

ORTICARIA DA FREDDO. UNA PATOLOGIA ANCORA POCO CONOSCIUTA.



L' **orticaria da freddo** è una forma comune di orticaria cronica inducibile caratterizzata dallo sviluppo di pomfi e angioedema in risposta all'esposizione al freddo. La sua patogenesi non è ancora del tutto chiarita. Recenti aggiornamenti della ricerca e delle linee guida hanno recentemente migliorato la nostra comprensione e gestione di questo particolare tipo di orticaria che sovente mette in crisi non solo i pazienti ma anche gli allergologi che devono curarli.

Oggi, si ritiene che la sua fisiopatologia sia costituita dalla formazione di auto allergeni, indotta dal freddo con produzione IgE a questi auto allergeni, con conseguente rilascio di mediatori pro infiammatori dai mastociti cutanei. Tuttavia, molte domande riguardanti Orticaria da freddo rimangono senza risposta.



CLINICA

L'orticaria da freddo è caratterizzata dalla comparsa di pomfi pruriginosi, angioedema o entrambi, con o senza anafilassi, che si verificano a seguito di esposizione al raffreddamento della pelle e/o delle mucose. I pomfi sono di solito pruriginosi e spesso colpiscono mani e piedi. I pomfi variano in dimensioni da circa 7 mm di diametro fino a circa 27 mm di diametro o più grandi.

L'orticaria da freddo è definita *cronica quando persiste per sei settimane o più*. La

tipica Orticaria da freddo è caratterizzata da pomfi scatenati dal freddo. Di solito si verificano al riscaldamento e si risolvono entro un'ora.

Alcuni autori classificano la Orticaria da freddo in **primaria**, cioè idiopatica, e **secondaria**, cioè dovuta a cause sottostanti quali malattie autoimmuni e linfoproliferative, infezioni virali e batteriche, punture di imenotteri, assunzione di determinati farmaci o cibi.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di Orticaria da freddo è stimata allo 0,05%, con tassi più elevati in paesi a clima freddo. L'Orticaria da freddo è più frequente nelle donne. Può iniziare a qualsiasi età, ma soprattutto durante la seconda e la quarta decade di vita.

Lesioni cutanee: orticaria e/o angioedema.

Cause e associazioni cliniche: 1. Infezioni; 2. Malattie autoimmuni; 3. Malattie linfoproliferative; 4. Farmaci; 5. Alimenti; 6. Punture di insetti.

Causa scatenante della malattia: Contatto diretto della pelle con aria fredda, oggetti, liquidi.

L'inizio e la durata dei sintomi: 1-5 minuti dopo l'esposizione al freddo, risolvere entro un'ora o più a lungo.

Anafilassi: varia secondo diversi studi, dal 5% al 50% dei pazienti.

Le potenziali **cause etiologiche** di orticaria da freddo sono rappresentate da:

Infezioni: Virus, Batteri (es. Helicobacter pylori) Parassiti: elminti (Toxoplasma gondii), protozoi (Giardia lamblia). **Malattie autoimmuni** come Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide, Tiroidite autoimmune, **Malattie linfoproliferative**, **Farmaci come antibiotici. Alimenti**, (come la carne manzo), **Punture di insetti.**

ETIOPATOGENESI

La vera causa della Orticaria da freddo rimane sconosciuto. Molti studiosi oggi sostengono che alla sua base esiste un meccanismo autoimmunitario. Ad oggi, non sono stati identificati antigeni cutanei dipendenti dal freddo e prove dirette a sostegno di questa teoria. Molti sostengono che questo processo in Orticaria da freddo è immunologicamente mediato, in base a studi di trasferimento passivo di successo in circa il 10%-50% dei pazienti con Orticaria da freddo.

Ci sono dati limitati sull'auto reattività cutanea e sull'istamina sierica attività di rilascio nei pazienti Orticaria da freddo. Impiegando il classico **test con siero autologo**, ancora non molto praticato, malgrado le numerose evidenze scientifiche della sua attendibilità. Il test autologo consiste in un normale prelievo di sangue, che successivamente viene separato per centrifugazione in modo da separare la parte sierosa, che infine viene re-iniettata al paziente, per via intradermica nell'avambraccio. La procedura dura circa due ore in totale ed è indolore.



TERAPIE: Il trattamento prolungato con antistaminici determinano, in genere una riduzione dei sintomi clinici. Anche il Prednisolone a una dose orale di 20-25 mg per 1-5 giorni fanno scomparire i pomfi indotti dal freddo, ma non in tutti i pazienti questa terapia funziona.

SINTOMI

I segni e i sintomi di Orticaria da freddo possono variare dalla comparsa un singolo pomfo locale a una orticaria generalizzata con associato distress respiratorio, ipotensione con vertigini, nausea, diarrea, dolore addominale, disorientamento e shock. I sintomi della Orticaria da freddo dipendono dalla intensità e durata della esposizione al freddo e dalla sensibilità individuale al freddo.

I pazienti con Orticaria da freddo mostrano un'ampia gamma di temperatura critica individuale soglie (CST ovvero test di stimolazione a freddo), da meno di 4°C a superiori a 27°C.

I comuni fattori scatenanti del freddo includono il contatto con oggetti o superfici fredde, acqua fredda (es. nuoto o docce fredde), bassa temperatura ambiente (stagioni fredde, aria condizionata), vento e il consumo di cibi freddi (gelati, ecc.) e bevande. Altre situazioni critiche possono comparire quando si nuota a lungo in acque libere oppure, durante prolungati interventi chirurgici, con la somministrazione di fleboclisi. Il tasso di Orticaria da freddo varia da Dal 4% al 52% nei diversi studi pubblicati.

DECORSO CLINICO

È stato riportato che la durata media di Orticaria da freddo è circa di 6 anni ma la malattia può persistere per 20 anni o più.

Fattori predittori di *Orticaria da freddo di lunga durata* includono esordio precoce, grave malattia e CTT (soglia di temperatura critica) ; più elevati. Nel complesso, la storia naturale di

Le diverse CSTT (soglia del tempo di stimolazione a freddo) stati considerati dei predittori clinici di grave Orticaria da freddo.

Tipicamente, i pazienti sviluppano sintomi entro 1-5 minuti dopo l'esposizione al freddo.



IL TEST DI PROVOCAZIONE DAL FREDDO.

Prima di eseguire questo test i glucocorticoidi devono essere sospesi almeno 3 e 7 giorni prima al test, rispettivamente. Nel nostro ambulatorio viene applicato sull'avambraccio per 5 minuti un cubetto di ghiaccio che si scioglie in un sacchetto di plastica sottile o un guanto medico non in lattice seguito dalla lettura del test 10 minuti dopo la fine della stimolazione a freddo). Un risultato positivo è dimostrato dalla comparsa del pomfo con o senza prurito nell'area di contatto con il ghiaccio. In diversi studi la sensibilità al cubetto di ghiaccio varia dall'83% al 53% e la specificità dal 100% al 97%. È probabile che questa discrepanza rifletta la variazione individuale della sensibilità al freddo. Il test del cubetto di ghiaccio ha il vantaggio di misurare la soglia del tempo di stimolazione a freddo e la limitazione di non consentire valutazioni soglia di temperatura critica. Nella pratica clinica, esiste anche un test commerciale: *TempTest*® che offre il vantaggio di un test di stimolazione a freddo standardizzato e fornisce risultati obiettivi, riproducibili e validati.



I pazienti Orticaria da freddo con CST negativo necessitano di un'ulteriore valutazione. In primo luogo, in alcuni pazienti, un tempo di provocazione più lungo (fino a 20 minuti) può essere appropriato.

Come un'alternativa a un test sui cubetti di ghiaccio è stata inizialmente descritta l'immersione di una mano come una ricerca strumento ma può essere utilizzato anche per la diagnosi. Con cautela, l'immersione di un avambraccio in acqua di 5-10°C si

effettua per più di 15 minuti. In secondo luogo, altri test per Orticaria da freddo atipici sono consigliati. Nei casi difficili, potrebbero essere utilizzate altri tipi di provocazione che imitino le situazioni reali che inducono i pazienti sintomi. Inoltre, nel nostro ambulatorio, utilizziamo altri test che si basano su diversi stimoli fisici, quando vi sia una discrepanza tra la storia clinica e i risultati dei challenge test nelle orticarie fisiche. Infine, nei pazienti con *Orticaria da freddo* con un *test di stimolazione a freddo negativo*, bisognerebbe prendere in considerazione altri fattori fisici scatenanti. In uno studio prospettico svolto dal National Institute of Health (NIH), il 25% dei pazienti *Orticaria da freddo* aveva un *test di stimolazione a freddo negativo*. Deza e colleghi hanno riferito che il 50% dei pazienti con esordio precoce (≤ 18 anni) di Orticaria da freddo hanno presentato avuto un test del cubetto di ghiaccio negativo.

La fisiopatologia alla base un *test di stimolazione a freddo negativo* in Orticaria da freddo atipico rappresenta un enigma, che forse potrebbe forse, in futuro, essere risolto con tecniche più raffinate (termografia a infrarossi o imaging volumetrico tridimensionale).

ESAMI DI LABORATORIO NEI PAZIENTI CON ORTICARIA DA FREDDO

Secondo le linee guida EAACI per l'orticaria, gli esami di laboratorio per i pazienti Orticaria da freddo dovrebbero includere emocromo e velocità di eritrosedimentazione o C-reattivo proteina. Ulteriori esami diagnostici, compresa una ricerca per le eventuali infezioni concomitanti, dovrebbero essere eseguiti solo se suggeriti da un'anamnesi accurata del paziente o necessari per la diagnosi differenziale.

TRATTAMENTO DI ORTICARIA DA FREDDO

Secondo le linee guida EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV per l'orticaria gli antistaminici partendo da bassi dosi che possono essere anche molto aumentate progressivamente, sotto controllo del medico, sono la prima e la seconda linea di trattamento Orticaria da freddo, rispettivamente.

Fino al 30% dei pazienti con Orticaria da freddo possono ottenere una protezione completa dai pomfi indotti dal freddo se trattati con antistaminici ad alte dosi. In alcuni casi, però, vi sono resistenze. I meccanismi della resistenza agli antistaminici in questi casi sono in gran parte sconosciuti.

I pazienti che non rispondono agli antistaminici possono trarre beneficio da terapia off-label con anticorpi monoclonali anti-IgE, omalizumab. Il dosaggio di omalizumab può essere individualizzato nell'intervallo 150-600 mg/mese. Poco si sa sulla strategia di trattamento per omalizumab-refrattario pazienti. Ci sono scarsi dati sull'efficacia della ciclosporina in Orticaria da freddo.

Le attuali linee guida raccomandano, nei casi più gravi, la prescrizione di adrenalina autoiniettabile, solo per pazienti a rischio di reazioni sistemiche. Chiaramente, c'è un'incertezza sui criteri di prescrizione per l'adrenalina auto iniettore in Orticaria da freddo. Una eventuale **desensibilizzazione** al freddo (praticata con docce fredde giornaliere regolari e di bassa durata) non ha ancora protocolli universalmente riconosciuti. Si attendono studi futuri mirati ai biomarcatori predittivi in Orticaria da freddo.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

In conclusione, Orticaria da freddo rimane una patologia dai meccanismi fisiopatologici in gran parte sconosciuti e un'affascinante area di ricerca. Uno studio internazionale prospettico osservazionale e multicentrico "COLD-CE", supportato dalla rete GA2LEN UCARE, è iniziato con l'obiettivo di migliorare a livello globale la comprensione di Orticaria da freddo. Probabilmente, in futuro, l'uso di genomica e la postgenomica rappresenteranno la prossima frontiera nella ricerca Orticaria da freddo portando a nuovi strumenti terapeutici.



Testo di Renato Ariano