

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Orticaria cronica e tiroidite autoimmune: un'associazione da ricercare in pediatria

Giovanni Indirli

Ospedale S. Giuseppe da Copertino – Copertino (LE)

Indirizzo per corrispondenza: gindirli@libero.it

AN ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC URTICARIA AND THYROID AUTOIMMUNITY

Keywords: Urticaria, thyroid autoimmunity

Summary The Authors describe a case of urticaria associated with autoimmune thyroiditis in a 13 years old girl. Although this association is not frequent among children, it should be investigated in all cases of chronic urticaria. Physical examination, personal and family history could be the first tools to suspect an autoimmune thyroiditis. Some considerations on the treatment of subclinical hypothyroidism are discussed

INTRODUZIONE

La Sindrome Orticaria-Angioedema (SOA) è un'affezione frequente nella popolazione generale. Il 15–20% dei soggetti ha presentato almeno un episodio della sindrome nella vita. La frequenza in pediatria non è facilmente calcolabile ma è probabile che possa essere tra il 4,5 e il 7,5% con età media di comparsa che si situa negli anni immediatamente precedenti l'età scolare (1-2). Entrambi i sessi sembrano ugualmente interessati.

Il criterio più frequentemente seguito ai fini della classificazione della SOA è quello temporale, per cui si distinguono forme **acute** la cui durata è inferiore alle 6 settimane, e forme **croniche** se la durata è pari o superiore alle 6 settimane: in quest'ultimo caso i sintomi sono presenti quotidianamente o quasi e consistono di pomfi pruriginosi che individualmente durano meno di 24 ore (1-3). Il limite temporale di 6 settimane deve essere comunque considerato orientativo e non vincolante ai fini della decisione di intraprendere o meno gli accertamenti diagnostici: tale decisione deve basarsi sempre su criteri clinici e anamnestici. L'orticaria cronica si associa ad angioedema in circa il 50% dei casi (4) e la sua frequenza in età pediatrica è molto incerta (valori molto diffusi in letteratura e variabili dal 5 al 20-30% dei casi di orticaria) (1-5); la sua prognosi sembra migliore nel bambino tendendo a guarire entro i 2 – 3 anni contro una durata media di 3-5 anni nell'adulto (1).

CASO CLINICO

M. è una ragazzina di 13 anni, nata a termine da parto spontaneo, di peso normale alla nascita. Allattata al seno per i primi 2 mesi e poi con latte adattato, divezzamento a 6 mesi. Nulla di patologico in epoca neonatale né nel 1° anno di vita. Nessun evento patologico di rilievo durante la prima e seconda infanzia (parotite a 5 anni e varicella a 6 anni).

Nell'anamnesi familiare si riscontra come dato significativo la presenza, in una sorella più grande, di un deficit congenito e isolato di IgA e di Alopecia Areata all'età di 16 anni: tale ultimo problema risulta al momento completamente risolto.

I primi di Agosto del 2004, in pieno benessere, sono comparsi pomfi di colore rosso chiaro, diffusi agli arti superiori ed inferiori in tutta la loro estensione fino a comprendere le natiche con interessamento meno intenso anche del volto e accompagnati da prurito molto intenso. La forma cutanea tendeva ad attenuarsi con scomparsa della maggior parte delle lesioni nelle ore serali, ma con ricomparsa di nuovi pomfi al mattino successivo e ciò con ritmo quotidiano. I pomfi avevano una grandezza media di 3-4 cm. ma tendevano, in alcune sedi, a confluire, non mostravano predilezione per le zone di sfregamento (zona della cintura, degli elastici) né per le zone sottoposte a pressione; alla loro scomparsa residuava cute di colorito e aspetto normale.

La ragazzina veniva messa in terapia, dopo i primi giorni, con Cetirizina: 1 cpr. da 10 mg. al mattino che determinava una risoluzione parziale della sintomatologia; tale terapia veniva proseguita fino ai primi di settembre.

Verso la metà dello stesso mese 1° episodio di angioedema con interessamento molto intenso delle labbra e del naso: veniva intrapresa terapia con metilprednisolone per os a dosi progressivamente decrescenti per una settimana; contemporaneamente iniziava terapia associata con un antistaminico di nuova generazione (levocetirizina, 1 cpr. da 5 mg al mattino) più un antistaminico di vecchia generazione (idrossizina, 1 e poi 2 cpr. da 25 mg la sera) e proseguiva tale terapia fino agli inizi di ottobre. In questo stesso periodo, dopo pochi giorni dalla sospensione della terapia sopra indicata, 2° violento episodio di angioedema con interessamento delle labbra, delle palpebre e della fronte: effettuava un 2° breve ciclo di terapia cortisonica per os e riprendeva la terapia con i 2 antistaminici associati fino ai primi di novembre, quando si decideva di sospendere la terapia in maniera molto graduale.

Da allora l'orticaria di M. non è più ricomparsa e la ragazza gode di ottima salute, potendo fare a meno di qualsiasi farmaco ed assumendo una dieta senza alcuna restrizione.

M. è giunta alla nostra osservazione agli inizi di novembre. Dal punto di vista obiettivo non presenta nessun segno patologico: ha completato in maniera armonica e completa il suo sviluppo puberale che è iniziato e si è svolto nei tem-

pi e nelle modalità normali; presenta una altezza pari a cm 165 (75°-90° centile) e un peso pari Kg.51 (@ 50° centile); P.A.: 110/70 mm Hg e una F.C.:72/min. Unico dato obiettivo è la positività del test per dermatografismo rosso con reazione evidente che si attenua e scompare nel giro di dieci minuti.

Dopo aver raccolto l'anamnesi personale e familiare e dopo un'accurata valutazione clinica della paziente, abbiamo deciso di sottoporla ad alcuni accertamenti diagnostici. Riportiamo uno dei protocolli di diagnosi dell'Orticaria Cronica che abbiamo desunto dall'abbondante letteratura esistente sull'argomento: Anamnesi familiare e personale completa; esame fisico generale, esami di sangue (emocromo completo, VES, chimica clinica, test di funzionalità epatica, TAS, C3 e C4, FT4 e TSH, IgE totali). Pannello autoimmune: ANA e anti DNA se ANA positivi, Anticorpi anti muscolo liscio, anti c. parietali, anti TPO e antitireoglobulina, Immunocomplessi circolanti.

Pannello infettivo: HBsAg., titoli anticorpali per i virus dell'epatite B e C, TORCH, Epstein Barr virus, C-urea breath test per la dimostrazione di *Helicobacter pilori*, coprocultura e parassitologico delle feci su 3 campioni di feci fresche a giorni alterni, es. urine, tampone faringeo per *Streptococcus b hemolyticus*, tampone vulvo – vaginale.

Rx seni paranasali e torace, Skin prick test per Acari, Alternaria, pelo e forfora del gatto e del cane, cereali, uovo, pesce, carne, frutti, legumi, solanacee, latte vaccino e soia.

Test con il cubetto di ghiaccio e "skin stroking" per il dermatografismo.

Ci preme sottolineare, comunque, **chetale protocollo va applicato con estrema duttilità**, lasciandosi guidare dai rilievi anamnestici e dalla clinica **evitando l'esecuzione di esami**

inutili, costosi e qualche volta potenzialmente dannosi (Rx torace e seni paranasali) quando non vi sia una precisa indicazione clinica. Anche nel caso di M. gli accertamenti sono stati selezionati, essendoci limitati all'esecuzione degli es. di routine generali, del dosaggio degli ormoni tiroidei e di un panel ridotto di es. immunologici (ANA, Immunocomplessi Circolanti, Anticorpi anti-Perossidasi Tiroidea, Anticorpi anti-Tireoglobulina, dosaggio delle Immunoglobuline).

Gli accertamenti eseguiti risultano tutti perfettamente nella norma fatta eccezione per gli anticorpi anti-tiroide: risultava, infatti, un valore estremamente elevato degli anti TPO (>1000 UI/ml, vn. del laboratorio = fino a 3) e un valore altrettanto elevato degli anti tireoglobulina (> 3000 UI/ml, vn = fino a 50). I valori degli ormoni tiroidei risultavano perfettamente nella norma: FT4 = 9,0 pg/ml (valore negli ipotiroidei < a 6) e TSH = 2,61 micrU/ml. (valore negli ipotiroidei > a 4,2).

In conseguenza di tali risultati abbiamo allargato le nostre indagini diagnostiche ad altre malattie di tipo autoimmune, ma gli anticorpi per la celiachia e quelli per il diabete sono risultati negativi.

L'ecografia tiroidea dimostrava: "*Lobi tiroidei simmetrici modestamente aumentati di volume con ecostruttura diffusamente iperflettente per prevalenza della struttura connettivale a tipo di tireopatia cronica. Non rilevate lesioni occupanti spazio. Assenti linfadenopatie latero-cervicali*".

Abbiamo, inoltre, sottoposto la ragazza a Test con siero autologo, secondo la procedura descritta da Greaves nel 1999, e abbiamo ottenuto un risultato completamente negativo (Figura 1).





1) Spattini A, Cavagni G. La sindrome orticaria-angioedema in età pediatrica (1° parte). *Area Pediatrica* 2001;3(1):5-28. 2) Peruzzi M, de Martino M, Vierucci A. Trattamento delle condizioni croniche di orticaria-angioedema nel bambino. *Prospettive in Pediatria* 1991;21:251-61. 3) Torsten Zuberbier, Malcom W. Greaves, Lennart Juhlin, Anne Kobza-Black, Dieter Maurer, Georg Stingl, Beate M. Henz: Definition, Classification, and Routine Diagnosis of Urticaria: A consensus Report. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2001, 6, 123-127. 4) Greaves MW. Chronic Urticaria. *J. Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72. 5) de Martino M, Peruzzi M, Rossi ME, Galli L, Novembre E, Vierucci A. Meccanismi eziopatogenetici della sindrome orticaria-angioedema nel bambino. *Prospettive in Pediatria* 1991;21:37- 47. 6) Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch. Dis Child* 2003; 88:517-519. 7) Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AM, Bishop M, Lyon JL, Stevens WS. Natural History of Thyroid Abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-70. 8) Marwaha RK, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verma K, Kochupilal N.: Hashimoto's thyroiditis: Country wide screening of goitrous healthy young girls in post-iodization phase in India; *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2000, 85, 3748-802. 9) R.A. Sabroe, C.E.H. Grattan, D.M. Francis, R.M. Barr, A. Kobza Black, M.W. Greaves: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria; *British Journal of Dermatology*, 1999, 140, 446-452. 10) Hide M, Francis D.M., Grattan C.E. H., et al. : Autoantibodies against the high-affinity receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599 11) Zweiman B, Valenzano M., Atkins PC, et al. Characteristics of Histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98. 12) Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol* 2004;114:922-27. 13) Bona G, Bozzola M, Buzi F, de Sanctis G, Tonini G, Bernasconi S. Tiroidine autoimmune *Minerva Pediatrica* 2001;53

(suppl.1):9-12. 14) Volta C, Street ME, R. Vitale R, Cesari S, Bernasconi S. Ipotiroidismo subclinico: trattare o non trattare? *Prospettive in Pediatria* 2004;54:255-60. 15) Moore D.C. Natural course of "subclinical" hypothyroidism in childhood and adolescence; *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-97. 16) Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, et al. The clinical course of Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J. Ped Endocrinol Metab* 2001;14:177-184. Figura 1. Figura. Test con siero autologo negativo S=siero, N=controllo negativo, I=istamina.

DISCUSSIONE

Le malattie autoimmuni della tiroide sono state associate all'orticaria cronica negli adulti, ma le descrizioni in età pediatrica sono veramente rare. In un recente lavoro di Levy e coll. (6) tale associazione era stata riscontrata in solo 8 di 187 bambini (4,3%) con orticaria cronica, tutti di sesso femminile; ancora meno frequente risultava l'associazione in altri lavori precedenti: Rallison et al.(7) riportarono una frequenza dell' 1,27% in 4819 bambini e Marwaha et al. (8) dell' 1,6% in 6283 bambine. L'associazione è più frequente nelle bambine perché lo è anche la tiroidite autoimmune.

La SOA cronica riconosce, nel bambino, diverse cause e tra queste l'eziologia allergica è sicuramente una delle meno frequenti: a tutt'oggi, invece, molti genitori e pediatri ascrivono all'eziologia allergica il "primum movens" della sindrome in oggetto prescrivendo ed attuando diete restrittive tra cui la dieta priva di istamino – liberatori rivelatasi chiaramente inutile. L'individuazione della o delle cause è tuttavia molto frequentemente estremamente difficoltosa e nel 70 – 80% dei casi la diagnosi finale è di forma idiopatica.

A noi sembra, però, che si debba attuare ogni sforzo e si debba approfondire ogni caso al fine di giungere ad una diagnosi eziologia e ciò, non solo e non tanto, ai fini di una terapia eziologia dell'orticaria che in molti casi sembra non risentire della terapia della forma associata, ma soprattutto perché l'associazione, come nel nostro caso, può essere con patolo-

gie importanti che possono richiedere terapie o comunque un follow-up attento e impegnativo.

Ciò anche alla luce dei più recenti lavori che tendono ad individuare nell'ambito delle forme idiopatiche una frazione non trascurabile di orticarie su base autoimmune legate alla presenza nel siero di IgG dirette contro epitopi della catena α del recettore ad alta affinità delle IgE o più raramente contro le IgE stesse (9-11). Tale anticorpo che era stato individuato nel 25-45% di soggetti adulti affetti da orticaria cronica idiopatica, sembra poter giocare un ruolo in una parte non indifferente di tale patologia anche in età pediatrica.

Un recentissimo lavoro degli Allergologi Pediatri di Bari (12) ha dimostrato che la ricerca di tali anticorpi, è in grado di dimostrare la presenza da un minimo del 31 ad un massimo del 40% dei casi di orticaria cronica del bambino, che tale ricerca è in grado di ridurre le forme idiopatiche del 25%, e che il contributo dell'orticaria autoimmune al sottogruppo delle forme idiopatiche è quasi la metà.

Naturalmente gli accertamenti, potenzialmente molto numerosi, devono essere sempre mirati sulla base di quanto scaturito dall'anamnesi e dall'esame fisico; nel nostro caso la possibilità che ci potesse essere in gioco qualche fattore di tipo autoimmune derivava dalla presenza dell'alopecia e del deficit congenito di IgA nella sorella.

Un'altra considerazione riguarda il tipo di comportamento da tenere in un caso come questo.

Ci troviamo di fronte a un caso di tiroidite autoimmune con funzionalità tiroidea normale. La letteratura sull'argomento sembra concorde nel definire la necessità di trattare con l-tiroxina i pazienti con ipotiroidismo conclamato o con ipotiroidismo sub-clinico, vale a dire con quella condizione caratterizzata da livelli sierici di TSH al di sopra del range di riferimento del laboratorio, associati a normali livelli di tiroxina libera (FT4) (13-14). I valori normali del TSH sono variabili a seconda dei laboratori, ma compresi generalmente tra 0,45 e 4,5 micrUI/ml.

Questo a meno che non si decida di trattare la forma per controllare l'evoluzione di un gozzo nodulare di grado elevato.

Noi abbiamo deciso di non trattare la nostra paziente e abbiamo programmato un controllo clinico – laboratoristico, almeno inizialmente, ogni 3 mesi ed una ecografia ogni 6 mesi.

L'orticaria è, al momento, in fase di regressione. In ogni caso, non esistono evidenze certe che il trattamento con tiroxina possa influenzare il decorso della forma; dal punto di vista prognostico, anche se scarsi, i dati relativi all'evoluzione spontanea dell'ipotiroidismo sub-clinico della tiroidite di Hashimoto sono univoci e confortanti: esistono 2 lavori in letteratura sull'argomento (15,16) ed entrambi dimostrano che dopo un follow-up di 6 anni circa, più o meno il 50% dei bambini presentano una normalizzazione della funzionalità tiroidea. Questi dati evidenzerebbero, perciò, che l'evoluzione dell'ipotiroidismo sub-clinico della tiroidite autoimmune non sia, nel bambino, invariabilmente verso l'ipotiroidismo conclamato o, almeno, che ciò avvenga in una percentuale

di casi inferiore rispetto a quello che si verifica nell'adulto nel quale è descritta una percentuale di evoluzione del 2-5 % all'anno.

Bibliografia