

Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis

Angelo Valerio Marzano, MD, Carlo Alberto Maronese, MD, Giovanni Genovese, MD, Silvia Ferrucci, MD, Chiara Moltrasio, Mres, Riccardo Asero, MD, and Massimo Cugno, MD
Milan, Trieste, and Paderno Dugnano, Italy

(J Allergy Clin Immunol 2022 April;149:1137-49.)

Abstract

L'orticaria vasculitica (UV) è una rara vasculite cutanea dei piccoli vasi caratterizzata da episodi ricorrenti di lesioni simil pomfoidi che tendono a durare più di 24 ore e che regrediscono con una residua iperpigmentazione ecchimotica post infiammatoria. Il quadro istopatologico di UV è quello di una vasculite leucocitoclastica caratterizzata da necrosi fibrinoide delle pareti dei vasi dermici e da infiltrati infiammatori perivascolari ricchi di neutrofili. Benchè la sua etiopatogenesi rimanga ancora indefinita, la UV è ora considerata una malattia da immunocomplessi con attivazione della cascata del complemento, che conduce a una esagerata produzione di anafilotossine responsabili del reclutamento e dell'attivazione dei neutrofili. Questa condizione può essere suddivisa in due maggiori entità a seconda dei livelli sierici di complemento: UV normocomplementemica e UV ipocomplementemica, quest'ultima associata a anticorpi anti C1q e a possibili manifestazioni extracutanee. Il coinvolgimento sistemico multiorgano si riscontra particolarmente nella sindrome UV ipocomplementemica, conosciuta anche come sindrome di McDuffie. Questa review riassume le caratteristiche clinico-patologiche e laboratoristiche come pure i meccanismi fisiopatologici alla base della UV. Particolare interesse è dedicato alla diagnosi differenziale che include l'orticaria cronica spontanea, il pemfigoide bolloso, la vasculite da immunocomplessi IgA (porpora di Henoch-Schoenlein) e IgM/IgG, il lupus eritematoso tumido, la sindrome di Wells, l'eritema multiforme, la mastocitosi cutanea, le sindromi periodiche cryopirina associate e le eruzioni orticarioidi da malattia da coronavirus 2019 e da vaccinazioni anti Sars-Cov-2.

Riassunto

L'orticaria vasculite (UV) è una rara vasculite dei piccoli vasi che si presenta con episodi ricorrenti di lesioni a tipo pomfoide che rassomigliano a quelle dell'orticaria cronica spontanea (CSU) ma tende a persistere per oltre 24 ore, presenta aspetti istopatologici di vasculite linfocitoclastica e guarisce lasciando reliquati iperpigmentati ecchimotici postinfiammatori. UV può essere limitata alla cute o può essere associata a sintomi quali febbre e artralgie e a interessamento di altri organi quali rene, polmone, tratto gastrointestinale e occhi.

In base ai livelli di complemento sierico si distinguono due forme principali: UV normocomplementemica (NUV) e ipocomplementemica (HUV). La vasculite ipocomplementemica, conosciuta anche come sindrome di McDuffie è caratterizzata da anticorpi anti C1q nella maggior parte dei pazienti.

Una forma di HUV limitata alla cute senza vasculite sistemica è frequentemente ma non sempre associata a malattie sistemiche come LES, malattia da siero, epatite B e C e forme maligne.

La precisa **prevalenza** della UV non è conosciuta e varia nei diversi paesi con una incidenza negli USA di 0,7 per milione di abitanti con punte fino al 12% in Minnesota anche se con percentuali molto discordanti. Al contrario la UV può essere presente dal 2 al 27% dei pazienti con esordio di orticaria con importante prevalenza nel sesso femminile. Nei bambini la UV rappresenterebbe l'1% delle vasculiti infantili con numero di lavori molto limitato.

Dal punto di vista fisiopatologico, la UV è una malattia mediata da immunocomplessi e quando avviene in risposta ad antigeni conosciuti rappresenta una reazione di ipersensibilità di tipo III.

La presenza di Ab anti C1q (IgG) riscontrata nel plasma di pazienti con HUS ha fatto ipotizzare un ruolo della regione simil-collagene del C1q come bersaglio dello scatenamento della cascata infiammatoria. L'attivazione della via classica del complemento dà luogo alla produzione di fattori solubili con incremento della permeabilità, orticaria/angioedema e vasculite leucocitoclastica caratteristica della malattia.

I fattori scatenanti includono differenti farmaci come cimetidina, diltiazem, fluoxetina e FANS come pure infezioni streptococciche, tubercolosi, epatiti virali, mononucleosi, polmonite da micoplasma, influenza, malattia di Lyme e malattia da coronavirus 2019.

Sono state inoltre documentate associazioni con malattie autoimmuni quali LES e artrite reumatoide, con malattie autoinfiammatorie quali le criopirinopatie e talvolta con malattie neoplastiche maligne.

Dal punto di vista clinico le lesioni cutanee tipiche hanno aspetto pomfoide di durata maggiore di 24 ore e anche di molti giorni e possono essere associate a porpora e petecchie; si accompagnano a prurito ma più spesso a senso di bruciore e dolore e talvolta angioedema. Sintomi sistemici sono per lo più presenti nella HUV Artralgie e artriti sono le manifestazioni più frequenti, riferite dal 50% dei pazienti. Il dolore articolare è spesso vago ma può divenire persistente. Gomiti, polsi, ginocchia e caviglie sono spesso coinvolti. Il coinvolgimento renale (20-30% dei pazienti) è in genere di lieve entità ma può condurre all'insufficienza renale. Il danno respiratorio, è più frequente nei fumatori, va di pari passo con la dispnea, tosse, ed emoftoe. I versamenti pleurici possono essere presenti nel 17-20% dei pazienti. La BPCO è la causa più frequente di morte. Il 20% dei pazienti riferisce disturbi gastrointestinali con dolore retrosternale o addominale, nausea, vomito, diarrea. Sino al 50% dei pazienti con HUV può presentare sclerite, episclerite, congiuntivite ed uveite.

Per quanto non specifiche, le alterazioni dei **parametri di laboratorio** includono anemia, incremento della VES e PCR e degli indici di flogosi, riduzione di C1, C2, C3, C4 e CH50/100, presenza di immunocomplessi circolanti, e positività a ANA anche a

basso titolo. Talvolta è presente un incremento policlonale delle IgG. Nella maggioranza dei pazienti con HUS è possibile dimostrare, analogamente a quanto segnalato nei pazienti con lupus, la presenza di anticorpi anti C1q, spesso a titoli elevati. **La valutazione istopatologica** è ancora il criterio standard per la diagnosi di UV.

Data la vasta gamma di patologie che possono presentare una UV, è di fondamentale interesse la **diagnostica differenziale**.

In primo luogo si pone la diagnosi differenziale con l'orticaria cronica spontanea.

Altre patologie da considerare sono il pemfigoide bolloso, il Lupus eritematosus tumidus, l'eritema multiforme, la mastocitosi cutanea e le malattie autoinfiammatorie.

A tutte queste patologie si sono recentemente aggiunte in diagnostica differenziale le manifestazioni cutanee associate a COVID-19 e quelle da vaccinazione anti Sars-Cov-2.

Commento

L'articolo, molto esauriente e completo con particolare riguardo alla diagnostica differenziale, ci ricorda che l'orticaria vasculitica è una malattia rara ma non così rara da non giungere all'allergologo talvolta come primo specialista consultato.

Come risaputo, l'allergologo rappresenta spesso il primo filtro di molte affezioni dermatologiche non chiare oltre che di orticaria in generale, patologia che ci accompagna quotidianamente ma che comporta molta attenzione sia dal punto di vista diagnostico/terapeutico che per la notevole quota di ansia del paziente. E richiede all'operatore molta pazienza e molta competenza.

Nell'articolo si insiste molto nella diagnostica differenziale tra orticaria cronica spontanea e orticaria vasculitica per il quadro clinico non sempre così netto, la mancanza di riscontri oggettivi nei pazienti magari asintomatici al momento della visita e l'urgenza del paziente di avere una diagnosi precisa ("voglio sapere qual è la causa"). Come sempre un'anamnesi accurata ci indirizza nel capire il reale tipo di sintomi (le foto aiutano) e l'effetto delle terapie eseguite. Un esame obiettivo accurato con una ricerca approfondita di lesioni cutanee passate inosservate al paziente (che spesso non è andato dal dermatologo anche in presenza di sintomi importanti) può farci notare piccoli reliquati, discromie, livedo, acrocianosi che possono indirizzarci verso lo specialista d'elezione.

La diagnosi, come si è visto, è difficoltosa anche per altri specialisti e talvolta la biopsia cutanea è indispensabile, ma dobbiamo usare le nostre capacità di osservazione per evitare terapie inappropriate e/o di rimandare i trattamenti più idonei.

Quanto detto è pratica comune nei nostri ambulatori, ma ogni tanto rivedere anche le evenienze meno probabili ci aiuta ad affrontare al meglio il paziente che si rivolge

all'allergologo come prima opportunità spinto dall'idea che l'orticaria e un certo numero di lesioni cutanee siano un'allergia.

A tutto questo si uniscono i problemi dermatologici legati al COVID e più recentemente ancora tutta la problematica delle reazioni cutanee ritardate da vaccino anti Sars- Cov- 2 che si presentano anche molti giorni dopo con una certa frequenza e con aspetti molto variabili (v. *Muñoz-Santos BMJ febbraio 2022*) e anche inconsueti per l'allergologo al di là del "COVID arm" di facile individuazione, strettamente legato alla sede di iniezione. Come riportato, le lesioni si presentano preferenzialmente dopo la prima iniezione e quindi il paziente consulta l'allergologo per la paura della prossima inoculazione e per essere rassicurato sulle basi delle conoscenze specifiche. Naturalmente la decisione spetterà al Medico Vaccinatore.