di attivazione dei basofili (BAT, *basophil activation test*), e test *in vivo*, rappresentati dal test intradermico con siero autologo (ASST, *Autologous Serum Skin Test*) e dal suo equivalente con plasma (APST, *Autologous Plasma Skin Test*) ⁵³. L'APST in popolazioni di adulti con OC ha dimostrato una maggior frequenza di positività rispetto all'ASST ⁵⁴. Dati nell'adulto indicherebbero che la forma di tipo IIb è maggiormente correlata con la capacità del siero di attivare i basofili, con la presenza di anticorpi rivolti contro l'FcεR1α e con la positività dell'ASST ¹³. Questa forma sembrerebbe inoltre correlata con alcuni fenomeni spesso osservati nei pazienti con OC spontanea, quali la basopenia, la eosinopenia e i ridotti livelli di IgE totali, nonché con una maggior durata e severità di malattia e una minor probabilità di risposta all'omalizumab ¹³. Per quanto riguarda i test *in vitro*, sono stati documentati autoanticorpi funzionali rilascianti istamina di classe IgG anti-FcεR1α nel 47% dei bambini con OC rispetto allo 0% nei controlli con eczema atopico ¹⁵. Altri lavori hanno riportato in bambini con OC spontanea valori di BAT significativamente più elevati rispetto ai controlli sani, registrando valori superiori al cut-off nel 58% dei pazienti ⁵⁵ e una maggior rapidità di risoluzione dei sintomi nei pazienti con BAT positivo rispetto a quelli con test negativo ²⁰. Pertanto, è verosimile che anche in età pediatrica l'OC riconosca una patogenesi autoimmune da ipersensibilità di tipo I o IIb in un'elevata percentuale di casi.

Sebbene i pazienti con OC presentino un rischio aumentato da 10 a 30 volte di tiroidite autoimmune (in particolare tiroidite di Hashimoto), l'associazione con l'ipertiroidismo è solitamente assente ¹. Non esistono evidenze inoltre che il trattamento con ormoni tiroidei modifichi il quadro clinico dell'orticaria. Uno studio su adulti ha riscontrato livelli più elevati di IgE specifiche anti-tireoperossidasi nei pazienti con OC spontanea, confermando un possibile ruolo di AuAg tiroidei in un subset di pazienti con OC spontanea ⁴⁹. Studi recenti dimostrano per converso che nell'adulto la presenza di autoanticorpi anti-tireoperossidasi costituisce un possibile biomarker di OC autoimmune e che il rapporto IgG anti-tireoperossidasi/IgE totali rappresenta il miglior marker di OC autoimmune di tipo IIb ¹.

Sulla correlazione tra OC e celiachia sono disponibili vari case report e studi caso-controllo in casistiche pediatriche e di adulti ^{2,47}. Il rischio stimato di malattia celiaca nei pazienti con OC spontanea è aumentato di circa 8-10 volte rispetto alla popolazione generale ². In alcuni di questi lavori è riportata anche una remissione dei sintomi cutanei dopo dieta senza glutine ². Per converso, studi su casistiche molto ampie di bambini e adulti con celiachia hanno evidenziato una frequenza lievemente aumentata tanto di OC quanto di orticaria acuta nei pazienti celiaci rispetto ai controlli sani ^{47,57}.

Pazienti adulti con OC sono a rischio di sviluppare anche malattie autoimmuni sistemiche ^{23,47,58}. Questo sembra avvenire in modo molto più limitato in età pediatrica. Nei bambini con LES, l'OC è rara (0-1% dei casi) rispetto a quanto riportato in età adulta ^{47,58}. La presenza di anticorpi anti-nucleo e anti-DNA in pazienti con OC non è solitamente accompagnata a connettivopatie ^{22,23}.

Lavori nell'adulto dimostrano che i meccanismi della coagulazione, attraverso un'aumentata espressione di *tissue factor* da parte degli eosinofili attivati e la liberazione di trombina, possono avere un ruolo nella patogenesi dell'OC ⁵⁴. Infatti, durante le esacerbazioni dell'orticaria vi è un aumento dei livelli ematici dei frammenti di degradazione della protrombina ^{1,2,53}. Al tempo stesso, in adulti con OC attiva è possibile osservare un'induzione dei processi di fibrinolisi ⁵⁴. Il ruolo dell'attivazione dei processi di coagulazione/fibrinolisi nella OC in età pediatrica è sostenuto da pochi studi su popolazioni miste di adulti e bambini ^{54, 56}.

Differenti studi negli adulti suggeriscono che fattori psicologici potrebbero contribuire allo sviluppo o alla riaccutizzazione dell'OC, ipotizzando che questi possano giocare un ruolo nella sua patogenesi e nell'interazione tra sistema neuro-endocrino e sistema immunitario ⁵⁹. In uno studio eseguito su 27 bambini con OC, è stato evidenziato rispetto al gruppo di controllo, una maggior frequenza di disturbi neuropsichiatrici (70% vs 30%), quali disturbi d'ansia e depressione, ma anche ansia da separazione, specifiche fobie, disturbi psicosomatici ⁶⁰. Nessuna correlazione è stata evidenziata con la severità o la durata dell'OC. Nello stesso studio due terzi dei bambini valutati avevano presentato un evento stressante nei 6 mesi precedenti all'insorgenza di orticaria.

Diagnosi

La diagnosi di OC è basata sull'anamnesi, sui pomfi cutanei che appaiono tipicamente pruriginosi migranti, ed evanescenti con la digitopressione, e sulla loro durata.

Tabella II. Test diagnostici per orticaria cronica inducibile ^{7,66}.

Tipo di orticaria	Sede	Test	Tempo di lettura dei risultati
Dermografismo	Superficie volare dell'avambraccio o superficie del dorso	Strofinare con un oggetto smussato e liscio (penna, dermografometro, 36 g/mm ²)	10 minuti
Orticaria da freddo	Superficie volare dell'avambraccio	Cubetto di ghiaccio in plastica o pellicola sottile applicato per 5 minuti; TempTest®	10 minuti
Orticaria da calore	Superficie volare dell'avambraccio	Fonte di calore a 45°C (ad es. TempTest®, getto d'acqua calda) per 5 minuti	10 minuti
Orticaria ritardata da pressione	Schiena o coscia Superficie volare dell'avambraccio	Peso sul braccio o spalle (zaino da 7 kg) per 15 minuti. Ricerca con dermografometro 100 g/mm ² per 70 secondi	6 ore (0,5-12 ore)
Orticaria solare	Zone non fotoesposte: glutei	UVA (6 J/cm ²), UVB (60 mJ/cm ²), luce diretta	10 minuti
Orticaria vibratoria/angioedema	Superficie volare dell'avambraccio	Vortex per 5 minuti a 1.000 giri al minuto	10 minuti
Orticaria colinergica		Esercizio (corsa libera o tapis roulant o cyclette) per 15-30 minuti Immersione del corpo o del braccio in acqua a 42°C per ≥ 15 minuti dopo incremento della temperatura del corpo ≥ 1°C o più alta rispetto alla temperatura basale	Durante il test e 10 minuti dopo la fine
Orticaria acquagenica	Tronco	Comprese con acqua a 35-37°C per 20-30 minuti	Alla fine del test
Orticaria da contatto	Schiena o avambraccio	Prick test cutanei Patch test	15 minuti 15 minuti - 48-72 ore

La durata di un singolo pomfo è solitamente inferiore a 24 ore. L'AE è caratterizzato da edema non eritematoso, associato a una sensazione di bruciore o dolore che dura fino a 72 ore. Non esiste un test strumentale o di laboratorio per diagnosticare l'OC ^{6,8,10,22}. La storia clinica è utile per differenziare la forma spontanea da quella inducibile e per identificare un trigger specifico ^{10,22}. Vanno indagati:

- frequenza e durata delle lesioni cutanee. I pomfi che durano più di 24 ore portano alla diagnosi di OC ritardata da pressione o orticaria vasculitica. Al contrario, i pomfi di durata inferiore a un'ora sono comuni nell'orticaria fisica (a eccezione dell'orticaria da pressione);
- forma, dimensione, distribuzione dei pomfi;
- presenza di AE isolato o associato;
- storia familiare di atopia, orticaria, patologie sistemiche;

- età di insorgenza dei sintomi;
 - fattori scatenanti e aggravanti, in particolare abitudini alimentari, farmaci, esercizio fisico o fattori fisici, presunto intervallo tra l'esposizione e la comparsa del pomfo. Circostanze e luoghi in cui si manifestano i sintomi (notte/giorno, interno/esterno, tempo libero ecc.);
 - segni e sintomi sistemici che suggeriscono malattie d'organo o sistemiche, come la celiachia, l'orticaria vasculitica o condizioni autoinfiammatorie (ad es. sindromi periodiche associate alla criopirina) ^{7,61,62};
 - sintomi soggettivi, come dolore, ustione, prurito;
 - qualità della vita;
 - test precedenti eseguiti;
 - efficacia del trattamento presente o passato.
- Qualsiasi indagine di laboratorio dovrebbe essere eseguito solo quando l'anamnesi e i dati clinici suggeriscono un fattore scatenante o una malattia sistemica associata ^{63,64}.

Orticaria inducibile

Nel sospetto di orticaria inducibile vanno eseguiti i test specifici (Tab. II) per confermare la diagnosi, e, quando possibile, per determinare il cut-off minimo di stimolazione, utile per definire l'attività di malattia e la risposta alla terapia ^{7,10,65}. Va comunque sottolineato che in 1/3 dei casi i test risultano negativi ¹¹. Nello stesso soggetto possono coesistere diversi tipi di orticaria inducibile; in tal caso i vari trigger andrebbero testati in sequenza ^{7,11}. Antistaminici e corticosteroidi devono essere interrotti rispettivamente 3 e 7 giorni prima del test. Gli stimoli devono essere applicati in zone che non sono state interessate da pomfi nelle ultime 24 ore, per evitare una risposta ridotta a causa della refrattarietà locale temporanea.

Allergia

Una reazione IgE-mediata ad alimenti o farmaci può essere considerata una potenziale causa di OC quando la reazione si sviluppa entro 1-2 ore al massimo dall'esposizione all'ipotetico agente trigger e va incontro a risoluzione entro poche ore dal contatto con lo stesso. Per quanto riguarda l'ipersensibilità ai FANS, i sintomi possono verificarsi entro 24 ore. Qualora l'intervallo di tempo tra l'esposizione all'allergene e l'insorgenza dell'orticaria sia diverso, le reazioni IgE-mediate possono essere scartate e non devono essere eseguiti test volti a escludere una allergia ad alimenti o farmaci (prick

test cutanei, IgE specifiche sieriche, TPO) ^{7,43,66,67}. Diete senza coloranti, additivi e altri pseudoallergeni contenuti negli alimenti e nei farmaci dovrebbero essere consigliate solo nei casi, del tutto eccezionali, in cui si possa sospettare una relazione tra la loro assunzione e l'insorgenza dei sintomi. Se la dieta è efficace, è necessario un TPO per stabilire la diagnosi.

Infezioni

I test diagnostici per le malattie infettive devono essere eseguiti solo quando vi è un sospetto basato sulla storia clinica o sui test di laboratorio, in quanto il tasso di risoluzione dell'OC dopo l'eradicazione dell'agente infettivo è tipicamente basso ^{8,10,22,23,36,44}. Vi sono prove deboli che i test di laboratorio per i parassiti vadano eseguiti in pazienti con storia di dolore addominale ^{23,36}, infestazioni precoci, permanenza in regioni a rischio, eosinofilia inspiegabile ³². Nei pazienti con OC, un'infestazione parassitaria non è associata ad AE, elevati livelli di IgE totali, rialzo della PCR, prick test positivi, ASST positivo ²³.

Autoimmunità

L'ASST va considerato un test di screening per la presenza di autoanticorpi sierici, ma non è consigliabile eseguirlo di routine nei bambini con OC. È stata osservata una positività di questo test in una percentuale variabile di casi, stimata intorno al 20-50% dei bambini con OC ^{15-17,19,25}. L'APST negli adulti con OC ha dimostrato

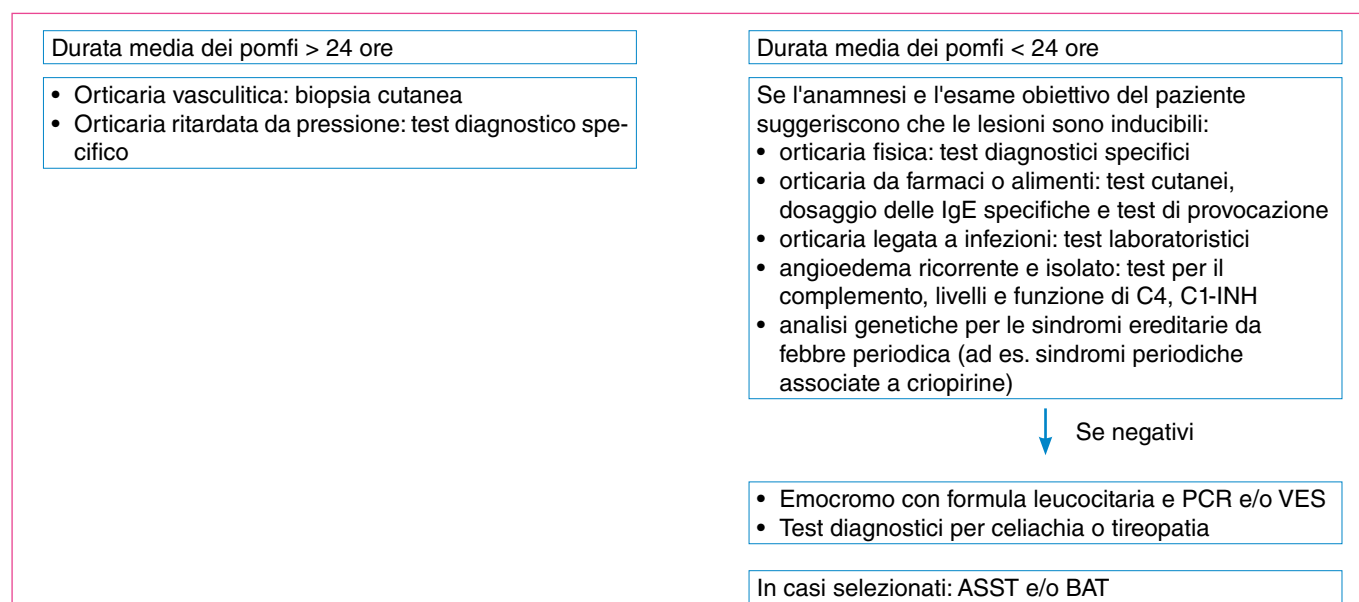


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico dell'orticaria cronica.

una maggior frequenza di positività rispetto all'ASST⁵³, ma esistono pochissimi dati nel bambino. Gli anticorpi IgG circolanti funzionanti contro il recettore ad alta affinità delle IgE (FcεR1α) e contro le stesse IgE possono essere misurati *in vitro* mediante BHRA o BAT, test questi comunque scarsamente standardizzati. È anche possibile utilizzare il Western Blot o l'ELISA, test immunologici non commercializzati, costosi, dotati di bassa specificità e sensibilità e non in grado di differenziare tra autoanticorpi funzionali e non funzionali^{15,51}. Nei bambini c'è una concordanza dell'83% tra ASST e BHRA, ma viene descritta una minore accuratezza diagnostica dell'ASST rispetto a BHRA²⁵, poiché il rilascio di istamina è promosso sia da IgG che da fattori sierici. Pertanto, l'ASST va considerato espressione solo di autoreattività, e non della presenza di autoanticorpi funzionali. Nessuno di questi test consente di formulare una diagnosi certa di OC autoimmune. Pertanto, è stata proposta come gold standard diagnostico di OC autoimmune la presenza di un test biologico positivo (BHRA, BAT con espressione di CD63), in associazione alla positività dell'ASST e di un test immunoenzimatico⁵³. Però la negatività dell'ASST esclude una patogenesi autoimmune anche nei pazienti con BHRA o BAT positivi^{15,25}. Da un punto di vista clinico, nei bambini con OC, ci sono dati contrastanti sull'associazione tra ASST positivo e gravità dell'OC, decorso temporale o risposta al trattamento¹⁷. Negli adulti, non è chiaro se la negativizzazione dell'ASST si verifica quando la OC si risolve^{53,54}. Pertanto, l'ASST non andrebbe eseguito di routine. Nel BAT, alti livelli di espressione di CD63 sono associati a un più alto punteggio di attività dell'orticaria 7 (UAS7), sebbene con bassa sensibilità e specificità⁵⁵.

Iter diagnostico

Nei bambini con OC spontanea, in rapporto all'anamnesi e all'esame obiettivo, va attentamente considerata l'opportunità di eseguire alcuni esami ematici volti a ricercare patologie infiammatorie e non in atto (emocromo, PCR, VES) o escludere malattie autoimmuni. Una task force italiana sulla OC in età pediatrica¹¹ ha proposto l'iter diagnostico riportato in Figura 1. In essa viene distinto il percorso diagnostico in base alla durata del pomfo: se le singole lesioni sono fisse e non migranti e durano quindi più di 24 ore ed è esclusa l'orticaria ritardata da pressione, può essere necessaria una biopsia cutanea per confermare la diagnosi di orticaria vasculitica. Se invece il singolo pomfo dura meno di 24 ore, vanno considerate le seguenti possibilità:

a) in caso di anamnesi o caratteristiche cliniche indica-

tive di cause sottostanti (fattori fisici, farmaci, alimenti, additivi, infezioni, malattie autoimmuni) devono essere eseguiti test diagnostici specifici. Il dermografismo, tuttavia, dovrebbe essere ricercato in tutti i bambini con OC;

- in caso di AE isolato ricorrente, senza alcuna caratteristica clinica o storia di malattie associate, dovrebbe essere escluso l'AE ereditario;
- quando sussiste il sospetto di una malattia genetica, dovrebbe essere analizzato il gene della criopirina;
- nei restanti casi, i bambini potrebbero essere sottoposti a ulteriori test, tra cui emocromo, VES, PCR per assicurare i genitori sulla benignità della condizione clinica; FT4, TSH, anticorpi anti-microsomi, anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, anti-TTG IgA per identificare l'associazione con malattie autoimmuni. In generale, i bambini con OC dovrebbero essere sottoposti a screening per celiachia e malattie tiroidee, anche in assenza di sintomi specifici^{1,2,22,56,58,59}. È stato inoltre consigliato di monitorare i pazienti con OC perché possono sviluppare ipotiroidismo o positività degli anticorpi anti-tiroide⁸ nel tempo. In bambini con storia clinica ed esame obiettivo negativi, non è consigliabile quindi indagare sulla presenza di malattie autoimmuni o tumori, poiché questa associazione è riportata del tutto eccezional-

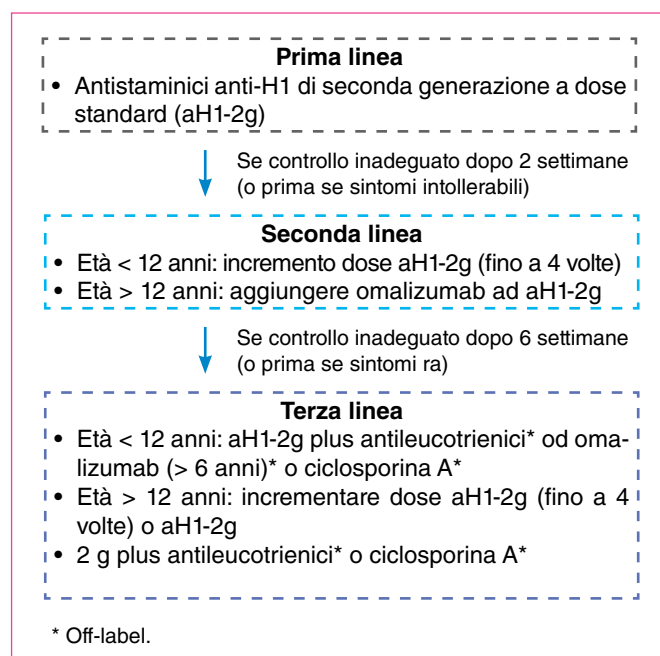


FIGURA 2. Step terapeutici dell'orticaria cronica in età pediatrica.

Tabella II. Test diagnostici per orticaria cronica inducibile ^{7,66}.

Tipo di orticaria	Sede	Test	Tempo di lettura dei risultati
Dermografismo	Superficie volare dell'avambraccio o superficie del dorso	Strofinare con un oggetto smussato e liscio (penna, dermografometro, 36 g/mm ²)	10 minuti
Orticaria da freddo	Superficie volare dell'avambraccio	Cubetto di ghiaccio in plastica o pellicola sottile applicato per 5 minuti; TempTest®	10 minuti
Orticaria da calore	Superficie volare dell'avambraccio	Fonte di calore a 45°C (ad es. TempTest®, getto d'acqua calda) per 5 minuti	10 minuti
Orticaria ritardata da pressione	Schiena o coscia Superficie volare dell'avambraccio	Peso sul braccio o spalle (zaino da 7 kg) per 15 minuti. Ricerca con dermografometro 100 g/mm ² per 70 secondi	6 ore (0,5-12 ore)
Orticaria solare	Zone non fotoesposte: glutei	UVA (6 J/cm ²), UVB (60 mJ/cm ²), luce diretta	10 minuti
Orticaria vibratoria/angioedema	Superficie volare dell'avambraccio	Vortex per 5 minuti a 1.000 giri al minuto	10 minuti
Orticaria colinergica		Esercizio (corsa libera o tapis roulant o cyclette) per 15-30 minuti Immersione del corpo o del braccio in acqua a 42°C per ≥ 15 minuti dopo incremento della temperatura del corpo ≥ 1°C o più alta rispetto alla temperatura basale	Durante il test e 10 minuti dopo la fine
Orticaria acquagenica	Tronco	Comprese con acqua a 35-37°C per 20-30 minuti	Alla fine del test
Orticaria da contatto	Schiena o avambraccio	Prick test cutanei Patch test	15 minuti 15 minuti - 48-72 ore

mente in età pediatrica e, nel contempo, è riportata la inutilità di work-up allargati ^{22,23,58};

- e) ASST e BAT non dovrebbero essere eseguiti di routine, ma a scopo di ricerca per comprendere meglio la patogenesi.

Diagnosi differenziale

L'OC può essere distinta da alcune malattie genetiche o acquisite rientranti nella diagnosi differenziale, in base alle caratteristiche cliniche e, in alcuni casi, al risultato dei determinati test diagnostici (Tab. II) ^{61,62,68-72}. Infatti, lesioni simil-pomfoidi possono essere riscontrate in molte condizioni acquisite o ereditarie, con diversi meccanismi patogenetici, come l'orticaria papulare, la mastocitosi, alcune vasculiti e alcune rare sindromi genetiche. I pomfi devono essere differenziati anche da altre lesioni elementari, come le papule. Gli eventi avversi isolati ricorrenti dovrebbero essere distinti dall'angioedema me-

diato dalla bradichinina, dall'edema ipoproteinemico e da alcuni tumori. Una valutazione della morfologia delle lesioni, della durata e dei segni e sintomi associati porta a un'ipotesi diagnostica che deve essere confermata o meno dai test diagnostici elencati nella Tabella III. In particolare, l'orticaria vasculitica e le criopirinopatie possono essere differenziate dalle OC comuni a causa del loro diverso aspetto macroscopico, l'istologia, l'evoluzione clinica delle lesioni e la risposta alla terapia (Tab. III).

Biomarker e monitoraggio della gravità

Attualmente non esistono score di gravità validati per l'OC spontanea in età pediatrica, tuttavia nella pratica clinica è possibile utilizzare i punteggi degli adulti. L'*Urticaria Activity Score* (UAS7) ⁷ è il più utilizzato per autovalutare l'attività di malattia, il suo impatto sulla qualità della vita e la risposta alla terapia ed è utile se controlla-

Tabella III. Diagnosi differenziale dell'orticaria cronica.

Patologia	Criteri clinici	Dati laboratoristici e strumentali	Criteri diagnostici
Mastocitosi	Macule, papule rotonde o ovali, brunastre, da pochi mm a 2 cm di diametro. Le lesioni diventano eritematose e gonfie dopo la stimolazione meccanica (segno di Darier). Asintomatico, raramente lieve prurito. Le forme sistemiche sono associate a flushing, respiro sibilante, dolore addominale, diarrea, sincope	- Possibile aumento della triptasi sierica in fase intercritica (mastocitosi sistemica) - Possibile eosinofilia (mastocitosi cutanea e sistemica) - Possibile citopenia (mastocitosi sistemica)	- Storia clinica - Caratteristiche cliniche; segno di Darier - In rari casi, biopsia cutanea
Orticaria papulare (strofulo; dermatite papulare pediatrica)	Papule eritematose di pochi mm di diametro sulle aree esposte (viso, arti), isolate o confluenti, talvolta con vescicole superiormente, raramente pruriginose. Lunga persistenza. Risoluzione spontanea	Nessuno	- Storia clinica, contatto con agenti in giardino, prati, animali - Caratteristiche cliniche
Orticaria vasculitica normocomplementica	Lesioni papulose eritemato-purpuriche che non impallidiscono alla pressione delle dita, con durata > 24 ore, risoluzione con iperpigmentazione secondaria. Dolore e/o sensazione di bruciore, a volte prurito. Può essere associata a febbre, artralgia, petecchie	- Emocromo con formula leucocitaria - Incremento degli indici di infiammazione, ANA, anticorpi anti-DNAs, positività al fattore reumatoide - Mutazione di IL3 DNasi	- Storia clinica - Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica)
Ipocomplementica	- Febbre, artralgia, petecchie - Associazione con LES	- Ipocomplementemia (C1q, C3, C4) - Elevato valore di VES - Positività a ANA, anti-DNAs anticorpi, fattore reumatoide	- Storia clinica. Orticaria per oltre 6 mesi - Sintomi sistemici - Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica)
Sindrome di McDuffie con anticorpi anti-C1q	Orticaria da più di 6 mesi accompagnata da artrite, artralgia, malattia polmonare, uveite, episclerite, glomerulonefrite	C1q, C3, C4; Ab anti-C1q	- Storia clinica. Orticaria per oltre 6 mesi - Sintomi sistemici - Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica) - Anticorpi anti-C1q
Criopirinopatie (CAPS)		Incremento di VES, PCR, anemia, leucocitosi neutrofila, assenza di autoanticorpi	Più di 2 marker tra: rash orticarioide; esacerbazioni con freddo/stress; ipoacusia neurosensoriale; artralgia/artrite, mialgia; meningite asettica cronica; anomalie scheletriche (crescita eccessiva di epifisi e osso frontale) + aumento dei marker di infiammazione; amiloide A sierica - diagnosi molecolare (NLRP3, NLRP12)

(continua)

Tabella III (segue). Diagnosi differenziale dell'orticaria cronica.

Patologia	Criteri clinici	Dati laboratoristici e strumentali	Criteri diagnostici
3 differenti fenotipi: • sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) • sindrome di Muckle-Wells • malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID) o sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA)	• Mutazioni autosomiche dominanti de novo • Esordio precoce nei primi mesi di vita • Placche eritematose o papule che scompaiono entro 24 ore, senza prurito • Esantema, febbre, artralgia e congiuntivite dopo 1-2 ore di esposizione al freddo, di durata < 24 ore • Artralgia o artrite periodica, congiuntivite, amiloidosi secondaria generalizzata, sordità neurosensoriale • Eruzione maculo-papulare simil pomfoide, febbre non costante, ritardo di crescita, ipoacusia neurosensoriale progressiva, uveite, neurite ottica fino alla cecità, sintomi articolari variabili, difetti non prevedibili di crescita delle ossa lunghe, meningite cronica, cefalea cronica, disabilità intellettiva	• Risposta negativa alla prova del freddo	
Sindrome periodica associata al recettore di TNF 1 (TRAPS)		• Leucocitosi neutrofila, incremento di VES, PCR e amiloide sierica; recettore solubile del TNF	• Storia clinica. Mutazione del gene del TNFRSF1A
Angioedema mediato dalla bradichinina	• Mutazione autosomica dominante o de novo • Angioedema isolato di durata superiore alle 24 ore; nessun prurito; a volte coinvolgimento gastrointestinale o respiratorio • Nessuna risposta agli antistaminici • Da difetto quantitativo o funzionale di C1-INH	• Diminuzione dei livelli di C4 • Diminuzione di C1-INH nel primo tipo • C1-INH e C4 raggiungono i livelli dei soggetti adulti a 2-3 anni di età	• Storia clinica. Assunzione di ACE-inibitori • Livelli di C4 • Determinazione quantitativa e funzionale del C1 INH • Mutazioni del gene SERPING 1
Edema ipoproteinemico	• Edema periferico, accumulo di liquido nelle cavità sierose. Diarrea, scarso accrescimento. Deficit nutrizionale	• Elettroforesi delle sieroproteine	• Storia clinica • Sintomi sistemici • Ipoalbuminemia
Linfomi e tumori testa-collo	• Tumefazione locale	• Imaging (RX, TC, RMN) • VES, LDH, elettroforesi delle sieroproteine	• Storia clinica • Biopsia

Tabella IV. Punteggio settimanale dell'attività dell'orticaria (UAS 7).

Giorno	Score pomfi/24H				Score prurito/24H				Somma
	Nessuno	< 20	20-50	> 50	Assente	Lieve	Moderato	Severo	
1	0	1	2	3	0	1	2	3	
2	0	1	2	3	0	1	2	3	
3	0	1	2	3	0	1	2	3	
4	0	1	2	3	0	1	2	3	
5	0	1	2	3	0	1	2	3	
6	0	1	2	3	0	1	2	3	
7	0	1	2	3	0	1	2	3	

to durante le visite di follow-up. Ne è stato anche proposto l'uso nel bambino, adattandolo anche alla superficie corporea ²⁰. L'UAS7 è la somma dei punteggi dei sintomi giornalieri durante un periodo di 7 giorni consecutivi ¹⁹. UAS7 permette quindi di classificare la gravità della OC spontanea in grave (28-42), moderata (16-27), lieve (7-15), ben controllata (1-6), assente (0), e di definire la risposta al trattamento (Tab. IV).

Altri punteggi validati negli adulti sono: *Angioedema Activity Score* per valutare l'AE, *Orticaria Control Test* per valutare il controllo della malattia ⁷⁵⁻⁷⁶. Vari biomarker sono stati proposti nell'adulto come indicatori di severità di malattia o di scarsa risposta alla terapia nell'OC, tra cui la PCR, il volume piastrinico medio, il D-dimero, gli F1+2, il numero dei basofili, l'espressione sulla membrana del basofilo del CD203c, i livelli di alcune citochine (IL-17, IL-33) nel siero e i polimorfismi del gene FCER1A ^{77,78}. Nel bambino esistono solo pochissimi dati. Alcuni autori hanno osservato una maggior durata di malattia in bambini con UAS più elevato all'esordio ⁷⁶. D'altro canto, è stata riportata paradossalmente una ridotta espressione di alcuni marker di attivazione del basofilo (CD63) in bambini con OC spontanea con durata più breve ²⁰.

Terapia

La terapia dell'OC prevede, in prima istanza, l'eliminazione o l'allontanamento dell'eventuale fattore trigger, quando presente (Fig. 2). La dieta di eliminazione per additivi alimentari o pseudoallergeni può essere tentata solo nei rarissimi casi in cui sia presente un'anamnesi suggestiva; essa deve essere comunque immediatamente sospesa in caso di inefficacia. In questi casi è comunque opportuno che gli effetti della dieta vengano validati attraverso un diario alimentare e la compilazione di uno score di attività della malattia prima, durante e

dopo il periodo di dieta. La terapia dell'eventuale patologia tiroidea o della celiachia associata all'OC non sempre incide sull'andamento dei sintomi ¹¹.

Il trattamento di prima scelta dell'OC è costituito da antistaminici anti-H1 di 2^a generazione (aH1-2g), in grado di assicurare un sollievo sintomatico in molti pazienti e una migliore qualità di vita. Questi farmaci rispetto agli anti-H1 di 1^a generazione presentano una maggiore durata d'azione e un migliore profilo di sicurezza, esercitando una minore azione anti-serotoninergica e anti-alfa adrenergica e minori effetti indesiderati, tra cui quelli sull'appetito, sulla regolazione dei liquidi corporei e sul peso, e, soprattutto, sul SNC e sull'intervallo QT ^{21,79}. Diversi trial hanno riportato l'efficacia degli aH1-2g nell'OC. Quelli autorizzati in età pediatrica sono: desloratadina al di sopra di 1 anno di età; cetirizina, levocetirizina, loratadina, e rupatadina oltre i 2 anni; bilastina al di sopra dei 6 anni; ebastina e fexofenadina dopo i 12 anni di età ⁸⁰. Gli aH1-2g sono in genere ben tollerati ^{81,82}, a eccezione di astemizolo e terfenadina, che possono presentare cardiotoxicità in caso di assunzione contemporanea di ketoconazolo o eritromicina. La terapia antistaminica deve essere condotta per 1-2 settimane e, se efficace, va valutata la necessità di proseguirla ogni 3-6 mesi. Le prescrizioni off-label di alcuni antistaminici sono ben documentate in letteratura. La levocetirizina ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità in alcuni trial clinici condotti in bambini di 6-11 mesi e 1-5 anni; infatti, è stata approvata dalla FDA per il trattamento dell'OC spontanea non complicata in bambini di età ≥ 6 mesi ⁸². Altri studi hanno rilevato una buona tollerabilità della cetirizina e della levocetirizina somministrate a posologia raddoppiata in bambini di età compresa tra 12-24 mesi affetti da dermatite atopica ^{82,83}. È auspicabile disporre in futuro di ulteriori trial clinici che possano rendere i dati

applicabili a tutta la popolazione pediatrica ed essere recepiti dalle autorità regolatorie del farmaco. L'uso degli antistaminici di 1^a generazione non è più raccomandato⁸⁴ per i rilevanti effetti collaterali (sedazione, secchezza delle fauci, cefalea, visione offuscata, glaucoma e ritenzione urinaria⁷⁹). Una recente revisione sistematica ha valutato l'efficacia di diversi antistaminici impiegati a posologia standard nel trattamento dell'OC, non rilevando tra le diverse molecole differenze di efficacia nel controllo dei sintomi. Nell'OC qualora l'aH1-2g a dosaggio standard non risulti efficace nel controllo della malattia nell'adulto è approvato l'utilizzo di dosi maggiori, fino a quattro volte la dose standard, senza effetti collaterali di rilievo. Alcuni studi condotti in adolescenti di età >12 anni hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza della dose quadruplicata rispetto a quella standard di cetirizina, fexofenadina, bilastina, ebastina, desloratadina nell'OC⁸⁵ e di desloratadina, rupatadina e bilastina nell'orticaria da freddo^{86,87}, pertanto tale strategia terapeutica viene accettata in questa fascia di età. Nei bambini <12 anni, pur mancando studi di efficacia, l'aumento della dose può essere preso in considerazione dalla dimostrazione della sicurezza almeno del raddoppio di dose in ampi studi controllati¹¹. Pochi lavori hanno valutato la terapia di associazione tra anti-H1 e anti-H2 o tra diversi aH1-2g a posologia standard o ad alte dosi. Una revisione sistematica conclude che non vi siano basi per raccomandare tale condotta prescrittiva, sebbene ciò si verifichi talora nella pratica clinica⁷⁹.

Nei casi non responsivi alla terapia con aH1-2g, la seconda linea di intervento è rappresentata dall'utilizzo dell'omalizumab in aggiunta all'antistaminico. L'omalizumab nell'OC si è dimostrato sicuro ed efficace in diversi trial clinici condotti in soggetti adulti o adolescenti >12 anni, per cui in Italia ne è autorizzato l'impiego nel paziente in età adolescenziale con OC spontanea non responsiva a terapia antistaminica a dosaggio approvato per età⁸⁸. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE, che agisce legandosi in modo specifico alle IgE circolanti e impedendone il loro legame con il recettore FcεR1α a livello di mastociti e basofili, modulando al tempo stesso l'attività del recettore e impedendo pertanto la attivazione del mastocito. Ne risulta una riduzione del livello di IgE sieriche, dell'espressione del FcεR1α e del rilascio di mediatori. Una recente revisione, comprendente 10 studi su un totale di 16 pazienti, ha evidenziato l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab in pazienti <12 anni nell'OC⁸⁹. È riportata l'efficacia dell'omalizumab tanto nelle forme di OC spontanea quanto in quelle induci-

bili e, tra queste, in particolare dermografismo sintomatico, orticaria da freddo, orticaria solare⁹⁰. La terza linea di intervento, nei soggetti che non rispondono al trattamento, è rappresentata dall'impiego della ciclosporina in aggiunta all'antistaminico, ma il suo utilizzo è limitato a causa dei possibili effetti collaterali¹¹. Un'altra opzione proposta da alcuni studi sull'adulto è rappresentata dall'aggiunta agli aH1-2g del montelukast, che presenta un eccellente profilo di sicurezza⁹¹, tuttavia il livello di evidenza per la sua efficacia è basso⁷. Gli steroidi orali nell'OC possono essere utilizzati nelle riacutizzazioni come farmaco di emergenza per brevi cicli (3-7 giorni)¹¹. Non esistono studi nell'OC in età pediatrica sull'utilizzo di altri farmaci, di cui esistono sporadiche segnalazioni nell'adulto, quali metotrexate, sulfasalazina, interferon, plasmateresi, fototerapia, immunoglobuline ev, danazolo, warfarin, ac. tranexamico, idrossiclorochina, rituximab, eparina, anakinra, antiTNF alfa, colchicina, ecc.^{6,8,11}.

Bibliografia

- Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-519. <https://doi.org/10.1136/ad.88.6.517>
- Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-432. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x>
- Hoffman WH, Helman SW, Sekul E, et al. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome in a child with an autoimmune phenotype. *Am J Med Genet A* 2003;119A:77-80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20022>
- Church MK, Weller K, Stock P, et al. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01120.x>
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>
- Powell RJ, Leech SC, Till S, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-565. <https://doi.org/10.1111/cea.12494>
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
- Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, et al. Predictive fac-

- tors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:484-490.
- ¹⁰ Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71:780-802. <https://doi.org/10.1111/all.12884>
 - ¹¹ Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
 - ¹² Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020;75:423-432. <https://doi.org/10.1111/all.14037>
 - ¹³ Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:321-333. <https://doi.org/10.1159/000507218>
 - ¹⁴ Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-165.
 - ¹⁵ Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:341-344. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61245-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61245-8)
 - ¹⁶ Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-230. <https://doi.org/10.1159/000322349>
 - ¹⁷ Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-668. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.069>
 - ¹⁸ Eser I, Yologlu N, Baydemir C, et al. The predictive factors for remission of chronic spontaneous urticaria in childhood: Outcome from a prospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:537-541. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.011>
 - ¹⁹ Yilmaz A, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:136-142. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4029>
 - ²⁰ Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol* 2017;153:1236-1242. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3182>
 - ²¹ Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68:229-235. <https://doi.org/10.1111/all.12078>
 - ²² Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-272. <https://doi.org/10.2340/00015555-1511>
 - ²³ Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:450-457. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.4010>
 - ²⁴ Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, et al. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:130-135. <https://doi.org/10.1159/000450953>
 - ²⁵ Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:922-927. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.042>
 - ²⁶ Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, et al. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-366. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00667.x>
 - ²⁷ Abajian M, Mlynec A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:281-287. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0269-0>
 - ²⁸ Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:73-88. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.010>
 - ²⁹ Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, et al. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:51. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0722-1>
 - ³⁰ Yücel MB, Ertas R, Türk M, et al. Food-dependent and food-exacerbated symptomatic dermographism: New variants of symptomatic dermographism. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:788-790. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.030>
 - ³¹ Wedi B, Raap U, Wiczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-10>
 - ³² Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322. <https://doi.org/10.1111/all.12818>
 - ³³ Altrichter S, Hawro T, Liedtke M, et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE against staphylococcal enterotoxins is common and functional. *Allergy* 2018;73:1497-1504. <https://doi.org/10.1111/all.13381>
 - ³⁴ Nabizadeh E, Jazani NH, Bagheri M, et al. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:48-53. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.05.006>
 - ³⁵ Shakouri A, Compalati E, Lang DM, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362-369. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833c79d7>
 - ³⁶ Casero RD, Mongi F, Sánchez A, et al. Blastocystis and urticaria: Examination of subtypes and morphotypes in an unusual clinical manifestation. *Acta Trop* 2015;148:156-161. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.004>

- ³⁷ López-Sáez MP, Zubeldia JM, Caloto M, et al. Is Anisakis simplex responsible for chronic urticaria? *Allergy Asthma Proc* 2003;24:339-345.
- ³⁸ Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:18-22. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3915>
- ³⁹ Pollack K, Zlotoff BJ, Borish LC, et al. α -Gal syndrome vs chronic urticaria. *JAMA Dermatol* 2019;155:115-116. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3970>
- ⁴⁰ Asero R. Chronic urticaria caused by allergy to peach lipid transfer protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:208-209.
- ⁴¹ Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>
- ⁴² Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, et al. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015;70:153-160. <https://doi.org/10.1111/all.12539>
- ⁴³ Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, et al. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Ital J Pediatr* 2018;44:147. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0589-3>
- ⁴⁴ Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:168-171. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.10.002>
- ⁴⁵ Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78-83. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02130.x>
- ⁴⁶ Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:650-655. <https://doi.org/10.1111/jdv.13966>
- ⁴⁷ Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-1313. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.043>
- ⁴⁸ Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1216-1217. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70204-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70204-6)
- ⁴⁹ Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6:e14794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014794>
- ⁵⁰ Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:876-82. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.035>
- ⁵¹ Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-1604. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282204>
- ⁵² Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1a are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2020;75:3208-3215. <https://doi.org/10.1111/all.14412>
- ⁵³ Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-1268. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x>
- ⁵⁴ Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1343>
- ⁵⁵ Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, et al. Positive CD63 basophil activation tests are common in children with chronic spontaneous urticaria and linked to high disease activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:81-88. <https://doi.org/10.1159/000451084>
- ⁵⁶ Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy* 2019;74:2427-2436. <https://doi.org/10.1111/all.13949>
- ⁵⁷ Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S, et al. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatol* 2013;23:681-687. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2158>
- ⁵⁸ Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, et al. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus - a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:275-287. <https://doi.org/10.1111/cea.12673>
- ⁵⁹ Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013;68:131-141. <https://doi.org/10.1111/all.12068>
- ⁶⁰ Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011;164:1342-1347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10138.x>
- ⁶¹ Krause K, Grattan CE, Bindeslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-1474. <https://doi.org/10.1111/all.12030>
- ⁶² Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942-947. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209686>
- ⁶³ Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria.

- ia and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.12.1575>
- ⁶⁴ Thomas P, Perkin MR, Rayner N, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1061-1062. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02975.x>
- ⁶⁵ Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, et al. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis -- "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010;20:552-562. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.1049>
- ⁶⁶ Caffarelli C, Dondi A, Povesi Dascola C, et al. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Ital J Pediatr* 2013;39:48.
- ⁶⁷ Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, et al. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:416-422. <https://doi.org/10.1111/pai.12377>
- ⁶⁸ Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, et al. Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa. *Pediatr Dermatol* 2017;34:144-149. <https://doi.org/10.1111/pde.13066>
- ⁶⁹ Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1673-1679.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.024>
- ⁷⁰ Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:642-651. <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>
- ⁷¹ Lozano AM, López JF, Zakzuk J, et al. Papular urticaria: a review of causal agents in Colombia. *Biomedica*. 2016;36:632-645. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3258>
- ⁷² Jara LJ, Navarro C, Medina G, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:410-415. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0060-y>
- ⁷³ Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1076>
- ⁷⁴ Lin W, Zhou Q, Liu C, et al. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep* 2017;7:17797. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18187-z>
- ⁷⁵ Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-1192. <https://doi.org/10.1111/all.12209>
- ⁷⁶ Cortellazzo LW, Conversano E, Giangregorio M, et al. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;32:201-204. <https://doi.org/10.1111/pai.13299>
- ⁷⁷ Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, et al. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1108-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.024>
- ⁷⁸ Sharma M, Bennett C, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD006137. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006137.pub2>
- ⁷⁹ <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- ⁸⁰ Papadopoulos NG, Zuberbier T. The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children. *Clin Transl Allergy* 2019;23:9-55. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0294-3>
- ⁸¹ Hampel F, Ratner P, Haeusler JMC. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:290-295. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3349>
- ⁸² Simons, FER. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol* 1999;104:433-440. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70389-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70389-1)
- ⁸³ Church MK, Maurer M, Simons FER. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;5:459-466. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>
- ⁸⁴ Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.047>
- ⁸⁵ Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-679. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>
- ⁸⁶ Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm. Venereol* 2016;96:56-59. <https://doi.org/10.2340/00015555-2150>
- ⁸⁷ Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.013>
- ⁸⁸ Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, et al. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:208-210. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.003>
- ⁸⁹ Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:638-649. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032>
- ⁹⁰ de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, et al. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-24>