

# Come gestire l'orticaria e la mastocitosi

*Massimo Gola*

Dipartimento di Scienze della Salute  
Dermatologia Allergologica e Pediatrica  
Università degli Studi di Firenze  
Azienda USL Toscana Centro



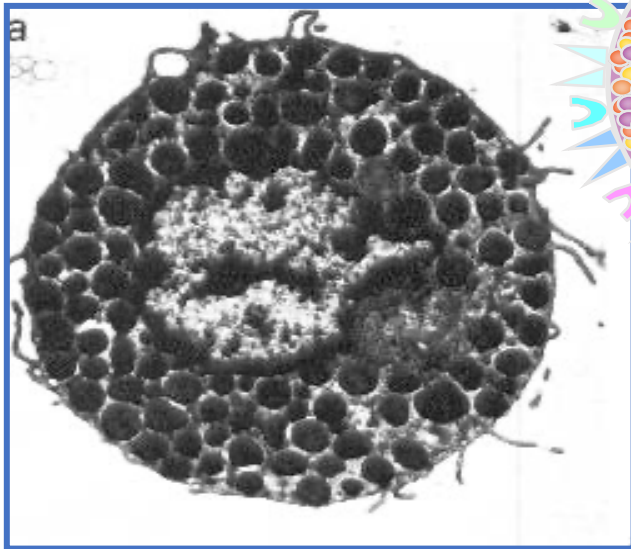
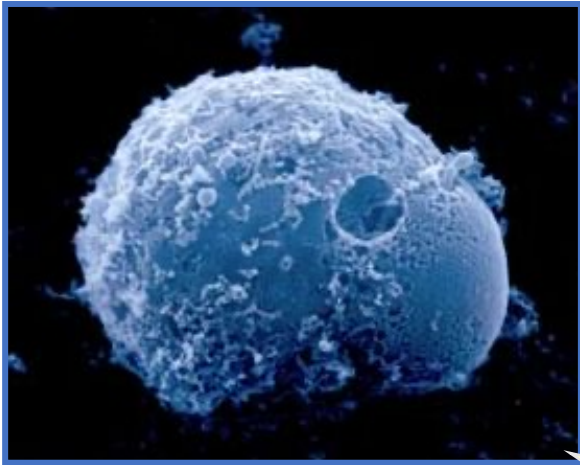
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE  
**DSS**  
DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA SALUTE



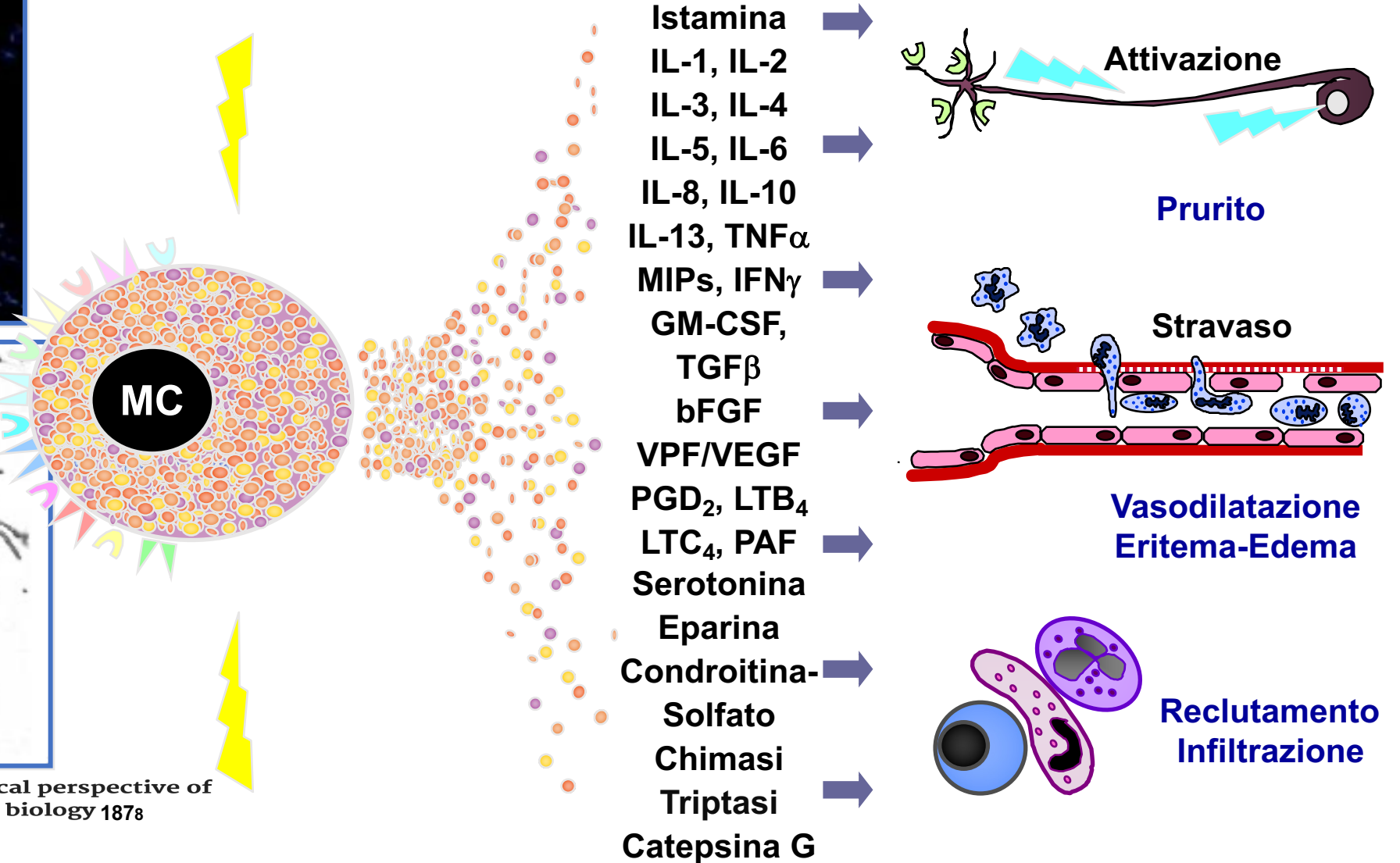
[massimo.gola@uslcentro.toscana.it](mailto:massimo.gola@uslcentro.toscana.it)



# Il mastocita



Paul Ehrlich's mastzellen: a historical perspective of relevant developments in mast cell biology 1878



# Mast cell activations disorders (MCAD)

- **Primary Mast Cell Disorders**

- **Mastocytosis** – clonal MC proliferation
- MC activation syndrome (MCAS) including alfa-tryptasemia

- **Secondary Mast Cell Disorders**

- MC dysfunction in chronic atopic and inflammatory disorders
  - *Inflammatory bowel disease*
  - *Helminth infections*
  - *Asthma*
  - **Chronic spontaneous urticaria (CSU)**
- MC dysfunction, vascular remodeling and response to hypoxic insults
  - *Cancer neovascularization and growth*
  - *Retinal neovascularization in premature infants*
  - *Hypoxic-ischemic encephalopathy*
  - *Bronchopulmonary dysplasia*
  - *Sudden infant death syndrome*

Le evidenze scientifiche più recenti indicherebbero un *insulto ipossico* in età neonatale ed infantile come possibile causa di degranulazione mastocitaria e conseguente comparsa di gravi manifestazioni cliniche

Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S and Arkwright PD  
Mast cell disorders: from Infancy to maturity  
Allergy 2019, 74: 53-63

## DEFINIZIONE delle orticarie

«**Urticaria** is a **eterogeneous group of diseases** characterized by the development of **wheals, angioedema or both**. Urticaria needs to be differentiated from **other medical conditions** where wheals, angioedema or both can occur»



# POMFI – ANGIOEDEMA

## Sindrome orticaria-angioedema SOA



1. **Edema** centrale circondato da **eritema**
2. **Prurito/ bruciore**
3. **Fugacità** (30 min-24 ore)



1. **Edema** improvviso del derma profondo di sottocute e/o mucose
2. **Dolore** (prurito ---)
3. **Lenta risoluzione** (fino a 72 ore)



**POMFI**



**Le orticarie**





Received: 24 June 2021

Revised: 31 August 2021

Accepted: 6 September 2021

DOI: 10.1111/all.15090



WILEY

## GUIDELINES



# The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria

Torsten Zuberbier<sup>1</sup> | Amir Hamzah Abdul Latiff<sup>2</sup> | Mohamed Abuzakouk<sup>3</sup> | Susan Aquilina<sup>4</sup> | Riccardo Asero<sup>5</sup> | Diane Baker<sup>6</sup> | Barbara Ballmer-Weber<sup>7,8</sup> | Christine Bangert<sup>9</sup> | Moshe Ben-Shoshan<sup>10</sup> | Jonathan A. Bernstein<sup>11</sup> | Carsten Bindslev-Jensen<sup>12</sup> | Knut Brockow<sup>13</sup> | Zenon Brzoza<sup>14</sup> | Herberto Jose Chong Neto<sup>15</sup> | Martin K. Church<sup>1,16</sup> | Paulo R. Criado<sup>17</sup> | Inna V. Danilycheva<sup>18</sup> | Corinna Dressler<sup>19</sup> | Luis Felipe Ensina<sup>20</sup> | Luz Fonacier<sup>21</sup> | Matthew Gaskins<sup>19</sup> | Krisztian Gáspár<sup>22</sup> | Aslı Gelincik<sup>23</sup> | Ana Giménez-Arnau<sup>24</sup> | Kiran Godse<sup>25</sup> | Margarida Gonçalo<sup>26</sup> | Clive Grattan<sup>27</sup> | Martine Grosber<sup>28</sup> | Eckard Hamelmann<sup>29</sup> | Jacques Hébert<sup>30</sup> | Michihiro Hide<sup>31,32</sup> | Allen Kaplan<sup>33</sup> | Alexander Kapp<sup>34</sup> | Aharon Kessel<sup>35</sup> | Emek Kocatürk<sup>36</sup> | Kanokvalai Kulthanan<sup>37</sup> | Désirée Larenas-Linnemann<sup>38</sup> | Antti Lauerma<sup>39</sup> | Tabi A. Leslie<sup>40</sup> | Markus Magerl<sup>1,41</sup> | Michael Makris<sup>42</sup> | Raisa Y. Meshkova<sup>43</sup> | Martin Metz<sup>1,41</sup> | Daniel Micallef<sup>4</sup> | Charlotte G. Mortz<sup>44</sup> | Alexander Nast<sup>19</sup> | Hanneke Oude-Elberink<sup>45</sup> | Ruby Pawankar<sup>46</sup> | Paolo D. Pigatto<sup>47</sup> | Hector Ratti Sisa<sup>48</sup> | María Isabel Rojo Gutiérrez<sup>49</sup> | Sarbjit S. Saini<sup>50</sup> | Peter Schmid-Grendelmeier<sup>51</sup> | Bulent E. Sekerel<sup>52</sup> | Frank Siebenhaar<sup>1,41</sup> | Hanna Siiskonen<sup>53</sup> | Angele Soria<sup>54</sup> | Petra Staubach-Renz<sup>55</sup> | Luca Stingeni<sup>56</sup> | Gordon Sussman<sup>57</sup> | Andrea Szegedi<sup>22</sup> | Simon Francis Thomsen<sup>58</sup> | Zahava Vadasz<sup>59</sup> | Christian Vestergaard<sup>60</sup> | Bettina Wedi<sup>61</sup> | Zuotao Zhao<sup>62</sup> | Marcus Maurer<sup>1,41</sup>

# CLASSIFICAZIONE delle orticarie

**Orticaria acuta**

<6 settimane

**10-20% della popolazione**

**Orticaria cronica (CU)**

>6 settimane

**Orticaria cronica spontanea (CSU)**  
(senza precisabile causa scatenante)

**Orticaria cronica inducibile (CINDU)**  
(*trigger* identificabile e dimostrabile)

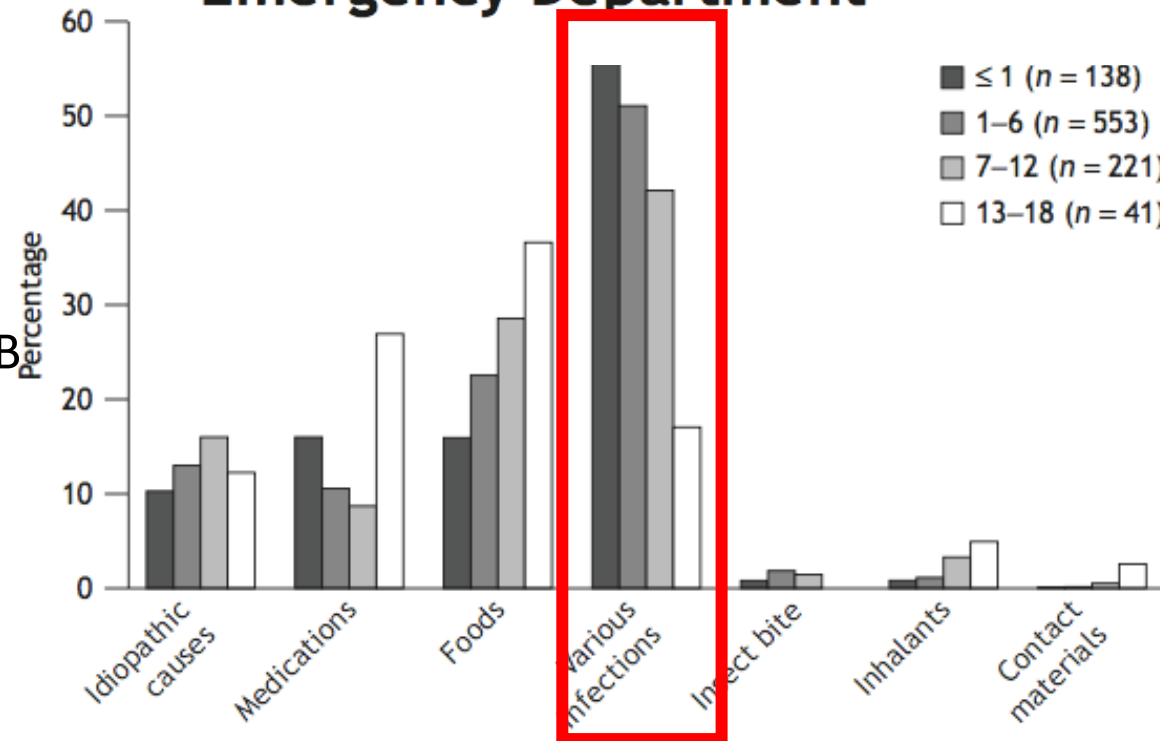
# ORTICARIA ACUTA in età pediatrica: *fattori scatenanti*

- **Infezioni virali** (respiratorie e gastrointestinali) +++

- **Patogeni responsabili:**  
streptococco, mycoplasma pneumoniae, parvovirus B19, norovirus, enterovirus, epatite A o B (orticaria "gialla") e plasmodium falciparum, SARS-CoV-2

- **Esami di laboratorio:**  
leucocitosi, >PCR

## First Attack of Acute Urticaria in Pediatric Emergency Department



**Figure 1** Prevalence of etiologies causing a first attack of acute urticaria in children differed significantly between the four age groups ( $p < 0.001$ ).



# Orticaria acuta post-infettiva

MARIA PAOLA PILIA\*\*, ROSANNA MENEGHETTI\*, GIORGIO LONGO\*

\*UO di Allergologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

\*\*Dipartimento di Pediatria, Clinica Maciotta, Cagliari



- **Picco d'incidenza:** 7 mesi-3 anni
- **Sedi:** arti e tronco (+++), volto. Rara a livello palmo-plantare
- **Clinica:** lesioni pomfoidi, pruriginose, con la tendenza a espandersi in forma anulare, arcuata o policiclica + angioedema
  - Dermografismo (+++)
  - **Durata media:** 2-12 giorni
  - Buona risposta alla **terapia antistaminica**
  - Tendenza alla **recidiva** (20-30% dei casi)



**Figura 1.** Tipiche lesioni anulari alla coscia.



**Figura 2.** Lesioni confluenti policicliche (geografiche) agli arti e al tronco.



**Figura 4.** Tipico dermografismo in corso di OPI.

# ORTICARIA ACUTA in età pediatrica: consigli pratici

## Diagnostic work up in Acute Urticaria

«Acute urticaria usually does not require a diagnostic workup, as it is usually **self-limiting**. The only exception is the suspicion of acute urticaria due to a **type I food allergy** in sensitized patients. In this case, **allergy tests** as well as educating the patients may be useful to allow patients to **avoid re-exposure** to relevant causative factors»

# URTICARIA ALLERGICA

## Urticaria: “You’re Probably Just Allergic to Something”

Jordan Smallwood, MD

### ABSTRACT

Urticaria is a common symptom seen in pediatric patients, and it has multiple allergic and nonallergic causes. Unfortunately, it is far too common that when children present acutely for urticaria, they are told that it is an “allergy.” This statement often leads to increased anxiety while the patient waits to be evaluated by an allergist/immunologist. This article discusses the frequency that allergic reactions are involved in urticaria and provides examples of potential nonallergic causes. Additionally, the article discusses approaches to treatment that may be appropriate to initiate in the pediatrician’s office or acute setting. This article is intended to provide a broader understanding of urticaria and its management in the outpatient or emergency setting so that we are able to tell our patients more than “you’re probably just allergic to something.” [*Pediatr Ann.* 2016;45(11):e399-e402.]





# ORTICARIA ACUTA ALLERGICA

1. < 5% dei casi di orticaria acuta
2. Alimenti, farmaci o punture di insetti



## 3 caratteristiche:

1. Insorge **subito** dopo l'esposizione (< 1 ora)
2. **Recidiva** ad ogni esposizione
3. **Breve durata**



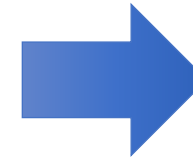
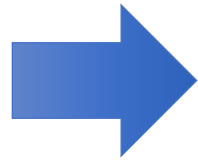
REVIEW ARTICLE

**Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group**

E. R. Gomes<sup>1</sup>, K. Brockow<sup>2</sup>, S. Kuyucu<sup>3</sup>, F. Saretta<sup>4</sup>, F. Mori<sup>5</sup>, N. Blanca-Lopez<sup>6</sup>, H. Ott<sup>7</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>8</sup>, M. Kidon<sup>9</sup>, J.-C. Caubet<sup>10</sup> & I. Terreehorst<sup>11</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

<sup>1</sup>Allergy Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; <sup>2</sup>Division Environmental Dermatology and Allergy Helmholtz Zentrum München/TUM, Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Technical University Munich, Munich, Germany; <sup>3</sup>Department of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey; <sup>4</sup>Pediatric Department, Hospital of Palmanova, A.S.S.5 'Bassa Friulana', Palmanova UD; <sup>5</sup>Allergy Unit, Department of Pediatric, Anna Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence, Italy; <sup>6</sup>Allergy Department, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain; <sup>7</sup>Division of Pediatric Dermatology, Children's Hospital Auf der Bult, Hannover, Germany; <sup>8</sup>University Children's Hospital of Belgrade, Medical Faculty University of Belgrade, Belgrade, Serbia; <sup>9</sup>Allergy and Clinical Immunology Unit and Institute for Pediatric Pulmonology and National CF Center, Safra Children's Hospital, Tel Hashomer, Israel; <sup>10</sup>Division of Pediatric Allergy, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>11</sup>Department of ENT and Pediatrics, AMC, Amsterdam, The Netherlands

**Spesso sono solo  
COFATTORI  
ATTENZIONE A  
ETICHETTARE IL BAMBINO  
COME ALLERGICO**



**Vera allergia a  
farmaci???**



**Orticaria acuta da Panacef**

- **Beta-lattamici (+++)**, macrolidi, sulfamidici e FANS
- Rash maculo-papulare (+++), **orticaria**, sintomi respiratori, anafilassi, serum sickness like reaction



Pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare

## Cinque raccomandazioni della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

**Non eseguire di routine test allergologici in bambini affetti da orticaria acuta.**

2

La diagnosi di orticaria acuta è fondamentalmente clinica e le infezioni (in particolare virali) rappresentano nel bambino la causa nettamente più frequente. Solo quando è presente uno stretto rapporto temporale tra l'ingestione dell'alimento e la comparsa dell'eruzione orticarioide è indicato procedere con test per le allergie: le indagini di laboratorio non sono indicate in prima istanza per cui è opportuno limitarsi al test cutaneo con estratto del commercio (SPT) o con alimento fresco (prick + prick).



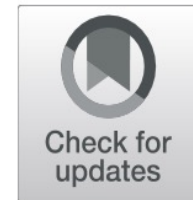
# Orticaria cronica in età pediatrica

# ORTICARIA CRONICA

REVIEW

Open Access

## Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline



Carlo Caffarelli<sup>1†</sup>, Francesco Paravati<sup>2†</sup>, Maya El Hachem<sup>3</sup>, Marzia Duse<sup>4</sup>, Marcello Bergamini<sup>5</sup>, Giovanni Simeone<sup>6</sup>, Massimo Barbagallo<sup>7</sup>, Roberto Bernardini<sup>8</sup>, Paolo Bottau<sup>9</sup>, Filomena Bugliaro<sup>10</sup>, Silvia Caimmi<sup>11</sup>, Fernanda Chiera<sup>2</sup>, Giuseppe Crisafulli<sup>12</sup>, Cristiana De Ranieri<sup>13</sup>, Dora Di Mauro<sup>14</sup>, Andrea Diociaiuti<sup>3</sup>, Fabrizio Franceschini<sup>15</sup>, Massimo Gola<sup>16</sup>, Amelia Licari<sup>11</sup>, Lucia Liotti<sup>17</sup>, Carla Mastrorilli<sup>18</sup>, Domenico Minasi<sup>19</sup>, Francesca Mori<sup>20</sup>, Iria Neri<sup>21</sup>, Aurelia Pantaleo<sup>22</sup>, Francesca Saretta<sup>23,24</sup>, Carlo Filippo Tesi<sup>10</sup>, Giovanni Corsello<sup>25</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>11</sup>, Alberto Villani<sup>26</sup> and Fabio Cardinale<sup>18\*</sup>

# Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children: A Systematic Review

Carlo CAFFARELLI<sup>1</sup>, Barbara CUOMO<sup>2</sup>, Fabio CARDINALE<sup>3</sup>, Salvatore BARBERI<sup>4</sup>, Carlotta POVESI DASCOLA<sup>1</sup>, Fabio AGOSTINIS<sup>5</sup>, Fabrizio FRANCESCHINI<sup>6</sup> and Roberto BERNARDINI<sup>7</sup>

Acta Derm Venereol 2013; 93: 268–272

Table II. *Diagnosis in children with chronic urticaria*

| Diagnosis                                        | n (%)          |
|--------------------------------------------------|----------------|
| Idiopathic                                       | 316/565 (55.9) |
| Autoimmune (positive autologous serum skin test) | 76/267 (28.4)  |
| Physical triggers                                | 59/391 (15)    |
| Allergy/intolerance                              | 52/565 (9)     |
| Additives                                        | 18/95 (18.9)   |
| Food allergy                                     | 22/565 (3.8)   |
| Drugs                                            | 7/298 (2.3)    |
| Inhalant allergy                                 | 5/268 (1.8)    |
| Parasites                                        | 14/394 (3.5)   |
| Infections                                       | 33/307 (1)     |
| Thyroid disease                                  | 0/220          |
| Collagen vascular disease                        | 0/485          |

84.3%



# ORTICARIA CRONICA: consigli pratici

## The diagnostic work up in CU

The diagnostic work up of CSU has three major aims:

- 1) exclude differential diagnoses**
- 2) identify triggers of exacerbation** or, where indicated, any underlying causes
- 3) assess disease activity**, impact and control

# Orticaria come epifenomeno di patologie di vario tipo

- **Orticaria e angioedema come segno di malattie sistemiche**
  - Endocrinopatie
  - Celiachia
  - Collagenopatie
  - Malattie emolitiche, linfoma, leucemia
- **Sindromi orticarioidi**
  - CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome)/ NOMID (alterazione del gene codificante per la criopirina)
  - Sindrome di Muckle-Wells
  - Sindrome di Well
  - Sindrome di Schnitzler
  - Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS)
  - Sindrome di Gleich (Angioedema ricorrente con eosinofilia)
- **Orticaria come prodromo di anafilassi (1%)**
- **Angioedema ereditario**

# L'ANAMNESI: L'INIZIO della DIAGNOSI

*Recommendation. History and physical examination are the guide to identify a possible underlying cause of CU and decide whether other diagnostic tests are needed (Level of evidence V. Strength of recommendation A).*

- Frequenza e durata
  - Angioedema
  - Storia familiare
  - Età d'insorgenza
  - Fattori scatenanti
- Segni e sintomi sistemici

# ORTICARIA CRONICA: algoritmo diagnostico

Average wheal duration  
>24 hours

- Vasculitic U: skin biopsy
- Delayed pressure U:  
specific diagnostic test

Average wheal duration <24 hours

- If patient's history and physical examination suggest that lesions are inducible :
- Physical U: specific diagnostic test
- U due to foods or drugs: skin tests, serum specific IgE, provocation test
- U due to infections: specific laboratory tests
- Recurrent isolated AE: test for complement, C4, C1-INH levels and function
- Perform gene mutation analysis for hereditary periodic fever syndromes (eg, cryopyrin-associated periodic syndrome), if strongly suspected

If negative



- Differential blood count and CRP and/or ESR
- Diagnostic tests for celiac disease and/or thyroid disorders



# ORTICARIA CRONICA in età pediatrica

## The diagnostic work up in CU

The diagnostic work up of CSU has three major aims:

- 1) exclude differential diagnoses**
- 2) identify triggers of exacerbation or, where indicated, any underlying causes**
- 3) assess disease activity, impact and control**

# ORTICARIA CRONICA SPONTANEA

- *What is the role of infections/infestations in children's CU?*

Answer. The evidence on the role of viruses, bacteria or parasites in inducing CU is sparse and limited to single cases or case series. Few paediatric patients with CU and parasitical infestations that healed after the eradication of parasites have been described. This correlation has been occasionally reported in other infections (Level of evidence V).

- *What is the role of allergy in CU in children?*

Answer. There is no clear evidence that food allergens or medications provoke CU in children (Level of evidence V).

In children with CU, COX-1 inhibitors should not be used unless necessary because they could aggravate symptoms. (Level of evidence IV. Strength of recommendation D).

## Nessuna evidenza riguardo al ruolo di:

- Infezioni virali, batteriche (*H.pylori*) e parassitarie
- Aereoallergeni, trofoallergeni e farmaci (*NSAIDs e inibitori di COX-1* possono causare riacutizzazioni)
- Allergie da contatto

# ORTICARIA CRONICA SPONTANEA

**WHAT  
TO DO?**

Question 16. Which diagnostic workup is appropriate for children with CSU?

Recommendation. In children with CSU with negative history and physical examination, it could be considered to perform blood tests for inflammatory diseases (blood cell count, CRP, ESR (Level of evidence V. Strength of recommendation B), and to test for autoimmune diseases (celiac disease, thyroiditis) (Level of evidence V. Strength of recommendation B.)

**2019**

- **Emocromo con formula**
  - **VES**
  - **PCR**
- **Fibrinogeno**

# ORTICARIA CRONICA SPONTANEA in età pediatrica

**È raccomandabile:**

- Rivalutare annualmente la **funzionalità tiroidea** nei pazienti con CSU.
- Eseguire screening per **celiachia**

**Non esistono chiare evidenze che il trattamento di tiroidite autoimmune e celiachia possa cambiare il decorso dell'orticaria**

Journal List > Arch Dis Child > v.88(6); 2003 Jun > PMC1763110

Archives of  
Disease in Childhood

► Visit this article  
► Submit a manuscript  
► Receive email alerts  
► Contact us

BMJ

[Arch Dis Child](#). 2003 Jun; 88(6): 517–519.

PMCID: PMC1763110

doi: [10.1136/ad.88.6.517](https://doi.org/10.1136/ad.88.6.517)

PMID: [12765919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765919/)

## Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity

[Y Levy](#), [N Segal](#), [N Weintrob](#), and [Y Danon](#)

> [Pediatr Allergy Immunol](#). 2005 Aug;16(5):428–32. doi: [10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x).

## Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study

[L Caminiti](#) <sup>1</sup>, [G Passalacqua](#), [G Magazzù](#), [F Comisi](#), [D Vita](#), [G Barberio](#), [C Sferlazzas](#), [G B Pajno](#)

Affiliations + expand

PMID: 16101936 DOI: [10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x)

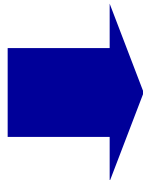
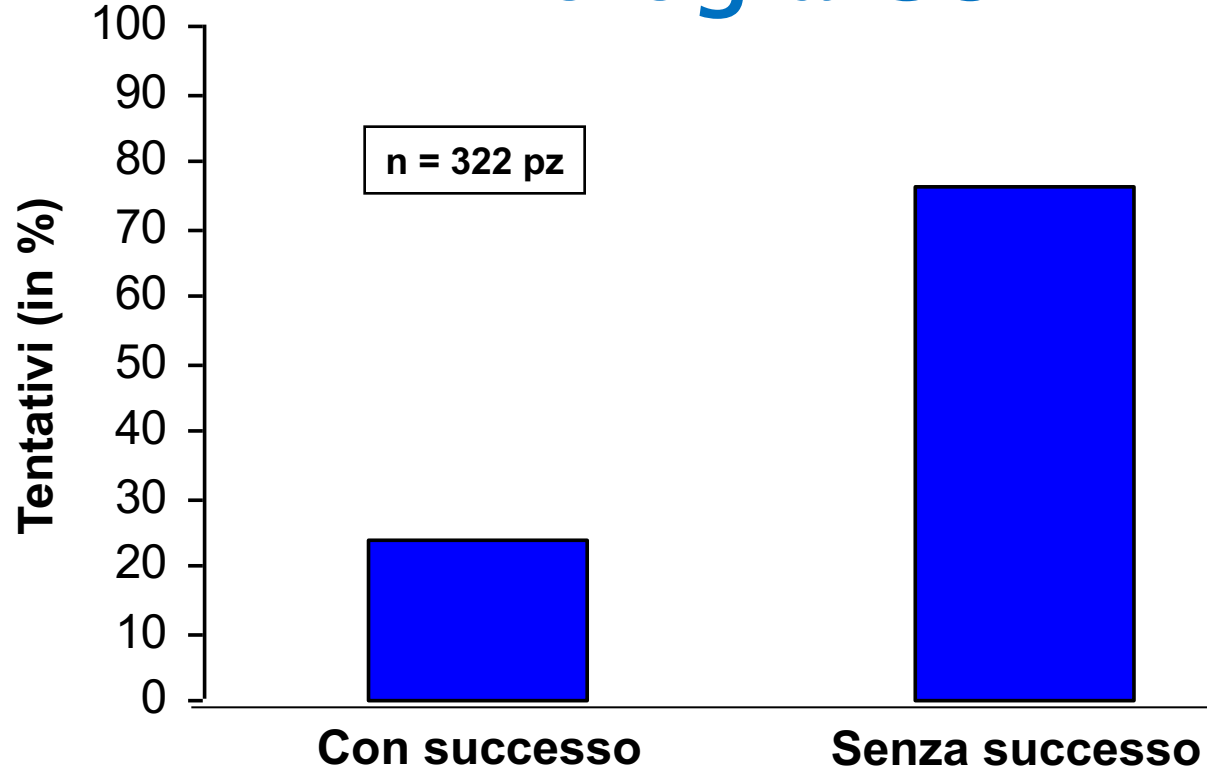




**Orticaria cronica  
in bambina con  
ipotiroidismo**



# Eziologia CU



***Intensive and costly general screening programmes  
for causes of urticaria are strongly advised against***

Weller et al JEADV 2012





# Orticarie inducibili (CINDU) in età pediatrica



# ORTICARIA CRONICA INDUCIBILE

**Table 1** Classification of chronic urticaria

| Clinical type                       | Subtype                       | Trigger/co-morbidities                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) | CSU with AE<br>CSU without AE | • Autoimmunity<br>• Infections<br>• Others?                                                                                                                                   |
| Chronic Inducible Urticaria (CIU)   | CIU with AE<br>CIU without AE | Physical<br>• Aquagenic<br>• Cold<br>• Delayed pressure<br>• Dermographism<br>• Heat<br>• Solar<br>• Vibratory<br>Non-physical<br>• Cholinergic<br>• Medications or allergens |

- **NON rara** in età pediatrica
- **Breve latenza** tra stimolo e comparsa della lesione
- **Breve durata** dell'eruzione
- **Sedi:** esposte allo stimolo
- Non figurate e non durante la notte
  - Rari sintomi sistemici
- **Orticaria dermografica +++**



# ORTICARIA CRONICA INDUCIBILE



# Orticaria da freddo

- Gli agenti fisici svolgono un ruolo assai importante (circa 6-17% dei casi) nella CU in età pediatrica
- La presenza di agenti fisici quale causa scatenante porta ad una maggiore severità e più lungo decorso della malattia



# Orticarie “inducibili” CINDU

- Difficoltà di standardizzazione dei test in relazione alla variabilità dello stimolo efficace
- Frequente necessità di ripetizione dei test (con variazione di intensità dello stimolo e della sede di esecuzione)
-  Necessità di esecuzione di differenti tipi di test per la possibile associazione nello stesso paziente di differenti tipi di o.f.
- Possibilità di risposte falsamente negative per la esecuzione del test in periodo di refrattarietà post-manifestazione clinica

# *Terapia dell'orticaria*



# **Orticaria acuta** in età pediatrica

**Solitamente episodi di tipo spontaneo di breve durata e gravità lieve-moderata**

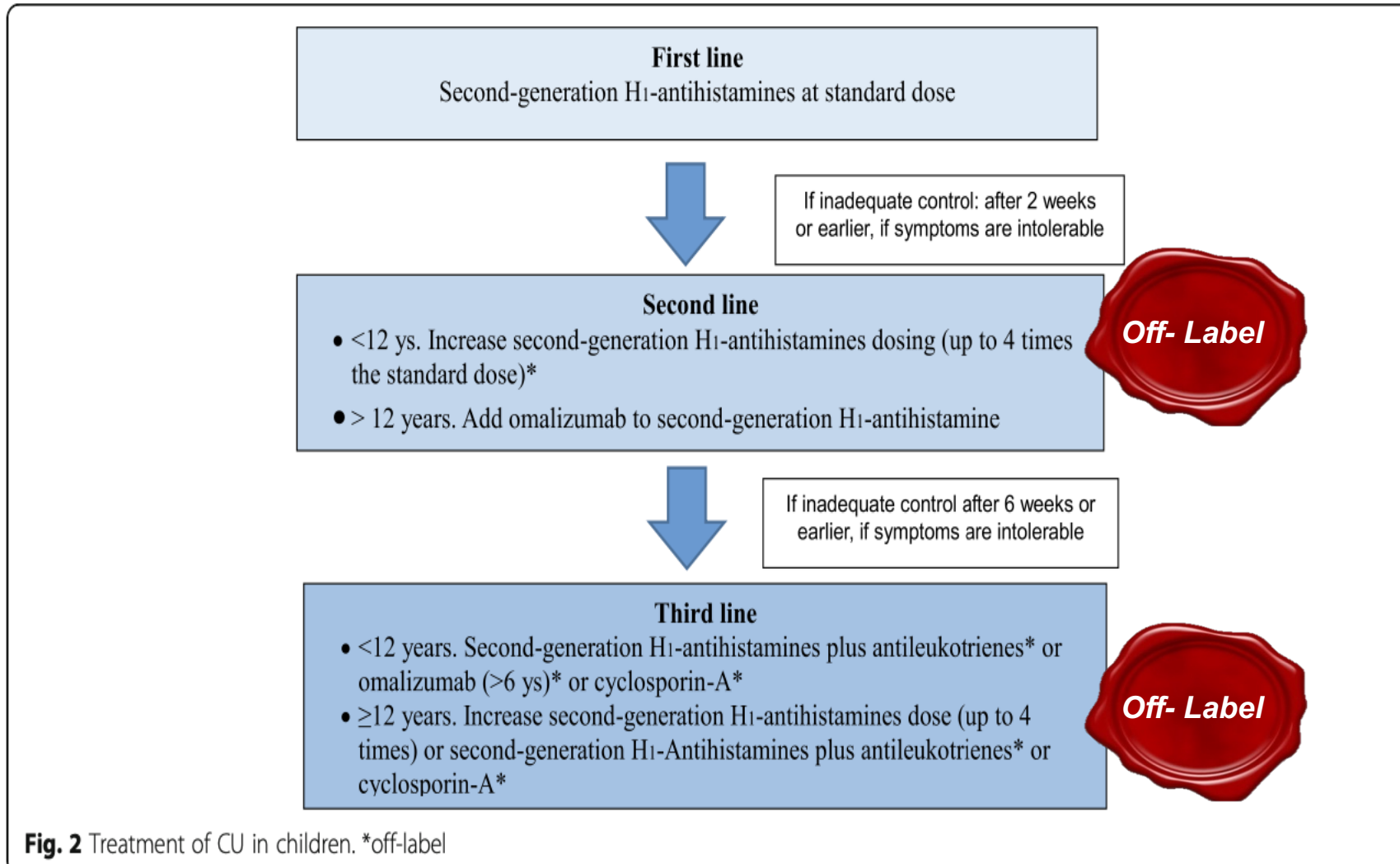
**Gli episodi tendono a risolversi nell'arco di poche ore senza lasciare esiti con decorso medio di  $7 \pm 4$  giorni**

**Solitamente buona risposta agli antistaminici H1**



**Ricci et al. JEADV 2010**

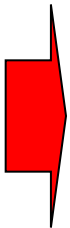
# ORTICARIA CRONICA - Algoritmo



## Gli antistaminici H<sub>1</sub> di seconda generazione rispetto a quelli di prima generazione



- Gli **antistaminici H<sub>1</sub> di prima generazione sedativi** NON sono raccomandati per il trattamento dell'orticaria a causa di:
  - marcati effetti anticolinergici a carico del SNC e interferenza con la fase REM del sonno
  - numerose interazioni farmacologiche, in particolare con farmaci che interessano il SNC, come analgesici, sonniferi, sedativi, farmaci usati per migliorare l'umore e alcolici



- Gli **antistaminici H<sub>1</sub> di seconda generazione** alle dosi approvate NON riescono a controllare i sintomi in una percentuale che può raggiungere il 50% dei pazienti con CSU
  - Le linee guida raccomandano aumenti fino a 4 volte dei dosaggi approvati di antistaminici H<sub>1</sub> nei pazienti con una risposta insufficiente



**Dal 2015 OMALIZUMAB è l'unico trattamento oltre agli antistaminici indicato per l'orticaria cronica spontanea - CSU**

**Effetto globale  
di omalizumab  
nella CSU**

Attenuazione dell'asse IgE-FcεRI-mastociti  
Innalzamento della soglia di attivazione dei mastociti  
per la degranulazione da parte di diversi fattori



Riduzione della degranulazione  
dei mastociti

**Riduzione della manifestazione  
dei sintomi della CSU**

***Omalizumab*: anticorpo monoclonale anti-IgE umanizzato**

**Dai 12 anni**





**F.L. 13 anni**



**Dopo 2 somministrazioni**

# Riassumendo

- La causa dell'**orticaria acuta** in età pediatrica è spesso **infettiva**
  - In caso di **orticaria acuta** effettuare test allergologici **solo se** è presente uno stretto rapporto temporale tra l'allergene e l'insorgenza dei sintomi
- La causa di **orticaria cronica** in età pediatrica rimane spesso **sconosciuta** (orticaria cronica spontanea o idiopatica)
- In caso di **orticaria cronica non è consigliato effettuare test allergologici**

# Orticaria in età pediatrica

- Evitare accertamenti di laboratorio e indagini non giustificate dall'anamnesi
- Trattamento simile agli adulti, ma con le adeguate proporzionalità e cautele
- Circa il 50% dei pazienti non risponde al trattamento con antistaminici anti-H1 di seconda generazione a dosaggi anche superiori a quelli indicati
- *Omalizumab* rappresenta l'unica terapia ad oggi approvata per il trattamento di pazienti con CSU che non rispondono agli antistaminici anti H1 di seconda generazione dai 12 anni in poi

# Come gestire le mastocitosi consigli pratici

*Massimo Gola*

Dipartimento di Scienze della Salute  
Dermatologia Allergologica e Pediatrica  
Università degli Studi di Firenze  
Azienda USL Toscana Centro



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE  
**DSS**  
DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA SALUTE



[massimo.gola@uslcentro.toscana.it](mailto:massimo.gola@uslcentro.toscana.it)





# Mast cell activations disorders (MCAD)

- **Primary Mast Cell Disorders**

- **Mastocytosis** – clonal MC proliferation
- MC activation syndrome (MCAS) including alfa-tryptasemia

- **Secondary Mast Cell Disorders**

- MC dysfunction in chronic atopic and inflammatory disorders
  - *Inflammatory bowel disease*
  - *Helminth infections*
  - *Asthma*
  - **Chronic spontaneous urticaria (CSU)**
- MC dysfunction, vascular remodeling and response to hypoxic insults
  - *Cancer neovascularization and growth*
  - *Retinal neovascularization in premature infants*
  - *Hypoxic-ischemic encephalopathy*
  - *Bronchopulmonary dysplasia*
  - *Sudden infant death syndrome*

Le evidenze scientifiche più recenti indicherebbero un **insulto ipossico** in età neonatale ed infantile come possibile causa di degranulazione mastocitaria e conseguente comparsa di gravi manifestazioni cliniche

Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S and Arkwright PD  
Mast cell disorders: from Infancy to maturity  
Allergy 2019, 74: 53-63

# Mast cell activations disorders (MCAD)

## La Sindrome di Attivazione Mastocitaria primaria Mast Cells primary Activation Syndrome (MCAS)

- **MCAS primaria o clonale:** caratterizzata dalla presenza, nella maggior parte dei pazienti, della mutazione genetica a carico del recettore tirosin-chinasico c-KIT presente nei precursori midollari (proto-oncogene) dei mastociti che determina una **proliferazione clonale e accumulo di mastociti** in differenti organi e tessuti quali la cute (20%), il midollo osseo, il fegato, la milza e soprattutto i linfonodi (80%) con un aumento della loro reattività (**MASTOCITOSI clonali**)

Valent P, Hartmann K. et al.

**Global Classification of Mast Cell Activation Disorders.**

J Allergy Clin Immunol Pract 2022 Aug 10(8)

Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal

Peter Valent<sup>1,2</sup>, Cem Akin<sup>3</sup>, Karin Hartmann<sup>4,5</sup>, Ivan Alvarez-Twose<sup>6</sup>, Knut Brockow<sup>7</sup>, Olivier Hermine<sup>8</sup>, Marek Nadoszytko<sup>9</sup>, Juliana Schwaab<sup>10</sup>, Jonathan J. Lyons<sup>11</sup>, Melody C. Carter<sup>12</sup>, Hanneke Oude Elberink<sup>13</sup>, Joseph H. Butterfield<sup>14</sup>, Tracy I. George<sup>15</sup>, Georg Greiner<sup>2,16</sup>, Celalettin Ustun<sup>17</sup>, Patrizia Bonadonna<sup>18</sup>, Karl Sotlar<sup>19</sup>, Gunnar Nilsson<sup>20</sup>, Mohamad Jawhar<sup>10</sup>, Frank Siebenhaar<sup>21</sup>, Sigurd Broesby-Olsen<sup>22</sup>, Selim Yavuz<sup>23</sup>, Roberta Zanotti<sup>24</sup>, Magdalena Lange<sup>25</sup>, Boguslaw Nadoszytko<sup>25,26</sup>, Gregor Hoermann<sup>2,27</sup>, Mariana Castells<sup>28</sup>, Deepti H. Radia<sup>29</sup>, Javier I. Muñoz-Gonzalez<sup>30</sup>, Wolfgang R. Sperr<sup>1,2</sup>, Massimo Triggiani<sup>31</sup>, Hanneke C. Kluin-Nelemans<sup>32</sup>, Stephen J. Galli<sup>33</sup>, Lawrence B. Schwartz<sup>34</sup>, Andreas Reiter<sup>10</sup>, Alberto Orfao<sup>30</sup>, Jason Gotlib<sup>35</sup>, Michel Arock<sup>36</sup>, Hans-Peter Horny<sup>19,37</sup>, Dean D. Metcalfe<sup>12</sup>

Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts

Peter Valent,<sup>1</sup> Cem Akin,<sup>2</sup> and Dean D. Metcalfe<sup>3</sup>

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| WHO mastocytosis classification                                              |
| 1. Cutaneous mastocytosis (CM)                                               |
| 2. Systemic mastocytosis                                                     |
| a. Indolent systemic mastocytosis (ISM)*                                     |
| b. Smoldering systemic mastocytosis (SSM)*                                   |
| c. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN)† |
| d. Aggressive systemic mastocytosis (ASM)*                                   |
| e. Mast cell leukemia (MCL)                                                  |
| 3. Mast cell sarcoma (MCS)                                                   |

# Mast cell activations disorders (MCAD)

## La Sindrome di Attivazione Mastocitaria secondaria Mast Cells secondary Activation Syndrome (MCAS)

- **MCAS secondaria:** gruppo di condizioni morbose caratterizzate dalla presenza di sintomi dovuti ad una disfunzione dei mastociti **senza proliferazione clonale e accumulo**. La manifestazione più grave ed acuta dell'attivazione secondaria dei mastociti è l'**anafilassi**
- I mastociti, presenti in numero **normale**, rilasciano in modo inappropriato ed eccessivo (iper-reattivi) i loro mediatori chimici, in particolare istamina, leucotrieni, prostaglandine e triptasi (**MASTOCITOSI secondarie o disfunzionali**)



# Mastocitosi primarie cutanee

| FORMA CLINICA                             | ESORDIO           |
|-------------------------------------------|-------------------|
| <b>Mastocitoma (solitario o multiplo)</b> | Età infantile +++ |



# Mastocitoma (solitario o multiplo)

- Nodulo o placca di colorito giallo-bruno
- 1-3 lesioni
- Più frequente nei primi 3 mesi di vita
- **Possibile la formazione di vescico-bolle (dopo confricazione)**
- Solitamente regressione spontanea
- Cute a buccia d'arancia





# Mastocitosi primarie cutanee

| FORMA CLINICA                                             | ESORDIO                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Mastocitoma (solitario o multiplo)</b>                 | Età infantile +++               |
| <b>Mastocitosi maculo-papulosa (orticaria pigmentosa)</b> | Età infantile +/-<br>Adulto +++ |



# **Mastocitosi maculo-papulosa (orticaria pigmentosa)**

- Macchie e papule di colore rosso-giallastro > bruno (nelle lesioni di più vecchia data)
- Distribuzione simmetrica
- Prev età adulta







# Mastocitosi maculo-papulosa del bambino





# Mastocitosi maculo-papulosa xantelasmoidea

Lesioni di colorito giallo-brunastro. Elevato rischio di evoluzione in forma sistemica. Possibile regressione in tarda adolescenza



# Mastocitosi primarie cutanee

| FORMA CLINICA                                             | ESORDIO                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Mastocitoma (solitario o multiplo)</b>                 | Età infantile +++               |
| <b>Mastocitosi maculo-papulosa (orticaria pigmentosa)</b> | Età infantile +/-<br>Adulto +++ |
| <b>Mastocitosi cutanea diffusa</b>                        | Età infantile +++               |



# Mastocitosi cutanea-diffusa

- Rara (<5% delle mastocitosi cutanee)
- Età infantile
- Infiltrazione mastocitaria diffusa di tutta la cute che appare di colore rosso-giallastro, ispessita, elefantiasica, pastosa («peau chagrine») talora con noduli



## Mastocitosi cutanea diffusa orticarioide





## Mastocitosi cutanea diffusa bollosa

Frequentemente associata a  
sintomi extracutanei

Bolle grandi a comparsa  
anche spontanea, spesso  
emorragiche su cute  
eritematosa.



# Mastocitosi cutanea diffusa pachieritrodermica

Inizialmente placche eritematose con periodica vescicolazione. Graduale evoluzione ispessimento della cute (pachidermica) che assume consistenza pastosa e colorito rosso brunastro o giallo brunastro. Possibile presenza di noduli, placche o bolle.



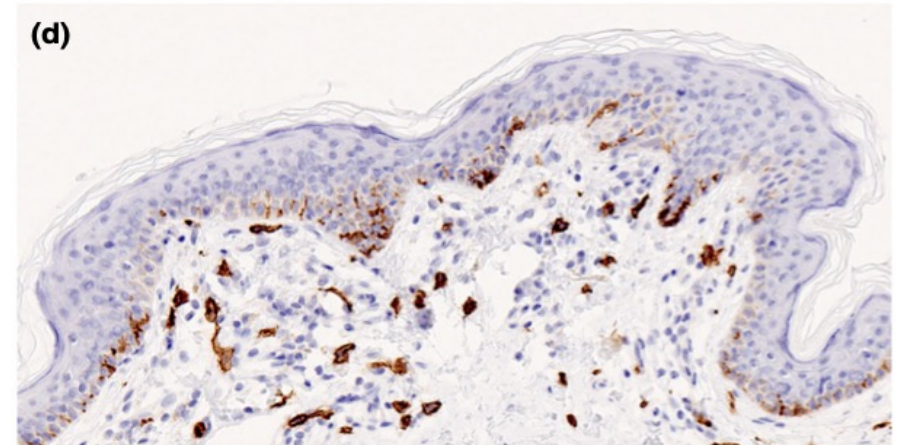
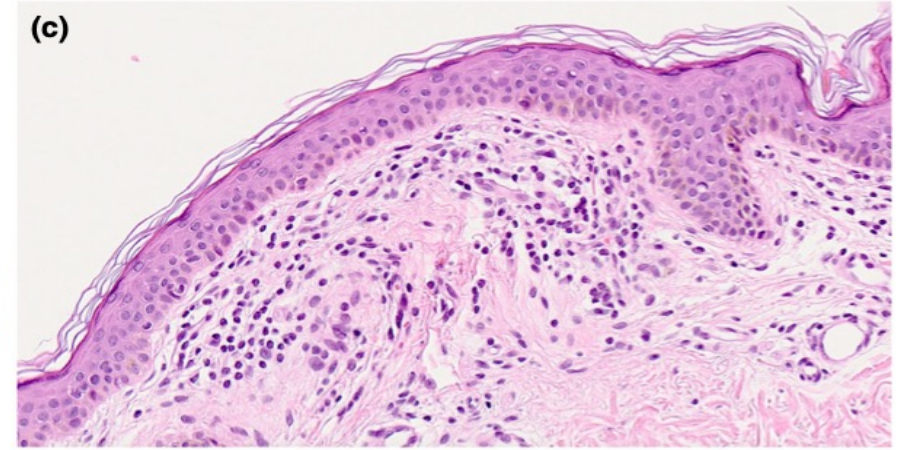


# Mastocitosi primarie cutanee

| FORMA CLINICA                                             | ESORDIO                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Mastocitoma (solitario o multiplo)</b>                 | Età infantile +++               |
| <b>Mastocitosi maculo-papulosa (orticaria pigmentosa)</b> | Età infantile +/-<br>Adulto +++ |
| <b>Mastocitosi cutanea diffusa</b>                        | Età infantile +++               |
| <b>Teleangectasia macularis eruptiva perstans</b>         | Adulto +++                      |

# Teleangiectasia macularis eruptiva perstans

- Rara (<1% delle mastocitosi cutanee)
- Piccole lesioni maculopapulose di colore rosso-brunastro associate a teleangiectasie, spesso con aspetto reticolare
- **Adulti**
- Prurito e segno di Darier: possibili



# Mastocitosi primitive cutanee: sinossi

|                                 | Infantile             | Adulto          |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Età di comparsa</b>          | < 1 anno              | 20-40 anni      |
| <b>Evoluzione</b>               | Regressione spontanea | Aumento lesioni |
| <b>Prurito</b>                  | Modesto               | Intenso         |
| <b>Formazione di bolle</b>      | Frequente             | Eccezionale     |
| <b>Segno di Darier</b>          | 85%                   | 70%             |
| <b>Sintomi extracutanei</b>     | Rari                  | Frequenti       |
| <b>Coinvolgimento sistemico</b> | Raro                  | Frequente       |

# Segno di Darier

**Urticazione** indotta con la confricazione

Compare dopo 2-5' dalla confricazione (per 10'') eseguita anche su cute apparentemente indenne



Può durare da 30' a qualche ora

Può essere anche bolloso!





# *Dermatoscopia*

I reperti dermatoscopici sono aspecifici e sono stati descritti 4 pattern :

- colore marrone uniforme
- colore giallo uniforme
- reticolo pigmentato
- reticolo vascolare



# Terapia



*«The primary goal of CM treatment is the control of mast cell mediator-related symptoms»*

**Controllo del prurito, flushing  
e sensazione di bruciore a livello cutaneo**

|                     | Topici                                         | Sistemici                                                                                                     |
|---------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1°<br/>linea</b> | Emollienti lenitivi<br>e antipruriginosi       | H1 Antistaminici di seconda<br>generazione                                                                    |
| <b>2°<br/>linea</b> | •Steroidi topici<br>•Inibitori<br>calcineurina | • Sodio cromoglicato (se<br>presenti disturbi intestinali)<br>•Steroidi ( in caso di rapido<br>peggioramento) |



**Antistaminici**

# In caso di mancata o insufficiente risposta?

- **Antistaminici anti-H1**

Possibile aumento del dosaggio fino a 4x (=CSU)

- **Antistaminici anti-H2** (miglior controllo dei sintomi GI?)
- **Antagonisti dei leucotrieni**
- **Sodio cromoglicato** (15-20 mg/kg/die) in caso di sintomi GI e/o riduzione di colesterolo, trigliceridi, ferritina o vit. B12
- **Inibitori di pompa** in caso di dispepsia resistente

Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, Nowicki RJ.

Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and prospectives

Postepy Dermatol Alergol. 2018

# *Terapie topiche*

- **Corticosteroidi ad alta potenza in crema (anche in occlusione)**
- **Corticosteroidi intra-lesionali (mastocitoma solitario)**
- **Corticosteroidi sistemici solo in caso di lesioni bollose**

Dermatol Ther (Heidelb) (2015) 5:145–150  
DOI 10.1007/s13555-015-0073-6



## CASE REPORT

**Cutaneous Mastocytosis with Persistent Blistering:  
Successful Treatment with Methylprednisolone  
and 3-Year Follow-Up Management**





> Clin Exp Dermatol. 2018 Jul;43(5):559-565. doi: 10.1111/ced.13391. Epub 2018 Feb 20.

# Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis

J Mashiah<sup>1 2</sup>, A Harel<sup>1</sup>, C Bodemer<sup>3 4 5</sup>, S Hadj-Rabia<sup>3 4 5</sup>, I Goldberg<sup>2 6</sup>,  
E Sprecher<sup>1 2 6</sup>, A Kutz<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 29460435 DOI: [10.1111/ced.13391](https://doi.org/10.1111/ced.13391)

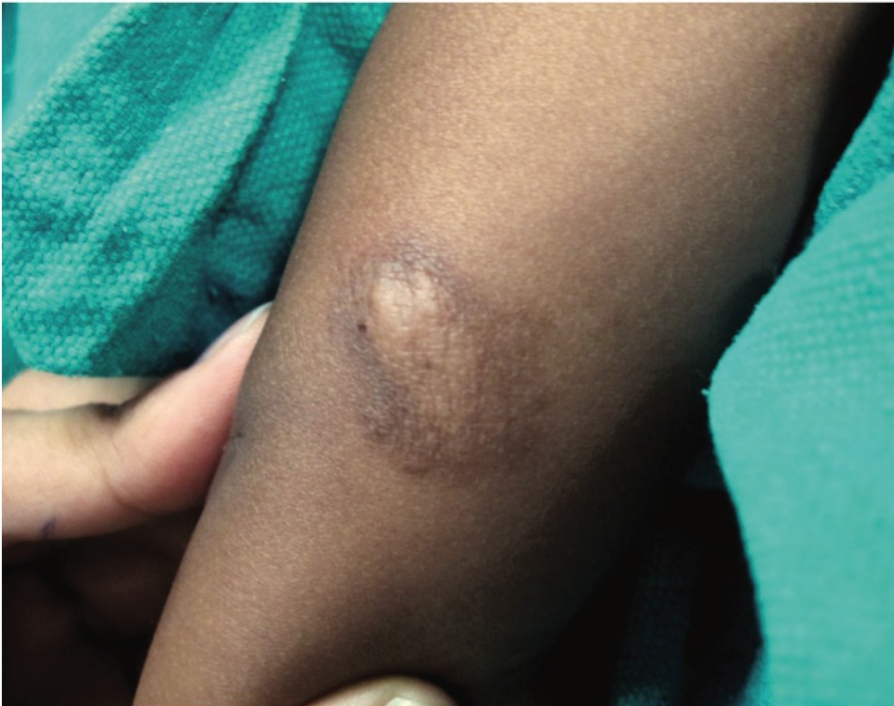
**Results:** In total, 18 children (11 male, 7 female; age range 3-42 months) with CM were evaluated. Of the 146 treated lesions, 39 (26.7%) disappeared and 98 (67%) faded or developed postinflammatory hyperpigmentation. Of the 119 papular lesions, 24 (16.4%) showed partial flattening and 56 (47%) became macular. Darier sign became negative in 14 (82%) of 17 patients. No topical or systemic complications were observed.

**Conclusions:** Topical therapy with pimecrolimus 1% cream should be considered in the treatment of CM.

## Case Report: Solitary mastocytoma treated successfully with topical tacrolimus [v1; ref status: indexed, <http://f1000r.es/2p1>]

M. S. Sukesh, Ameet Dandale, Rachita Dhurat, Ankur Sarkate, Smita Ghate

Dermatology Department, LTM Medical College and General Hospital, Sion, Mumbai, 400022, India



- Darier –
- Iperpigmentazione post-infiammatoria residua

**Tacrolimus 0.03% unguento, 2v/die per 3 mesi poi 1v/die per altri due mesi**

## Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients

Valeria Brazzelli<sup>1</sup>, Sara Grassi<sup>1</sup>, Serena Merante<sup>2</sup>, Vincenzo Grasso<sup>1</sup>, Rachele Ciccocioppo<sup>3</sup>, Grazia Bossi<sup>4</sup>, Giovanni Borroni<sup>1</sup>

**Results:** Twenty patients affected by CM and ISM were studied; in particular, 10 patients received NB-UVB therapy and other 10 patients received PUVA. A statistically significant mean reduction of

- Il meccanismo con cui agiscono i raggi UV non è ancora chiarito
- Riportata diminuzione del numero dei mastociti nelle lesioni e dei livelli di istamina, leucotriene B4 e 5-HETE
- Miglioramento del prurito e delle lesioni anche in assenza della diminuzione di questi livelli

**Conclusion:** This work provides evidence that both NB-UVB and PUVA represent a safe and useful second-line therapy of the cutaneous symptoms in mastocytosis.

# Altre opzioni terapeutiche?

Case Reports > [Ann Allergy Asthma Immunol](#). 2013 Nov;111(5):425-6.

doi: 10.1016/j.anai.2013.08.014. Epub 2013 Sep 21.

## Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis

[Almudena Matito](#)<sup>1</sup>, [Cristina Blázquez-Goñi](#), [Jose M Morgado](#), [Iván Alvarez-Twose](#),  
[Manuela Mollejo](#), [Laura Sánchez-Muñoz](#), [Luis Escribano](#)

Case Reports > [Blood](#). 2008 Sep 1;112(5):1655-7. doi: 10.1182/blood-2008-03-147785.

Epub 2008 Jun 20.

## Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation

Inibitore della tirosin-chinasi

[Karl M Hoffmann](#)<sup>1</sup>, [Andrea Moser](#), [Peter Lohse](#), [Andreas Winkler](#), [Barbara Binder](#), [Petra Sovinz](#),  
[Herwig Lackner](#), [Wolfgang Schwinger](#), [Martin Benesch](#), [Christian Urban](#)



# XII Convegno Il Dermatologo e il Pediatra

Firenze  
15-16 settembre  
2023

EVENTO NAZIONALE  
**XII CONVEGNO**  
**Il Dermatologo e il Pediatra 2023**  
12 Anni di esperienze condivise



SAVE THE DATE

Responsabili Scientifici: *Maria Francesca Gola - Massimo Gola*  
**FIRENZE 15/16 Settembre 2023**  
Centro Congressi  
Grand Hotel Mediterraneo

**Allergological and Pediatric Dermatology Unit  
AUSL Toscana centro e DSS University of Florence**

***Grazie***



**Stefano Francalanci  
Nicola Milanesi  
Greta Tronconi  
Samantha Federica Berti  
Giordana Coronella  
Antonietta Anna Molinu**

**Derm All  
Derm All/Ped  
Derm All/Ped  
Derm Ped  
Derm Ped  
Derm Prof**

**Luca Ricci  
Francesca Gonnelli  
Elisabetta Magnaterra  
Manfredi Magliulo  
Giulio Montesi  
Giovanna Dinnella**

**Derm All  
Derm Ch  
Derm  
Derm  
Derm  
I.P.**