

La sindrome Orticaria Cronica Idiopatica-Angioedema (CIU-A) ed il Test Cutaneo con Siero Autologo (ASST): aspetti clinico-laboratoristici

The Chronic Idiopathic Urticaria-Angioedema (CIU-A) and the Autologous Serum Skin Test (ASST): clinical and laboratory aspects

M. BASSINI, E. RIDOLO*, P. DALL'AGLIO

Clinica ed Immunologia Medica, Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica,

*Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma

Parole chiave

Sindrome Orticaria Cronica Idiopatica-Angioedema • Test Cutaneo con Siero Autologo • Sistema immunitario • Tiroiditi autoimmuni

Key words

Chronic idiopathic urticaria-angioedema syndrome • Autologous Serum Skin Test • Autoimmune thyroiditis

Riassunto

Introduzione

Molto spesso la causa della sindrome orticaria cronica-angioedema rimane sconosciuta; il riscontro della positività del test cutaneo con siero autologo (ASST) e di autoanticorpi in grado di degranulare i mastociti in una parte di questi pazienti lascia supporre un ruolo patogenetico di alterazioni del sistema immunitario nel determinismo di questa sindrome.

Obiettivi

Lo studio è finalizzato a verificare se il test cutaneo con siero autologo permette di individuare un gruppo di pazienti con sindrome orticaria cronica idiopatica-angioedema (CIU-A) che presentino: a) un rischio maggiore di patologie del sistema immunitario ed in particolar modo delle tiroiditi autoimmuni; b) una CIU-A caratterizzata da un quadro di maggiore gravità e/o dall'angioedema; c) una statisticamente significativa diversa prevalenza di atopia.

Metodi

Sono stati inseriti nello studio 25 pazienti (12 maschi e 13 femmine) afferiti al nostro Ambulatorio di Allergologia ed Immunologia Clinica ed affetti da CIU-A cronica ma che non presentavano neoplasie, né erano infettati cronicamente dai virus dell'epatite B e C e non erano in trattamento ipotensivo con ACE-inibitori: ad essi è stato praticato l'ASST. Sono stati quindi individuati vari gruppi di pazienti sulla base di alcune caratteristiche quali sesso e presenza o meno di: familiarità per atopia, atopia, alterazioni del sistema immunitario, patologie tiroidee, angioedema, gravità della CIU-A. Abbiamo utilizzato uno studio di tipo caso-controllo ed il metodo statistico del χ^2 per rilevare se l'appartenenza o meno ai gruppi suddetti possa condizionare la positività all'ASST.

Risultati

Il siero di 9 dei 25 pazienti inseriti nello studio (36%) ha dato esito positivo ma non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella positività all'ASST per nessuno dei gruppi esaminati.

Summary

Introduction

The cause of the CIU-A is very often unknown. The verification of the positivity of the ASST and the presence of auto-antibodies able to degranulate the mast cells in part of these patients suggests a pathogenetic role of alterations of the immunitary system in causing this syndrome.

Objectives

The study aims at verifying whether the ASST allows us to identify a group of patients affected by CIU-A with: a) a higher risk of pathologies of the immunitary system and, in particular, of the autoimmune thyroiditis; b) a CIU-A characterized by a situation of greater seriousness and/or by angioedema; c) a statistically significant different prevalence of atopy.

Methods

The study included 25 patients (12 males, 13 females) arrived at our Ambulatory of Allergology and Clinical Immunology and that were sick of CIU-A but they didn't have any cancer and they weren't chronically infected with the viruses of hepatitis B and C; they weren't either undergoing hypotensive treatment with ACE-inhibitors: they were tested with ASST. Afterwards different groups of patients were identified on the basis of characteristics like sex and the presence or absence of familiarity for atopy, atopy, alterations of the immunitary system, thyroidal pathologies, angioedema, seriousness of the CIU-A. A study of the type case-control has been used as well as the statistical method of the χ^2 to assess whether the positivity to the ASST may be influenced by the fact of being or not a member of the above mentioned groups.

Results

The serum of 9 out 25 patients of our study (36%) has given positive results but no statistically significant differences have been pointed out in the positivity to the ASST for any of the groups examined.

Conclusioni

I risultati ottenuti in questo studio ci fanno ritenere che l'ASST **non** permette di identificare un gruppo di pazienti con CIU-A che presentino:

1. una forma di CIU-A più grave, né maggiormente a rischio di angioedema;
2. una predisposizione per le malattie allergiche;
3. una predisposizione a sviluppare le patologie autoimmuni sistemiche e le tiroiditi autoimmuni.

Introduzione

L'orticaria cronica (CU) è caratterizzata dalla comparsa di pomfi, ciascuno dei quali permane fino a 24 ore, e, nel complesso, ha una durata che può andare da un minimo di 6 settimane fino a tutta la vita del paziente.

Le indagini che vengono di norma eseguite allo scopo di individuarne la causa o le cause, sono usualmente infruttuose, in quanto queste possono essere identificate solo in un'esigua minoranza di casi ¹; se questo non è possibile si parla allora di orticaria cronica idiopatica (CIU).

Alcuni Autori ²⁻⁵ hanno dimostrato che in una percentuale del 40-70% dei pazienti con CIU in fase attiva, l'iniezione intradermica di siero autologo determina la comparsa, nella stessa sede, di eritema e di un pomfo orticarioide in circa 1/2 ora. Questi dati suggeriscono la presenza nel siero dei pazienti con CIU di fattori istamino-liberatori, capaci di scatenare l'attivazione e la degranolazione di mastociti cutanei. Tali fattori sembrano essere di esclusiva pertinenza dei pazienti con CIU in fase attiva, in quanto il test eseguito nei soggetti sani, in quelli con orticaria fisica o con altre patologie e nei soggetti con CIU in fase non attiva è risultato persistentemente negativo ⁶, mentre, reiniettando in questi ultimi il siero, prelevato in fase attiva, si rievocava una reazione eritemato-pomfoide ⁵ dimostrando quindi la valenza patogenetica del siero nel determinismo delle manifestazioni della sindrome orticaria-angioedema (SOA) almeno in una parte dei pazienti con orticaria cronica idiopatica (CIU), dato avvalorato dal riscontro di netto miglioramento o dalla risoluzione della sintomatologia in pazienti con severa CIU trattati con plasmaferesi ⁷.

Gli scopi del nostro studio sono stati:

- a) valutare se l'ASST permette di individuare un gruppo di pazienti con CIU che presentano un rischio maggiore di patologie del sistema immunitario ed in particolar modo delle tiroiditi autoimmuni;
- b) se una positività dell'ASST correla con una CIU caratterizzata da un quadro di maggiore gravità e/o all'angioedema;
- c) se esiste un'associazione tra risultato dell'ASST ed atopia.

Conclusions

*The results obtained from this study support the conclusion that the ASST **doesn't** enable us to identify a group of patients with CIU-A who show:*

1. *a more serious form of CIU-A nor more exposed to the risk of angioedema;*
2. *a predisposition to allergic diseases;*
3. *a predisposition to develop systemic autoimmune pathologies and the autoimmune thyroiditis.*

Pazienti e metodi

Sono stati inseriti nello studio 25 pazienti afferiti al nostro Ambulatorio ed affetti da CIU-A cronica ma che non presentavano neoplasie, né infezione dai virus dell'epatite B e C e non erano in trattamento ipotensivo con ACE-inibitori. Da tutti è stato ottenuto consenso informato per l'esecuzione dell'ASST.

I pazienti, al fine di identificare le possibili cause della CIU-A, sono stati sottoposti a:

- a) anamnesi ed esame obiettivo accurati;
- b) skin prick test per i principali allergeni alimentari (Bayer-Italia, Linea Allergeni DHS, e Stalergen-Italia); per acari maggiori, *Cladosporium mix*, *Alternaria tenuis*, gatto, cane ed altri allergeni inalanti (Ditta Alk - Abellò);
- c) esami di laboratorio a loro volta suddivisibili in:
 - 1) esami ematici: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, VES, PCR, elettroforesi siero-proteine, HBsAg, anti-HCV, FT3, FT4, TSH, complementemia totale, frazioni C3, C4, C1-inibitore, IgE, anticorpi anti-nucleo, immunocomplessi circolanti, RA test, Waaler-Rose, anticorpi anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi, anti-recettore del TSH, anti-*Helicobacter pylori*;
 - 2) esame delle urine e del sedimento urinario;
 - 3) esame batteriologico e parassitologico delle feci su 3 campioni raccolti in 3 giorni diversi e dell'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori*;
- d) gli esami: patch test, tampone genitale per batteri e miceti, radiografia del torace, dei seni paranasali e delle arcate dentarie, sono stati richiesti solo in caso di specifico sospetto.

Tutti i pazienti inseriti nello studio (12 maschi e 13 femmine) erano affetti da CIU-A in quanto o gli esami sopra riportati avevano dato esito negativo, oppure la loro positività non poteva spiegare, se non in parte, il quadro clinico, oppure la rimozione dell'agente causale, ove possibile, non aveva risolto completamente la sintomatologia.

Test cutaneo con siero autologo (ASST)

Il sangue, subito dopo il prelievo, è stato posto sterilmente in provette coniche da 15 ml (Falcon, Becton Dickinson, USA) e lasciato coagulare per circa 1 ora a temperatura ambiente; successivamente è stato centrifugato e stoccato in provette in aliquote diverse e lasciato a -20°C fino al momento dell'utilizzo, qualora non fosse stato possibile eseguire il test subito dopo la preparazione.

L'ASST è stato eseguito secondo quanto precedentemente descritto da alcuni Autori ⁴, somministrando per via intradermica sulla cute volare dell'avambraccio 50 µl di siero autologo mediante siringhe da 1 ml Becton Dickinson USA. Il controllo negativo era costituito da soluzione fisiologica sterile, anch'essa iniettata per via intradermica con lo stesso tipo di siringhe utilizzate per la somministrazione del siero autologo. Il controllo positivo era rappresentato da skin prick test con istamina alla concentrazione di 10 mg/ml ed il test era valutato a 15 minuti dall'effettuazione, mentre l'ASST ed il test cutaneo con la soluzione salina sterile erano valutati dopo 15 minuti e successivamente dopo 30 minuti. Tutti i test intradermici erano effettuati dopo almeno 6 giorni dalla sospensione degli antistaminici. Il risultato dell'ASST era considerato positivo se aveva provocato la comparsa di un pomfo in cui sia il diametro maggiore che quello ad esso perpendicolare erano di almeno 3 mm più grandi rispetto a quelli del pomfo indotto dalla soluzione salina, oppure se l'ASST aveva provocato la comparsa di un eritema in cui i diametri erano ciascuno di almeno 4 mm superiore a quelli dell'eritema causato dalla soluzione salina.

Abbiamo utilizzato uno studio di tipo caso-controllo intendendo per casi i pazienti affetti da CIU-A con ASST-positivo e per controlli i pazienti anch'essi affetti da CIU-A ma con ASST-negativo e per valutare un'eventuale correlazione tra ASST positivo e risultati degli esami clinico-laboratorio-strumentali eseguiti nei pazienti con CIU-A è stato utilizzato il test statistico del χ^2 con un grado di libertà.

Risultati

Il siero di 9 dei 25 pazienti (12 maschi e 13 femmine) inseriti nello studio (36%) ha dato esito positivo. La soluzione fisiologica ha dato esito negativo in tutti i pazienti esaminati, non determinando la comparsa di pomfo o eritema.

Sono risultati ASST+ 5 maschi (55,56% degli ASST+) e ASST- gli altri 7 (43,75% degli ASST-), ASST+ 4 femmine (44,44% degli ASST+) e ASST- le altre 9 (56,25% degli ASST-), senza significative differenze tra i due sessi. Otto pazienti (32%) avevano familiari di I grado atopici: tra essi l'ASST è risulta-

to positivo in 4 (44,44% degli ASST+) e negativo negli altri 4 (25% degli ASST-). Dieci (40%) erano risultati atopici sulla base dei test cutanei per gli allergeni sopra riportati e di essi 4 hanno presentato un ASST positivo (44,44% degli ASST+) contro 6 che lo hanno presentato negativo (37,5% degli ASST-). Non vi erano significative differenze neppure tra la risposta all'ASST ed il dosaggio delle IgE totali: 8 pazienti (32%) presentavano un aumento delle IgE e di questi 3 (33,33% degli ASST+) avevano l'ASST positivo mentre era negativo in 5 (31,25% degli ASST-). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra risultato dell'ASST ed alterazioni laboratoristiche dei parametri immunologici riportati nella sezione degli esami richiesti: ben 19 pazienti (76%) presentavano alterazioni di almeno un esame immunologico 7 dei quali avevano l'ASST+ (77,78% degli ASST+), e gli altri 12 negativo (75% degli ASST-). I confronti e l'analisi statistica sono riportati alla Tabella I.

Siamo poi passati ad analizzare i vari esami immunologici uno ad uno per valutare l'esistenza di relazione tra ciascuno di essi ed il risultato dell'ASST ma anche in questo caso le differenze riscontrate non sono risultate statisticamente significative:

- a) con gli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi, anti-recettore del TSH): ben 6 pazienti (24%) presentavano la positività di almeno uno di tali auto-anticorpi (4 erano positivi per gli anti-tireoperossidasi, 2 per gli anti-tireoglobulina e nessuno per gli anti-recettore del TSH): di questi 6, 2 erano ASST+ (22,22% degli ASST+) e 4 ASST- (25% degli ASST-);
- b) con gli ANA: 9 pazienti (36%) presentavano positività agli ANA, dei quali 3 erano ASST+ (33,33% degli ASST+) e gli altri 6 ASST- (37,5% degli ASST-);
- c) con gli immunocomplessi circolanti (IC): 2 pazienti (8%) erano positivi agli IC di cui uno era ASST+ (11,11% degli ASST+) e l'altro ASST- (6,25% degli ASST-);
- d) con il fattore reumatoide (mediante il riscontro positivo di almeno uno tra Ra-test e Waaler-Rose): 3 pazienti (12%) presentavano positività del fattore reumatoide dei quali 2 erano ASST+ (22,22% degli ASST+) ed uno ASST- (6,25% degli ASST-).

Abbiamo quindi valutato l'eventuale relazione tra risultato dell'ASST e:

- a) riscontro anamnestico di patologia tiroidea: 5 pazienti (20%) presentavano all'anamnesi positività per patologie tiroidee (in 4 il meccanismo patogenetico era considerato di tipo autoimmune per il riscontro degli anticorpi anti-tiroide), 3 con ipotiroidismo erano in trattamento con L-tiroxina, una era ipertiroidica ed assumeva metimazolo, una presentava invece un gozzo colloidocistico e non

Tab. I. I due gruppi di pazienti studiati non differiscono in maniera statisticamente significativa per nessuna delle caratteristiche clinico-laboratoristiche e strumentali studiate.

	n.	ASST+	ASST-	χ^2	P
Pazienti	25	9 (36%)	16 (64%)		
Maschi	12 (48%)	5 (55,56%)	7 (43,75%)	0,321	0,50-0,60
Femmine	13 (52%)	4 (44,44%)	9 (56,25%)		
Fam. per atopia (si)	8 (32%)	4 (44,44%)	4 (25%)	1,00	~0,30
Fam. per atopia (no)	17 (68%)	5 (55,56%)	12 (75%)		
Atopici	10 (40%)	4 (44,44%)	6 (37,5%)	0,116	0,70-0,80
Non atopici	15 (60%)	5 (55,56%)	10 (62,5%)		
IgE totali aumentate	8 (32%)	3 (33,33%)	5 (31,25%)	0,011	0,90-0,95
IgE totali normali	17 (68%)	6 (66,67%)	11 (68,75%)		
Es. immunol. alterati	19 (76%)	7 (77,78%)	12 (75%)	0,024	~0,90
Es. immunol. normali	6 (24%)	2 (22,22%)	4 (25%)		
Anti-tiroide ab pos.	6 (24%)	2 (22,22%)	4 (25%)	0,024	~0,90
Anti-tiroide ab neg.	19 (76%)	7 (77,78%)	12 (75%)		
ANA pos.	9 (36%)	3 (33,33%)	6 (37,5%)	0,043	0,80-0,90
ANA neg.	16 (64%)	6 (66,67%)	10 (62,5%)		
Immunocompl. circ. pos.	2 (8%)	1 (11,11%)	1 (6,25%)	0,140	~0,70
Immunocompl. circ. neg.	23 (92%)	8 (88,89%)	15 (93,75%)		
Fattore reumatoide pos.	3 (12%)	2 (22,22%)	1 (6,25%)	1,392	~0,30
Fattore reumatoide neg.	22 (88%)	7 (77,78%)	15 (93,75%)		
Patol. tiroidea (si)	5 (20%)	1 (11,11%)	4 (25%)	0,694	~0,40
Patol. tiroidea (no)	20 (80%)	8 (88,89%)	12 (75%)		
Alteraz.Orm. tiroide (si)	3 (12%)	0 (0%)	3 (18,75%)	1,917	~0,20
Alteraz.Orm. tiroide (no)	22 (88%)	9 (100%)	13 (81,25%)		
Angioedema (si)	14 (56%)	5 (55,56%)	9 (56,25%)	0,001	> 0,95
Angioedema (no)	11 (44%)	4 (44,44%)	7 (43,75%)		
CIU-A grave	16 (64%)	6 (66,67%)	10 (62,5%)	0,043	0,80-0,90
CIU-A lieve-mediav	9 (36%)	3 (33,33%)	6 (37,5%)		

era in terapia; di questi 5 solo uno è risultato ASST+ (11,11% degli ASST+), gli altri 4 ASST- (25% degli ASST-);

- b) pattern ormonale tiroideo comprendente TSH, FT3, FT4: 3 pazienti (12%) presentavano l'alterazione di uno di questi parametri e tutti e 3 avevano anticorpi anti-tiroide: di essi nessuno era ASST+ mentre tutti e 3 erano ASST- (18,75% degli ASST-).

Abbiamo poi valutato se il risultato dell'ASST permetteva di individuare un gruppo di pazienti con CIU-A a maggior rischio di: a) angioedema, b) un quadro clinico caratterizzato da una maggiore gravità:

- a) angioedema: tale manifestazione era presente all'anamnesi in 14 pazienti (56%) dei quali 5 erano ASST+ (55,56% degli ASST+), mentre 9 erano ASST- (56,25% degli ASST-);
- b) CIU-A caratterizzata da particolare gravità: per valutare la gravità della CIU-A abbiamo preso in considerazione alcuni parametri, assegnando un punteggio a seconda delle caratteristiche di ciascuno:
- 1) durata dei pomfi: 1 se inferiore alle 24 ore, 2 se superiore;
 - 2) numero dei pomfi in una tipica eruzione: 1 se 1-5, 2 se 6-15, 3 se più di 15;
 - 3) punteggio dato al prurito durante una tipica eruzione: 0 = assente, 1 = lieve, 2 = medio, 3 = intenso, 4 = insopportabile;
 - 4) dimensione di ciascun pomfo: 1 se inferiore a 0,5 cm, 2 se 0,5-1,5 cm e 3 se superiore a 1,5 cm;
 - 5) durata della SOA: 1 se 2-6 mesi, 2 se 6-12 mesi e 3 se superiore a 12 mesi;
 - 6) frequenza con cui compaiono i pomfi alla settimana: 0 se meno di 2 volte, 1 se 2-3 volte, 2 se 3-6 volte e 3 se tutti i giorni;
 - 7) angioedema: la sua presenza, ancorché occasionale, condiziona un quadro di gravità.

La CIU-A è stata considerata di lieve entità se la somma dei punteggi così ottenuti per ciascun paziente andava da 4 a 11, di grado medio se da 12 a 14 mentre grave se il punteggio ottenuto era uguale o superiore a 15 e/o vi era il riscontro anamnestico od obiettivo di angioedema. In questo modo 3 pazienti (12%) presentavano una forma lieve, 6 (24%) una forma intermedia mentre i restanti 16 (64%) una forma grave. Abbiamo poi accorpato le forme di lieve e media gravità e valutato, come sopra detto, se vi è una relazione tra gravità della SOA e risultato dell'ASST: dei 16 pazienti (64%) con CIU-A grave 6 erano ASST+ (66,67% degli ASST+) mentre 10 erano ASST- (62,5% degli ASST-).

Nella Tabella I sono riassunti i dati sopra esposti con l'analisi statistica.

Discussione e Conclusioni

I primi ad effettuare l'ASST nei pazienti con orticaria cronica idiopatica, arrivando all'ipotesi che la malattia fosse provocata da un mediatore sierico, furono Grattan et al. nel 1986⁵. Alcuni Autori^{2,8-10,12-16} hanno successivamente studiato con varie tecniche (dosaggio del rilascio di istamina da mastociti e basofili, Western blot, immunoprecipitazione ed ELISA) il siero dei pazienti con CIU ed hanno rilevato la presenza in una parte estremamente variabile (5-69%) di essi di autoanticorpi di classe IgG anti-IgE e/o anti-subunità α del recettore ad alta affinità delle IgE (anti-Fc ϵ RI α), recettore presente come noto su mastociti e basofili; secondo tali Autori questi autoanticorpi potrebbero avere significato patogenetico nel determinismo della SOA visto che almeno una parte di essi sembrano in grado di rilasciare istamina da mastociti e basofili. Va detto peraltro che tali autoanticorpi non sono specifici della CIU (gli anti-IgE sono stati trovati anche in controlli sani⁹ oltre che, più frequentemente, nelle malattie atopiche ed infiammatorie ed in alcune malattie autoimmuni come LES, artrite reumatoide e sclerosi sistemica¹⁷, mentre gli anti-Fc ϵ RI α sono stati trovati, oltre che in una significativa percentuale di pazienti con CIU^{2,8-11,14}, nell'asma non atopico¹⁸, nel pemfigo volgare, nella dermatomiosite, nel LES e nel pemfigoide bolloso¹⁰): per quanto riguarda gli anti-Fc ϵ RI α solo quelli presenti nella CIU mostrano marcata capacità istamino-liberatrice in quanto appartengono alle sottoclassi IgG1 e IgG3 capaci di fissare il complemento mentre negli altri casi appartengono principalmente alle sottoclassi IgG2 ed IgG4: Fiebiger et al. hanno dimostrato infatti che il blocco del recettore C5 sui basofili o la deplezione del complemento riducono notevolmente la capacità istamino-liberatrice della maggior parte dei sieri di pazienti con CIU che presentano autoanticorpi anti-Fc ϵ RI α ¹⁰. Per quanto riguarda gli autoanticorpi anti-IgE è stato dimostrato che ne esistono di diversa classe immunoglobulinica (IgA, M e G) ma solo le IgG anti-IgE di una piccola percentuale di pazienti con dermatite atopica e CIU inducono il rilascio di mediatori da mastociti e basofili¹⁷. Gli autoanticorpi anti-IgE si legano a ponte mediante il loro Fab ad epitopi presenti nei domini C ϵ 2 o al C ϵ 4 di due IgE^{19,20} legate a loro volta ai loro recettori ad alta affinità per il frammento cristallizzabile presenti sulla membrana plasmatica di mastociti e basofili (Fc ϵ RI) alla cui subunità α di due di essi si legano invece a ponte le IgG anti-Fc ϵ RI α ⁸. Da rilevare che secondo Kaplan et al. esisterebbe anche un gruppo di pazienti con CIU che presenta fattori nel siero in gra-

do di attivare mastociti e basofili e la cui identità non è ancora conosciuta¹⁴ ed un lavoro recente di Fagiolo et al.²¹ ha dimostrato per la prima volta che i sieri di pazienti con CIU sottoposti ad un processo di de-complementazione (riscaldati per 30 minuti a 56°C) e privati delle IgG (e quindi anche delle IgG anti-FcεRIα) mantenevano perfettamente la loro capacità di dare una reazione eritemato-pomfoide alla somministrazione intraderma di siero autologo, quindi secondo questi Autori la reattività cutanea al siero autologo potrebbe essere dovuta a fattori di tipo non immunoglobulinico tuttora da determinare.

Un altro dato interessante e tuttora da chiarire sotto molti aspetti consiste nell'eventuale associazione tra CIU a patogenesi autoimmune e tiroiditi autoimmuni (AT): i primi Autori a supporre tale associazione furono Leznoff et al. nel 1983 i quali videro che il 12,1% di pazienti con CIU presentava AT contro un valore atteso massimo del 6%²², un ulteriore lavoro dello stesso Leznoff e di Sussman del 1989²³ confermò il dato precedente, in questo caso la percentuale salì al 14,42% risultando statisticamente significativa ($p < 0,01$). Tali Autori rilevarono inoltre che in alcuni pazienti ($< 10\%$) con CIU e AT il trattamento con L-tiroxina determinava remissione della CIU in 4 settimane. Rumbly et al. nel 1995 trovarono che la terapia tiroideo-soppressiva determinava remissione clinica nei pazienti con CIU eutiroidei che presentavano autoanticorpi anti-tiroidei mentre non era efficace nei pazienti con CIU ma privi di tali autoanticorpi²⁴. Successivamente Lombardo et al. confermarono questa associazione²⁵ tra le due patologie

dimostrando inoltre un miglioramento della CIU nel 50% dei pazienti ipotiroidei trattati con L-tiroxina. Non mancano però, come dicevamo, lavori che negano una correlazione tra le due patologie come quello di Kandeel et al.²⁶ che non ha rilevato un miglioramento della CIU con terapia ormonale tiroidea sostitutiva nei pazienti che presentavano una concomitante AT.

La percentuale di pazienti con una risposta positiva all'ASST da noi osservata conferma i dati di alcuni Autori⁴.

I risultati ottenuti in questo studio ci fanno ritenere che l'ASST non permette di identificare:

- 1) un gruppo di pazienti con CIU-A più grave, né maggiormente a rischio di angioedema;
- 2) un gruppo di soggetti con predisposizione per le malattie allergiche;
- 3) una popolazione predisposta a sviluppare le patologie autoimmuni sistemiche e le tiroiditi autoimmuni.

Da rilevare che anche noi come Leznoff e Sussman^{22,23} abbiamo riscontrato un'elevata percentuale di pazienti affetti da tiroidite autoimmune: ben il 24% contro un valore massimo atteso di 6% anche se, come abbiamo visto, questi pazienti non avevano una maggiore probabilità di risultare positivi all'ASST rispetto a quelli senza tiroidite autoimmune.

Sulla base di questi dati e di quelli provenienti dalla letteratura possiamo concludere, in accordo con Sabroe, Grattan, Greaves²⁷, che l'ASST è effettivamente utile solo nei pazienti con CIU-A grave in considerazione di un possibile trattamento immunosoppressivo.

Bibliografia

- ¹ Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. *Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients.* Br J Dermatol 1969;81:588-97.
- ² Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M, Kobza-Black A, et al. *Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria.* J Invest Dermatol 1996;106:1001-6.
- ³ Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. *Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects.* Clin Exp Allergy 2001;31:1105-10.
- ⁴ Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fannelli M, et al. *Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria.* Clin Exp Dermatol 2002;27:29-31.
- ⁵ Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradford JW. *A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. A clinical, immunological and histological evaluation.* Br J Dermatol 1986;114:583-90.
- ⁶ Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. *Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:1143-7.
- ⁷ Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. *Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria.* Lancet 1992;339:1078-80.
- ⁸ Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. *Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria.* N Engl J Med 1993;328:1599-604.
- ⁹ Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager, et al. *Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of FcεRI: a selective marker and pathogenic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients?* J Clin Invest 1995;96:2606-12.
- ¹⁰ Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. *Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship.* J Clin Invest 1998;101:243-51.
- ¹¹ Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. *Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria.* Clin Exp Allergy 1991;21:695-704.
- ¹² Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Kinet J-P, Stingl G. *Autoreactivity directed against the α-chain of FcεRI in IgG fractions of patients suffering for chronic urticaria.* J Invest Dermatol 1994;103:436 (abstract).
- ¹³ Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. *Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies.*

- dies in urticarial syndromes.* J Invest Dermatol 1988;90:213-17.
- ¹⁴ Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet J-P, Kaplan AP. *Assesment of autoimmunity in patients with chronic urticaria.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:461-5.
- ¹⁵ Ferrer M, Kinet J-P, Kaplan AP. *Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRIα (α-subunit) in chronic urticaria.* J Allergy Clin Immunol 1998;101:672-6.
- ¹⁶ Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. *Short communication. Anti-FcεRIα serum autoantibodies in different subtypes of urticaria.* Allergy 2000;55:951-4.
- ¹⁷ Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G. *The anti-IgE/ anti-FcεRIα autoantibody network in allergic and autoimmune diseases.* Clin Exp Allergy 1999;29:17-27.
- ¹⁸ Jouvin M-H, Kinet J-P. *Expression and function of the high-affinity receptor for IgE in asthma.* In: Marone G, Austen KF, Holgate ST, Kay AB, Lichtenstein LM, eds. *Asthma and allergic diseases. Physiology, immunopharmacology and treatment.* London: Academic Press 1998:59-74.
- ¹⁹ Vogel M, Miescher S, Biaggi C, Stadler BM. *Human anti-IgE antibodies by repertoire cloning.* Eur J Immunol 1994;24:1220-7.
- ²⁰ Shakib F, Powell-Richards A. *Elucidation of the epitope locations of human anti-IgE: recognition of two epitopes located within the Cε2 and the Cε4 domains.* Int Arch Allergy Appl Immunol 1991;95:102-8.
- ²¹ Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. *Effect of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria.* J Allergy Clin Immunol 2000;106:567-72.
- ²² Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. *Association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity.* Arch Dermatol 1983;119:636-40.
- ²³ Leznoff A, Sussman GL. *Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients.* J Allergy Clin Immunol 1989;84:66-71.
- ²⁴ Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. *Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:901-5.
- ²⁵ Lombardo G, Gangemi S, Merendino RA, Forestieri O, Minciullo PL, Ferlazzo B. *Associazione tra tireopatia autoimmune e orticaria cronica idiopatica: considerazioni suggerite da una casistica personale.* Giorn It Allergol Immunol Clin 2002;12:17-19.
- ²⁶ Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL JR. *Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis.* J Clin Immunol 2001;21:335-46.
- ²⁷ Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. *The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria.* Br J Dermatol 1999;140:446-52.