

Documenti dalle
nostre Commissioni

Diagnosi differenziale dell'orticaria acuta del bambino

A cura della Commissione Orticaria della SIAIP

Domenico Minasi¹ (coordinatore), Sara Manti², Fernanda Chiera³,
Amelia Licari⁴

¹ UOC di Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria; ² UOC di Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Ospedale San Marco, Università di Catania; ³ UOC di Pediatria, Azienda Sanitaria Provinciale Crotone; ⁴ UOC di Pediatria, Policlinico San Matteo, Università di Pavia

ABSTRACT

L'orticaria è una manifestazione cutanea molto comune in età pediatrica. In base alla durata dei sintomi cutanei, l'orticaria può essere distinta in acuta e cronica. L'orticaria acuta, che ricorre per meno di sei settimane, è la forma di orticaria di più frequente riscontro in età pediatrica, con una prevalenza superiore al 10%. Nella maggior parte dei casi si tratta di una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea. Clinicamente, il segno che tipicamente contraddistingue l'orticaria è il pomfo, un'eruzione cutanea che si presenta come un'area eritematosa ed edematosa, intensamente pruriginosa, ben circoscritta e di varia forma, con bordi netti o serpiginosi e con diametro variabile da pochi millimetri a diversi centimetri. In circa il 40% dei casi l'orticaria può associarsi ad angioedema. L'orticaria acuta si associa frequentemente a processi infettivi a carico delle vie aeree superiori o dell'apparato urinario. Più di rado è espressione di patologia allergica e può, in alcuni casi, essere una delle manifestazioni cliniche dell'anafilassi. La diagnosi di orticaria acuta è clinica e richiede un'attenta valutazione della storia anamnestica del paziente ed un accurato esame obiettivo. Nonostante sia una condizione clinica dalle caratteristiche ben definite, l'orticaria acuta può spesso presentarsi in modo variabile da un paziente all'altro e può essere confusa con altre patologie delle cute che si manifestano con eruzioni cutanee e prurito, è quindi fondamentale che il pediatra sia in grado di riconoscerle e differenziarle.

PAROLE CHIAVE: orticaria acuta, neonato, bambino, diagnosi differenziale

CORRISPONDENZA

Domenico Minasi
domenico.minasi@tiscali.it

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

Come citare questo articolo: Minasi D, Manti S, Chiera F, et al. Diagnosi differenziale dell'orticaria acuta del bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):19-30.

© 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>

INTRODUZIONE

L'orticaria è una manifestazione cutanea molto comune in età pediatrica. Il segno che tipicamente la contraddistingue è il **pomfo**, un'eruzione cutanea che si presenta come un'area eritematosa ed edematosa, intensamente pruriginosa, ben circoscritta e di varia forma, con bordi netti o serpiginosi e con diametro variabile da pochi millimetri a diversi centimetri (Fig. 1). I pomfi impallidiscono alla digito-pressione e nella maggior parte dei casi scompaiono entro 24 ore senza lasciare esiti¹.

L'orticaria può spesso presentarsi con un andamento a *poussées*. Le lesioni cutanee possono apparire e rapidamente regredire nell'arco temporale di giorni o settimane.

In circa il 40% dei casi l'orticaria può associarsi ad **angioedema** non improntabile dei tessuti cutanei e sottocutanei. L'angioedema è caldo, doloroso più che pruriginoso e regredisce più lentamente rispetto al pomfo, in genere dopo 72 ore dall'esordio. Se l'orticaria può coinvolgere qualunque distretto cutaneo, l'angioedema interessa prevalentemente il volto, le labbra, la lingua, le vie aeree, le estremità degli arti e i genitali. (Fig. 2)¹.

In base alla durata dei sintomi cutanei, l'orticaria può essere distinta in acuta e cronica. L'orticaria che ricorre per più di 6 settimane è definita cronica¹. L'orticaria acuta è la forma di orticaria di più frequente riscontro in età pediatrica. Con una prevalenza superiore al 10%², l'orticaria



FIGURA 1. Pomfi orticarioidi diffusi, pruriginosi e confluenti in placche.



FIGURA 2. Angiedema delle labra in bambino con orticaria acuta.

acuta è infatti la più comune patologia cutanea a questa età dopo l'eczema atopico³. I pazienti atopici hanno un rischio più elevato di sviluppare orticaria, tuttavia l'orticaria nella maggior parte dei bambini non è allergica³.

Nel bambino l'orticaria acuta è prevalentemente una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea.

In circa il 50% dei casi, l'orticaria acuta si manifesta in corso di episodi infettivi, che interessano soprattutto le prime vie aeree e il tratto gastrointestinale, o fa seguito ad essi. In questi casi è comune in bambini in età prescolare in buone condizioni generali e generalmente non si associa a sintomi sistemici. Le lesioni cutanee si manifestano di solito sotto forma di larghe chiazze eritemato-pomfoidi, anulari o multiformi, che si localizzano più frequentemente al viso, alle mani ed ai piedi, durano da giorni a settimane e possono ripresentarsi (20-30% dei casi) in occasione di successivi episodi infettivi⁴. L'orticaria acuta può anche essere espressione di una reazione anafilattica, una condizione clinica potenzialmente fatale che ogni pediatra deve saper riconoscere.

EZIOLOGIA

Differenti fattori (*triggers*) sono in grado di provocare la comparsa di orticaria e angioedema attraverso meccanismi immunologici (IgE- e non IgE-mediati) e non immunologici caratterizzati dall'attivazione diretta dei mastociti con il conseguente rilascio dei loro precursori infiammatori (Tab. I)³.

Infezioni

Le infezioni sono la principale causa di orticaria acuta nel bambino⁵. Gli agenti infettivi comunemente associati alla comparsa di eruzioni orticarioidi sono i virus respiratori (*Rhinovirus*, *Respiratory Syncytial Virus*, virus parainfluenzali), gli *Herpesvirus* (EBV, HSV), i virus dell'e-

TABELLA I. Meccanismi eziologici e principali fattori scatenanti (*triggers*) dell'orticaria.

Meccanismo eziologico	Fattori scatenanti (<i>triggers</i>)
Immunologico IgE-mediato	Aeroallergeni Allergeni alimentari Veleno di insetti Farmaci Infezioni parassitarie
Immunologico non IgE-mediato	Malattie autoimmuni Infezioni batteriche, virali, fungine Crioglobulinemia Linfomi Vasculiti
Non immunologico	Contatto con allergeni Esposizione al calore, freddo, radiazioni solari, vibrazione, pressione Acqua Farmaci

patite (HAV, HBV, HCV) e l'HIV³. Tra gli agenti batterici prevalgono *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* e l'*Helicobacter pylori*³. L'orticaria ricorrente può essere invece l'espressione di un'infezione parassitaria, generalmente del tratto gastrointestinale.

Allergie

Un possibile legame con una causa allergica è ipotizzabile nel 10-23% dei casi. Caratteristicamente l'orticaria allergica insorge rapidamente dopo l'esposizione all'allergene (massimo 2 ore), insorge sempre, tutte le volte che il bambino entra in contatto o ingerisce l'allergene ed è di breve durata. La sua peculiarità rispetto all'orticaria infettiva è che può presentarsi sia in forma isolata che nell'ambito di una reazione più grave e potenzialmente fatale come l'anafilassi. Nel 2,7% dei casi, l'esposizione ad allergeni alimentari causa l'insorgenza di orticaria³. Latte, uovo, frutta secca, grano, soia, pesce e crostacei sono gli alimenti che più comunemente possono determinare il rilascio di istamina attraverso un meccanismo IgE-mediato. Meno frequentemente anche alcuni additivi e conservanti alimentari possono determinare la comparsa di orticaria acuta, tuttavia questi triggers risultano frequentemente misconosciuti. In alcuni casi l'orticaria può essere causata da allergeni inalanti come alcuni tipi di polline, i derivati epiteliali di cane e di gatto, gli acari della polvere, oppure da micofiti³. Infine, nell'1,7% dei casi, le punture di api, vespe, calabroni, zanzare, formiche o i morsi di alcuni insetti ed aracnidi possono dar luogo a quadri clinici che variano da pomfi isolati all'orticaria generalizzata, fino all'anafilassi³.

L'assunzione di farmaci si associa ad insorgenza di orticaria acuta nel 5,4% dei casi. Gli antibiotici beta-lattamici possono provocare orticaria acuta mediante un meccanismo immunologico, altri farmaci, come i FANS, possono invece determinare la comparsa di lesioni orticarioidi o angioedema mediante la degranolazione diretta dei mastociti³.

Orticaria fisica

Stimoli fisici come il freddo, il caldo o la pressione possono provocare forme di orticaria localizzata o generalizzata, con lesioni lineari o pomfi piccoli con ampio alone eritematoso².

- *Orticaria dermatografica* compare immediatamente dopo minimo traumatismo della cute e può durare da minuti ad ore. Non si associa ad angioedema.
- *Orticaria da pressione* si manifesta tardivamente nelle zone sottoposte a uno stimolo pressorio.
- *Orticaria da freddo* è indotta da aria o acqua fredda e generalmente coinvolge solo la regione cutanea esposta, risolvendosi nell'arco di un'ora. In alcuni casi può tuttavia associarsi a sintomi sistemici simulando un quadro di anafilassi (asma, dispnea, cefalea, perdita di coscienza).
- *Orticaria da calore* si manifesta dopo l'esposizione a una fonte di calore o alle radiazioni ultraviolette (UV).

Orticaria associata a malattie sistemiche

La persistenza della singola lesione per più di 24 ore deve orientare verso patologie sistemiche che possono manifestarsi con quadri cutanei di orticaria. In patologie autoimmuni come la tiroidite di Ha-

shimoto, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide, la malattia celiaca, le vasculiti, o le neoplasie (linfoma) possono infatti rendersi evidenti lesioni cutanee di tipo orticariode che presentano spesso un andamento cronico.⁶

DIAGNOSI

La diagnosi di orticaria acuta è clinica e richiede un'attenta valutazione della storia anamnestica del paziente ed un accurato esame obiettivo. In particolare alcuni elementi dell'anamnesi possono essere importanti nell'individuazione di possibili fattori scatenati. Tra questi sono da considerare: 1) la modalità di insorgenza, la morfologia, la distribuzione, l'estensione, il decorso e la durata delle lesioni cutanee, 2) la presenza di angioedema, 3) l'associazione con altri sintomi^{1,7}.

Le indagini diagnostiche non sono generalmente indicate tranne nei casi in cui l'eventuale esecuzione di tests di laboratorio sia indirizzata a confermare un forte sospetto diagnostico emerso dall'anamnesi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nonostante sia una condizione clinica dalle caratteristiche ben definite, l'orticaria acuta può presentarsi in modo variabile da un paziente all'altro e può essere confusa con altre patologie delle cute che si manifestano con eruzioni cutanee e prurito⁸.

Nel bambino i quadri clinici che devono essere differenziati dall'orticaria acuta (Tab. IIa,b) sono:

- orticaria multiforme;
- eritema multiforme;
- eritema marginato;
- orticaria vasculitica;
- edema emorragico acuto dell'infanzia;
- reazioni simil-malattia da siero;
- manifestazioni cutanee dell'artrite idiopatica giovanile;
- manifestazioni cutanee delle criopirinopatie;
- mastocitosi;
- pitiriasi rosea.

Orticaria multiforme

L'orticaria multiforme è una reazione di ipersensibilità cutanea prevalentemente mediata da istamina che insorge spesso in bambini in età prescolare sebbene possa manifestarsi anche in neonati e adolescenti. Nella maggior parte dei casi esiste una relazione temporale tra la comparsa dei sintomi ed un recente episodio infettivo febbrile (batterico o virale) o l'assunzione di farmaci (principalmente antibiotici) oppure vaccinazioni⁹.

L'orticaria multiforme è clinicamente caratterizzata dall'improvvisa comparsa di piccole maculo-papule orticarioidi (Fig. 3a) che rapidamente evolvono in modo centrifugo in pomfi larghi e molto estesi, anulari o policiclici con un centro ecchimotico (Fig. 3b), che si associano, in più della metà dei casi, ad angioedema delle mani, dei piedi e del viso, ma senza interessamento laringeo. Il sintomo preva-

TABELLA IIa. Patologie della cute che possono mimare l'orticaria acuta.

Malattia	Orticaria multiforme	Eritema multiforme	Eritema marginato	Orticaria vasculitica	Edema acuto emorragico dell'infanzia	Reazione simil-malattia da siero
Età d'esordio	< 3 anni	10-30 anni	5-15 anni	Rara < 10 anni	6 mesi-2 aa	18 mesi-16 anni
Manifestazioni cutanee	Piccole maculo-papule che evolvono in modo centrifugo in pomfi molto estesi, anulari o policiclici, con un centro ecchimotico Dermatografismo	Caratteristica lesione "a coccarda" con un bordo regolare, rotondeggiante e tre zone concentriche: una zona centrale più scura, una intermedia edematosa e una periferica ad anello, eritematosa talvolta con vescicole. Lesioni "fisse"	Macule di forma anulare o a semicerchi regolari, leggermente rilevate, con un bordo eritematoso rotondo o serpiginoso nettamente delimitato e con un'area centrale più pallida. serpiginoso	Papule pomfoidi, eritematose, purpuree, pruriginose, talora urenti o dolorose. Lesioni "fisse" > 24 ore che regrediscono lasciando un'area dal colorito brunastro	Placche anulari eritematose, purpuriche, con aspetto a "bersaglio"	Piccole papule eritematose che tendono gradualmente ad espandersi delimitando un'area centrale più chiara o leggermente purpurica.
Localizzazione	Viso Tronco Estremità	distribuzione simmetrica in sedi acroposte: gomiti, ginocchia, mani, polsi, piedi, volto.	Tronco, radici degli arti	Viso, tronco, estremità, bordo mani e piedi	Viso, orecchie, estremità distali	Viso, tronco, superficie flessorie delle estremità
Durata delle lesioni	2-12 giorni	2-3 settimane	3-4 settimane	Giorni-settimane	1-3 settimane	2-3 settimane
Coinvolgimento delle mucose	Sì	Raro	No	Sì	No	No
Edema cutaneo e/o angioedema	Sì	Raro	Sì	Sì	Sì	Sì
Triggers	Infezioni Farmaci Vaccinazioni	Infezioni	Infezioni (Streptococco beta-emolitico di gruppo A; Borrelia burgdorferi)	Infezioni, farmaci malattie neoplastiche, malattie autoimmuni	Infezioni, farmaci, vaccinazioni	Infezioni, farmaci,
Sintomi/segni associati	Rari Febbricola, disturbi gastrointestinali, prurito	Brucciore e dolore della zona coinvolta, febbre, malessere generalizzato. Meno frequenti sono le artralgie, i disturbi respiratori e il prurito	Malattia reumatica	Febbre, dolore addominale, artralgie	Febbre, malessere, irritabilità	Malessere, irritabilità, linfoadenopatia, artralgia, splenomegalia difficoltà nella demabulazione.

lente (94%) è il prurito anche se può essere di difficile valutazione nei pazienti più piccoli. Possono essere presenti nel 45% dei casi anche febbre e dermatografismo. Le lesioni cutanee insorgono acutamente, si

localizzano al tronco, alle estremità ed al viso, sono transitorie e persistono nella stessa area per meno di 24 ore. La malattia ha una breve durata, di solito si risolve in 2-10 giorni senza esiti^{10,11}.

TABELLA IIb. Patologie della cute che possono mimare l'orticaria acuta.

Malattia	Artrite idiopatica giovanile	Criopirinopatie	Mastocitosi	Pitiriasi rosea	Tinea corporis
Età d'esordio	< 5 anni	Primi giorni di vita-7 anni	6 mesi-16 anni	10-40 anni	Prima infanzia
Manifestazioni cutanee	Rash, molto fugace, maculo-papuloso, rosa-salmone, pruriginoso	Rash orticarioide, maculo-papulare, diffuso	Maculo-papule tondeggianti o ovalari, polimorfiche, lievemente rilevate, talora pruriginose e di colorito brunoastro. Positività del segno di Darier	"chiazza madre" di forma ovalare, di diametro variabile da 2 a 10 cm, eritemato-squamosa, di colorito roseo-giallastro, ben delimitata da un anello periferico più iperemico e furfuraceo; chiazze analoghe di diversa grandezza con distribuzione ad albero di Natale	Chiazze eritemato-desquamative a margini lievemente rilevati e desquamanti, con possibile presenza di elementi vescicolo-pustolosi; target lesions.
Localizzazione	Tronco, arti	Localizzata Generalizzata	Capo, tronco, arti	Nel lattante: regione frontale e pre-auricolare. Nell'adolescente: tronco, arti	Cute glabra, ad esclusione delle infezioni di piedi, regione palmare e regione inguino-crutale
Durata delle lesioni	Evanescente	Settimane	Temporaneo	1-3 mesi	Fino a 4 mesi
Coinvolgimento delle mucose	No	Sì	No	No	No
Edema cutaneo e/o angioedema	Sì	Sì	No	No	No
Triggers	Infezioni? Altro?	Freddo	Fisico. Segno di Darier positivo (comparsa di un pomfo in seguito ad energico strofinamento di una lesione cutanea)	Infezioni virali (HHV6 e HHV7), batteriche	Contatto diretto con persone o animali (gatti, cani) infetti, o attraverso pettini e spazzole contenenti peli infetti
Sintomi/segni associati	Febbre, artrite, dolore muscolare, epatosplenomegalia, linfadenomegalia, sierositi	Febbre, interessamento articolare di severità variabile, flogosi sistemica, epatosplenomegalia, artrite, lesioni ossee (ipertrofia del nucleo di ossificazione della patella)	Prurito, arrossamento, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, palpitazioni, difficoltà respiratoria, letargia, astenia, sudorazione profusa fino allo shock anafilattico	Rari Prurito lieve	No



FIGURA 3. Caratteristiche dell'orticaria multiforme.

Non sono necessari test di laboratorio, una buona anamnesi e un'attenta valutazione della morfologia delle lesioni sono infatti sufficienti per porre diagnosi.

L'orticaria multiforme deve essere differenziata dall'orticaria acuta, in cui il prurito è intenso, le lesioni non hanno un centro ecchimotico, non si associano a febbre e sono di breve durata, da una reazione simil-malattia da siero, in cui sono presenti febbre, artralgia e linfoadenopatia, dall'eritema anulare centrifugo, dall'orticaria vasculitica e, soprattutto, dall'eritema multiforme in cui le lesioni sono fisse e durano giorni o settimane¹².

Eritema multiforme

L'eritema polimorfo o multiforme è una manifestazione mucocutanea acuta, autolimitante, talvolta ricorrente, dovuta ad una reazione di ipersensibilità nei confronti di fattori infettivi e farmacologici in soggetti geneticamente predisposti¹³.

Le lesioni cutanee presentano un caratteristico aspetto "a bersaglio" e coinvolgono una limitata porzione della superficie cutanea, raramente le mucose.

L'eritema multiforme è stato a lungo considerato come parte di uno spettro più ampio di reazioni cutanee su base immunologica quali l'eritema multiforme minor, l'eritema multiforme maior, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). Più recentemente, l'eritema multiforme è stato invece indicato come un'entità clinica distinta dalla SJS e dalla TEN, con una propria eziologia, fisiopatologia e decorso clinico^{14,15}.

Gli agenti eziologici più comunemente associati sono l'*Herpes Simplex Virus* (HSV), il *Mycoplasma pneumoniae* e alcune specie fungine. L'eritema multiforme ricorrente è spesso secondario alla riattivazione dell'HSV. Anche farmaci come barbiturici, idantoina, FANS, penicillina e sulfonamidi possono determinare la comparsa di eritema multiforme dopo 1-3 settimane dall'esposizione¹³. Una percentuale considerevole di casi resta comunque idiopatica.

Sebbene si manifesti maggiormente in pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni, l'eritema multiforme può interessare tutte le età. L'eruzione

cutanea è in genere autolimitante, non si accompagna a sintomi prodromici di rilievo e si risolve di solito entro due settimane. La maggior parte dei pazienti presenta un unico episodio anche se sono possibili le recidive.

I sintomi più comuni sono dolore o sensazione di bruciore nella zona interessata, febbre, malessere generalizzato. Meno frequenti sono le artralgie, i disturbi respiratori e il prurito.

Le lesioni insorgono acutamente come macule rossastre ben demarcate che rapidamente evolvono in papule che possono successivamente allargarsi in modo centrifugo confluendo in placche di diversi centimetri di diametro con una porzione centrale che gradualmente diventa purpurica. Le lesioni hanno un caratteristico aspetto "a coccarda" con un bordo regolare, rotondeggiante e tre zone concentriche: una zona centrale più scura, una intermedia, edematosa, e una periferica ad anello, eritematosa talvolta con vescicole (Fig. 4a, b, c) e presentano una tipica distribuzione simmetrica sulle sedi acroposte (gomiti, ginocchia, mani, polsi, piedi, volto). Le lesioni mucose, quando presenti, sono invece vescicolo-bollose e coinvolgono le mucose nasale, genitale, anale, congiuntivale e soprattutto quella orale. La diagnosi di eritema multiforme è clinica. Si basa sul riconoscimento delle lesioni "a coccarda", tipiche, delle lesioni cutanee atipiche, che invece sono rotonde, edematose, palpabili, ma con solo due zone evidenti e un bordo mal definito che ricordano l'eritema multiforme, e su un interessamento della superficie cutanea inferiore al 10%¹³. Gli esami di laboratorio possono confermare il sospetto clinico, soprattutto in presenza di un'anamnesi suggestiva di infezione o esposizione a farmaci, evidenziando nel 36% dei casi, leucocitosi (GB > 10.000 cell/mcl), nel 75% dei casi aumento della PCR (> 0,5 mg/l) e nel 50% incremento della VES¹⁴. La risoluzione del quadro cutaneo avviene nell'arco di 3-5 settimane, senza lasciare sequele.

Eritema marginato

L'eritema marginato è un'eruzione cutanea non pruriginosa caratterizzata da macule di forma anulare o a semicerchi regolari, leggermente

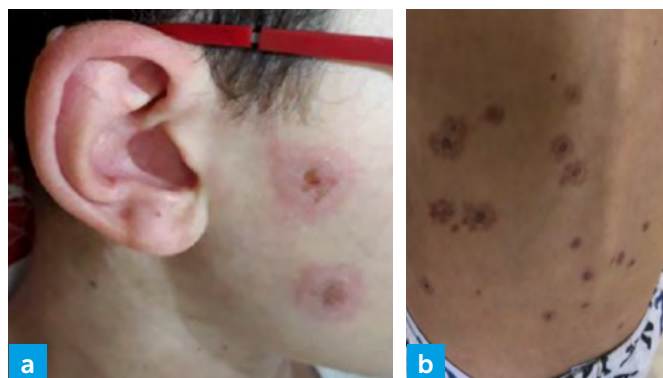


FIGURA 4 (a, b). Caratteristiche lesioni "a coccarda" dell'eritema multiforme.



FIGURA 5 (a, b). Lesioni cutanee dell'eritema marginato.

rilevate, con un bordo eritematoso rotondo o serpiginoso nettamente delimitato e con un'area centrale più pallida. L'eritema marginato si manifesta principalmente sul tronco e sugli arti, raramente sul viso e su altre aree esposte. L'eruzione cutanea è migrante, transitoria, può durare solo ore o qualche giorno, e svanisce senza lasciare esiti. Non è dolorosa, scompare alla digitopressione ed è accentuata dal calore (Fig. 5).

L'esatta fisiopatologia dell'eritema marginato non è chiara, sebbene sia stato suggerito un meccanismo mediato dalla bradichinina¹⁶.

L'eritema marginato è caratteristico della febbre reumatica (< 5%) ma può manifestarsi anche in corso di malattia di Lyme e, meno frequentemente, di glomerulonefrite o sepsi¹⁷. L'eritema marginato inoltre

può precedere o accompagnare l'angioedema ereditario sebbene possa verificarsi anche in modo indipendente. Nel primo caso l'eruzione cutanea si manifesta in circa il 42-58% dei bambini con angioedema ereditario da deficit di C1-INH, compresi i neonati¹⁸. Deve essere distinto dall'orticaria in cui l'eruzione cutanea è pruriginosa, più diffusa e transitoria e costituita da pomfi più o meno grandi e rilevati.

Orticaria vasculitica

L'orticaria vasculitica è un'eruzione cutanea clinicamente simile all'orticaria caratterizzata da papule pomfoidi, eritematose o purpuree, di diversa grandezza, di forma anulare o a bersaglio, con un'area centrale più chiara, che tendono poi ad evolversi trasformandosi in placche più larghe in cui, specie nelle aree anatomiche di pressione, possono essere presenti elementi purpurici o petecchiali. Le lesioni cutanee persistono nella stessa sede per più di 24 ore, in media per 3-4 giorni, al contrario dell'orticaria acuta in cui i pomfi scompaiono rapidamente e migrano di continuo nelle diverse aree del corpo, sono pruriginose ma possono associarsi anche a sensazione di bruciore o dolore (Fig. 6)¹⁵.

La prevalenza dell'orticaria vasculitica non è nota, nei due terzi dei casi si manifesta in donne giovani mentre è rara nel bambino¹⁹.

Clinicamente si distinguono due varianti di orticaria vasculitica: normocomplementemica e ipocomplementemica. Entrambe, in particolare la seconda, possono essere associate a sintomi sistemici come angioedema, artralgie, dolore addominale o toracico, febbre, episclerite, uveite e fenomeno di Raynaud. La forma ipocomplementemica



FIGURA 6. Orticaria vasculitica.

si associa a patologie sistemiche, come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico, e può insorgere dopo processi infetti sostenuti principalmente da agenti virali (EBV, HBV, HCV).

L'eziopatogenesi della malattia è a tutt'oggi poco chiara. Numerosi autori sostengono che alla base della malattia possa esserci una reazione da ipersensibilità di tipo III contro antigeni non conosciuti con conseguente formazione di immunocomplessi sulle pareti dei vasi sanguigni, successiva attivazione del complemento e chemiotassi neutrofila cui segue il rilascio di enzimi proteolitici, elastasi e collagenasi, capaci di danneggiare la parete vascolare. Anche gli eosinofili potrebbero essere coinvolti nelle prime fasi di sviluppo delle lesioni vascolari. I pazienti con orticaria vasculitica ipocomplementemica hanno maggiori probabilità di presentare autoanticorpi anti C1q e verso cellule endoteliali vascolari. Rara invece è la presenza di autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili^{20,21}. Istologicamente, l'orticaria vasculitica appare come una vasculite leucocitoclastica che interessa in gran parte i piccoli vasi e le venule post-capillari delle papille dermiche¹³. La diagnosi definitiva richiede l'esecuzione della biopsia cutanea. Nel bambino l'orticaria vasculitica deve essere differenziata da quadri clinici simili quali l'orticaria comune, l'orticaria multiforme, l'edema emorragico acuto dell'infanzia, l'eritema marginato, la porpora di Schonlein-Henoch e da altre vasculiti sistemiche²².

Edema acuto emorragico dell'infanzia

L'edema acuto emorragico dell'infanzia, o malattia di Finkel-Stein, è una rara vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi, che colpisce generalmente bambini di età inferiore a 2 anni¹⁵. Si verifica prevalentemente nei mesi invernali ed è spesso associato o preceduto da infezioni delle vie aeree (*Adenovirus*, *Coxsackievirus B*, streptococchi, stafilococchi, micobatteri), oppure da vaccinazioni o terapie farmacologiche con penicillina, cefalosporine, paracetamolo. Queste osservazioni potrebbero suggerire una patogenesi immunologica mediata da immunocomplessi indotti da stimoli antigenici infettivi o farmacologici.

L'edema acuto emorragico è caratterizzato tipicamente dalla triade febbre, edemi e lesioni cutanee che insorge acutamente. Gli elementi cutanei sono generalmente purpurici ed ecchimotici, con diametro di 1-5 cm ed un aspetto a "coccarda" o a "rosetta" (Fig. 7). Le sedi più colpite sono le orecchie, il volto, gli arti e la regione genitale. Raramente possono essere interessati anche il tronco e le mucose. Istologicamente, l'edema acuto emorragico dell'infanzia è una vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi, in particolare capillari e venule post-capillari del derma (superiore e medio), caratterizzata da infiltrati perivascolari di cellule polimorfonucleate, linfociti ed eritrociti. All'immunofluorescenza si evidenziano depositi di immunocomplessi, fibrinogeno e C3.

Gli esami di laboratorio non evidenziano alterazioni significative o specifiche. Talora sono stati descritti un aumento degli indici di flogosi, leucocitosi ed eosinofilia. Il profilo coagulativo è sempre nella norma. Raramente sono state riportate microematuria o lieve proteinuria, entrambe transitorie. Nonostante il quadro cutaneo possa apparire allarmante, il bambino presenta buone condizioni generali



FIGURA 7. Tipiche lesioni cutanee dell'edema acuto emorragico dell'infanzia.

e non sono riscontrabili complicanze sistemiche né manifestazioni vasculitiche extracutanee. Il decorso della malattia è sempre benigno e la risoluzione spontanea e completa avviene entro 1-3 settimane.

Reazione simil-malattia da siero

Per reazione simil-malattia da siero (Serum sickness-like reaction-SSLR) si intende una reazione immunologica caratterizzata da rash cutaneo ed artralgie, con o senza febbre, che si manifesta a seguito dell'assunzione di farmaci (spesso antibiotici beta lattamici), vaccinazioni o infezioni²³. La prevalenza di questa patologia in età pediatrica non è nota perché poco conosciuta o confusa con altre patologie cutanee come l'orticaria acuta, l'orticaria multiforme, l'eritema multiforme, rash infettivi o altre reazioni a farmaci. Anche la fisiopatologia non è ancora ben definita, tuttavia il meccanismo con cui farmaci o altri agenti attivano questa reazione sembra essere diverso dalla classica SS, perché non legato alla formazione di immunocomplessi circolanti né ad alterati livelli ematici di complemento^{24,25}.

Le manifestazioni cutanee nella SSLR sono prevalentemente di tipo orticarioide con piccole papule eritematose che tendono gradualmente ad espandersi delimitando un'area centrale più chiara o leggermente purpurica. Le lesioni compaiono inizialmente nelle aree flessorie o al tronco per poi coinvolgere potenzialmente tutta la superficie cutanea. Possono anche localizzarsi al volto, in sede labiale o periorbitale, simulando un angioedema ma senza interessamento della lingua e della mucosa buccale. Edema ed eritema possono presentarsi anche alle mani o ai piedi.

A differenza dell'orticaria acuta, le lesioni persistono per giorni nella stessa area. Occasionalmente, possono residuare aree di iperpigmentazione di colore violaceo. A differenza dell'orticaria classica, il prurito nella SSLR è lieve o talvolta assente, possono invece essere presenti dolore e sensazione di bruciore²⁶.

In più dei due terzi dei casi, i pazienti presentano artralgie a carico delle articolazioni metacarpo-falangee, delle ginocchia, dei polsi, delle

caviglie e della spalla. Sono altresì riscontrabili impotenza funzionale e zoppia²⁷. La diagnosi di SSLR è clinica, ad oggi infatti non sono disponibili esami di laboratorio specifici²⁸.

Una volta posta diagnosi di SSLR, il farmaco offensivo deve essere sospeso ed evitato in occasioni future al fine di evitare nuove reazioni, più rapide e gravi²⁴.

Artrite idiopatica giovanile

Nelle malattie reumatiche infantili le manifestazioni cutanee sono molto frequenti e sono spesso così tipiche e caratteristiche da essere inserite nei criteri diagnostici dei diversi quadri clinici. Nel caso dell'esordio sistemico dell'artrite idiopatica giovanile il *rash* cutaneo che si manifesta all'inizio della malattia è patognomonico tanto che l'assenza di questo sintomo specifico rende la diagnosi piuttosto improbabile.

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria cronica che interessa principalmente le articolazioni. La forma sistemica è caratterizzata dalla presenza di febbre e lesioni cutanee che possono comparire prima dell'artrite o durante il decorso della malattia e si associano ad altre manifestazioni cliniche quali dolore muscolare, epatosplenomegalia, linfadenomegalia e sierositi (pericardite, pleurite). Nell'AIG sistemica durante le puntate febbrili, che si verificano in genere una o due volte al giorno all'incirca alla stessa ora, si evidenzia caratteristicamente un *rash* cutaneo molto fugace, maculo-papuloso, di colore rosa salmone, localizzato soprattutto al tronco e agli arti (Fig. 8)¹³. Le lesioni cutanee sono generalmente di piccole dimensioni, possono essere leggermente pruriginose, anche se solitamente non lo sono e questo è un altro elemento distintivo dall'orticaria comune. ed essere scatenate anche da uno stimolo meccanico (fenomeno di Koebner)¹³.

Le criopirinopatie

Con il termine "criopirinopatie" o CAPS (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) si identifica un gruppo di rare malattie autoinfiammatorie che includono la febbre familiare da freddo (FCAS), la sindrome di

Muckle-Wells (MWS) e la sindrome cronica infantile cutanea neurologica articolare (CINCA).

Queste malattie presentano alcuni sintomi comuni come febbre, eruzione orticarioide ed interessamento articolare di severità variabile, che si associano ad un quadro variabile di flogosi sistemica.

Inizialmente descritte come entità cliniche distinte, sono considerate il *continuum* di un'unica condizione la cui gravità dipende dalla mutazione che coinvolge il gene NLRP3 che codifica la criopirina, una proteina che svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione dell'interleuchina 1 beta.

La FCAS è la condizione clinicamente più lieve, la CINCA quella più severa, mentre i pazienti affetti da MWS presentano un quadro clinico di severità intermedia.

La comparsa di lesioni orticarioidi in epoca neonatale deve indurre il sospetto diagnostico di CINCA. Questa sindrome si manifesta infatti già nei primi giorni di vita con la comparsa di un'eruzione cutanea caratterizzata da maculo-papule diffuse, scarsamente rilevate, di forma anulare e di diverse dimensioni, che presentano un andamento variabile nel corso della giornata (Fig. 9) e non regrediscono mai completamente nel tempo¹⁵.

In questi pazienti il *rash* cutaneo è prevalentemente simmetrico, si di-



FIGURA 8. Tipo *rash* orticarioide in un bambino affetto da AIG ad esordio sistemico.



FIGURA 9. Tipo *rash* orticarioide in un bambino affetto da sindrome CINCA.

istribuisce al tronco o alle estremità risparmiando abitualmente il capo al contrario dell'orticaria in cui i pomfi eritematosi e pruriginosi si distribuiscono in modo asimmetrico in ogni parte del corpo.

Il prurito, molto frequente e fastidioso nell'orticaria, in queste malattie può essere assente o modesto ed è scarsamente responsivo a terapia antistaminica. Le lesioni cutanee possono talvolta suscitare una sensazione di bruciore. Istologicamente la CINCA si caratterizza per un infiltrato di cellule polimorfonucleate in assenza di segni di vasculite o proliferazione delle mast-cellule. Ai segni cutanei si associano sintomi sistemici quali febbre, epatosplenomegalia, artrite, lesioni ossee (ipertrofia del nucleo di ossificazione della patella) ma anche ritardo mentale, sordità, atrofia del nervo ottico, meningiti asettiche.

Mastocitosi

È un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un'abnorme proliferazione clonale di mastociti in uno o più organi. Nel bambino le forme cutanee sono quelle più comuni e possono essere distinte in mastocitoma isolato o multiplo, mastocitosi cutanea diffusa ed orticaria pigmentosa. In quest'ultima, la forma più frequente, (70% dei casi), le lesioni si presentano sotto forma di maculo-papule tondeggianti o ovalari, lievemente rilevate e di colorito brunastro, talvolta pruriginose, di dimensioni variabili (da pochi mm a 2 cm), che si distribuiscono in modo casuale (a "pelle di leopardo") soprattutto al tronco, ma anche agli arti e al cuoio capelluto, molto meno al volto, senza interessare il palmo delle mani e la pianta dei piedi (Fig. 10)²⁹. A volte si possono osservare lesioni bollose transitorie (variante "bollosa") specie nei primi 2 anni di vita. Nell'orticaria pigmentosa la comparsa di nuovi elementi è in genere progressiva nei primi due anni di vita, successivamente le lesioni subiscono una lenta e graduale involuzione che si completa in 5-10 anni senza esiti.

Una caratteristica della mastocitosi è la positività del segno di Darier, ovvero la comparsa di una eruzione eritemato-pomfoide dopo sfregamento meccanico della lesione cutanea per circa 10 secondi.

La diagnosi si basa sulla clinica, sul riscontro di un aumentato numero di mastociti in sezioni biotiche cutanee e sulla presenza della mutazione del gene c-Kit²⁹.

Pitiriasi rosea

La pitiriasi rosea di Gibert è una dermatite eritemato-desquamativa benigna che colpisce prevalentemente soggetti tra i 10 e i 40 anni, sebbene non sia infrequente anche al di sotto dei 10 anni. L'eziologia è sconosciuta anche se sono stati identificati possibili *triggers* virali, in particolare gli herpesvirus HHV6 e HHV7³¹. La caratteristica morfologia delle lesioni cutanee, la distribuzione ed il decorso clinico consentono una diagnosi quasi sempre immediata. Inizialmente compare la cosiddetta "chiazza madre" che si presenta come un'area eritemato-squamosa, di forma ovale, di diametro variabile da 2 a 10 cm, di colorito roseo-giallastro, ben delimitata da un anello periferico più iperemico e furfuraceo localizzata al tronco nel 50% dei casi (Fig. 11). Dopo 5-15 giorni compaiono chiazze analoghe di diversa grandezza. La malattia dura circa 1-2

mesi, manifestandosi con gittate subentranti di lesioni di dimensioni e numero progressivamente ridotte nel tempo^{30,31}. A differenza dell'adulto, nel bambino la pitiriasi rosea non è sempre accompagnata da prurito e può esitare in macchie discromiche senza esiti permanenti.

CONCLUSIONI

In età pediatrica, l'orticaria acuta è prevalentemente una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea. Nella maggior parte dei casi si associa a processi infettivi a carico delle vie aeree superiori o dell'apparato urinario. Meno frequentemente è espressione di patologia allergica e può in alcuni casi anche essere una delle manifestazioni cliniche dell'anafilassi, una condizione potenzialmente fatale e che richiede un tempestivo intervento terapeutico. Numerose altre patologie dell'infanzia possono presentarsi con lesioni cutanee eterogenee che possono mimare l'orticaria e l'angioedema, ed è quindi fondamentale che il pediatra sia in grado di riconoscerle e differenziarle.



FIGURA 10. Mastocitosi cutanea.



FIGURA 11. Pitiriasi rosea di Gibert. La lesione di dimensioni maggiori è la "chiazza madre".

Bibliografia

- 1 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414. doi:10.1111/all.13397.
- 2 Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:212-9. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.3.212>
- 3 Schaefer P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2017;95:717-24.
- 4 Capra L, Ricci G, Baviera G, et al. Orticaria acuta: Linee Guida SIAIP. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2012;26(06):19-23.
- 5 Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x>
- 6 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;129:1307-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.043>
- 7 Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- 8 Medscape. Acute urticaria. <https://emedicine.medscape.com/article/137362-overview>. Subscription required. Accessed April 19, 2020.
- 9 Shah KN, Honig PJ, Yan AC. Urticaria multiforme: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119:e1177-83.
- 10 Sempau L, Martín-Sáez E, Gutiérrez-Rodríguez C, et al. Urticaria multiforme: a report of 5 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:e1-5.
- 11 Samorano LP, Fernandez VV, Valente NY, et al. Urticaria multiforme: two cases with histopathological findings. *Allergol Int* 2017;66:154.
- 12 Emer JJ, Bernardo SG, Kovalerchik O, et al. Urticaria multiforme. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:34-9.
- 13 Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013;26:467-75.
- 14 Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, et al. Paediatric erythema multiforme: epidemiological, clinical and laboratory characteristics. *Acta Derm Venereol* 2017;97:489-92.
- 15 Auluck FA, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
- 16 Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1-13.
- 17 Chakraborty PP, Chakraborty M. Erythema marginatum rheumaticum. *IDCases* 2016;4:1-2.
- 18 Rasmussen E, Valente De Freitas P, et al. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2016;96:373-6.
- 19 Hamad A, Jithpratuck W, Krishnaswamy G. Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:394-8.
- 20 Athur, AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013;26:467-4.
- 21 Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, et al. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1400-7.
- 22 Alexopoulos A, Dakoutrou M, Stefanaki K, et al. Pediatric vasculitis: a single center experience. *Int J Dermatol* 2017;56:1130-8.
- 23 Yorulmaz A, Akın F, Sert A. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol* 2018;37:1389-94.
- 24 De Schryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe serum sickness-like reaction: challenges in diagnosis and management. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015;6.
- 25 Warrington R, Silviu-Dan F, Wong ST. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):60.
- 26 Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A. Serum sickness-like reaction in children: review of the literature. *EMJ Dermatol* 2019;7:106-111.
- 27 Patel S. Serum sickness-like reaction in children: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:AB6.

- ²⁸ Shiari R, Fatemeh RS, Rowshanzamiret E, et al. Clinical and laboratory profile of serum sickness-like reaction in children. *Ind J Rheumatol* 2011;6:173-7.
- ²⁹ Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
- ³⁰ Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpes viral etiology. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:303-18.
- ³¹ Ugazio AG, Marseglia GL. *Immunologia e allergologia pediatrica* – Nuova edizione. Pisa: Pacini Editore 2019.