

AAITO POSITION PAPER.

Orticaria Cronica: Diagnosi e Trattamento

Alberto Tedeschi, Giampiero Girolomoni, and Riccardo Asero** a nome del
“Comitato AAITO su Linee Guida per Orticaria Cronica e Prurito”
S. Amoroso, L. Antonicelli, A. Perino, O. Quercia, GE. Senna.*

U.O. Medicina Interna 2, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Milano, Italy.

*Clinica Dermatologica, Università di Verona, Verona, Italy .

**Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (Milano), Italy.

Lavoro originale pubblicato su:
Eur Ann Allergy Clin Immunol ; 39 (7): 221-224

Definizione di orticaria cronica

Una definizione tradizionale e generalmente accettata di Orticaria Cronica è costituita da: presenza di pomfi (con o senza angioedema) per almeno 6 settimane. Tale definizione include l'orticaria cronica autoimmune, l'orticaria cronica idiopatica e le orticarie fisiche come il dermografismo, l'orticaria solare e l'orticaria colinergica.

Epidemiologia

Gli studi volti a valutare la prevalenza esatta della orticaria cronica nella popolazione generale sono ancora insufficienti. Si stima che questa malattia colpisca circa il 0,1% della popolazione generale, ma, probabilmente la reale prevalenza è superiore. La patologia si verifica prevalentemente negli adulti e maggiormente nel sesso femminile. Esiste una familiarità.

Caratteristiche cliniche

L'orticaria è caratterizzata da pomfi eritematosi, che si manifestano come rilevatezze di colore rosa o rosso oppure, a volte, più chiari rispetto alla pelle circostante, per effetto della compressione dell'edema del derma. I pomfi isolati scompaiono di solito entro 24 ore. Quando i tipici pomfi scompaiono non residuano alterazione sulla pelle. I pomfi possono avere un diametro da pochi millimetri a una decina di cm, essere singoli o multipli e confluenti. Possono verificarsi in qualsiasi punto della pelle (inclusi le piante dei piedi, le palme delle mani, e il cuoio capelluto), ma raramente sono presenti sulle membrane mucose, dove invece si localizza l'angioedema .

Il sintomo prurito è quasi sempre presente ed è spesso più grave di sera o di notte.

L'angioedema è presente in almeno il 50% dei pazienti con Orticaria cronica. L'angioedema è caratterizzato da un gonfiore senza eritema e non è associato a prurito. L'orticaria cronica spesso presenta diverse fasi di remissioni e di recidive.

L'aspirina e altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) che inibiscono la ciclossigenasi-1 (COX-1) possono esacerbare l'orticaria cronica in circa il 30% dei casi. In alcune donne l'orticaria cronica è più grave immediatamente prima e durante il periodo delle mestruazioni. L'orticaria cronica è spesso associata a malattie autoimmuni della tiroide, le quali possono precedere o seguire da anni l'inizio dell'orticaria cronica. Lesioni orticarioidi possono essere parte di una serie di disturbi dermatologici. I più comuni includono dermatite orticarioide, eruzioni da farmaci, reazioni di puntura d'insetto. Inoltre, manifestazioni orticarioidi possono essere presenti in

diverse malattie sistemiche, in alterazioni del sistema immunitario e in alcune malattie ematologiche.

Un approccio pratico all'orticaria cronica richiede che vengano presi in considerazione almeno i 3 principali sottotipi, orticaria fisica, vasculite orticarioide e orticaria cronica.

Percorso diagnostico. Dovrebbe essere fondato sulle evidenze disponibili e dovrebbe essere standardizzato.

Cosa fare:

In anamnesi, occorre subito chiedere sull'uso cronico di aspirina e FANS che possono indurre esacerbazioni di orticaria.

Occorre escludere la presenza di pomfi singoli che durano più di 24 ore con lesioni ecchimotiche, porpora e o iperpigmentazione, accompagnate da sintomi generali, quali febbre, affaticamento, artralgia edolori addominali. Questi sintomi sono indicativi di vasculite orticarioide e necessitano di una biopsia della lesione cutanea per accertare la presenza di vasculite.

L'orticaria può verificarsi come risultato di una reazione IgE-mediata indotta dal cibo, imenotteri, lattice e farmaci. In questi casi l'orticaria si verifica subito dopo l'esposizione all'antigene responsabile ed è acuta o recidivante, piuttosto che cronica.

Se si sospetta il coinvolgimento di allergeni alimentari, imenotteri, lattice o farmaci, occorre prima effettuare tests cutanei e determinazione delle IgE specifiche.

Test diagnostici specifici per particolari orticarie fisiche sono:

- Test dell'esercizio o della doccia calda per orticaria colinergica.
- Test del cubetto di ghiaccio (10 min applicazione; lettura dopo altri 10 min) per orticaria da freddo.
- L'esposizione della cute ad onde elettromagnetiche (luce solare, i raggi UVA) nel caso dell'orticaria solare.
- Contatto con l'acqua di qualsiasi temperatura, nell'orticaria aquagenica.
- Applicazione di una pressione perpendicolare alla cute (lettura dopo 1-4 ore) per l'orticaria da pressione.

Esami di laboratorio

Sono indicati un numero limitato di indagini di laboratorio al fine di escludere condizioni come:

- carenza ereditaria o acquisita di C1-inibitore, la vasculite orticarioide, le rare sindromi orticarioidi
- sindrome di Schnitzler e malattie autoimmuni sistemiche associate all'orticaria
- associazione con disordini autoimmuni della tiroide.

Si consiglia il seguente pannello:

- velocità di eritrosedimentazione;
- esame emocromocitometrico;
- elettroforesi delle proteine del siero;
- frazioni C3 e C4 del complemento;
- anticorpi anti-nucleo;

- tireotropina (TSH);
- autoanticorpi anti-tireoglobulina e la perossidasi tiroidea.

Non occorrono altre prove se il pannello è negativo; ovviamente, sono necessarie ulteriori indagini se uno o altri test indicati nel pannello non risultano nella norma..

Test cutaneo con siero autologo (ASST).

La tecnica è semplice: occorre un prelievo di sangue in una provetta e attendere che la parte liquida si separi da quella corpuscolata. Si procede, poi, con l'iniezione intradermica di 0,1 ml di siero non diluito del paziente. La lettura del test si effettua dopo 30 minuti. Le classi di reazione si definiscono secondo una scala da 1+ a 4+ in base ai diametri del pomfo e dell'eritema. In genere si considera il test positivo se il rigonfiamento è di almeno 5 mm di diametro medio, mentre il 4+ presuppone un pomfo di dimensioni del diametro medio di almeno 2 cm, con intenso eritema.

Un test positivo è fortemente indicativo di una origine autoimmune dell'orticaria cronica. Studi recenti hanno dimostrato che l'orticaria cronica autoimmune è in genere più grave dell'orticaria cronica idiopatica.

Fattori psicologici:

L'orticaria cronica ha dimostrato di influire sulla vita di tutti i giorni, limitando le attività fisiche e lo stato emotivo del soggetto e procurando un impatto sulla qualità della vita. Alcuni studi da parte di psicologi hanno mostrato una maggiore prevalenza di alessitimia e di caratteristiche timiche depressive nei pazienti affetti da orticaria cronica, rispetto ai controlli normali. Non è ancor chiaro se i disturbi psicologici precedano e o siano conseguenti all'orticaria per cui sono necessari ulteriori studi prima che l'approccio psicologico possa essere raccomandato nella valutazione di routine dei pazienti con orticaria.

Parassiti:

L'esame delle feci per uova e parassiti non è necessario se vi è assenza di eosinofilia. Anche se in Letteratura sono stati riportati alcuni casi di orticaria cronica che si verificavano in associazione con *Anisakis*, *Echinococcus granulosus* e *Blastocytis infezioni hominis*, l'associazione di parassitosi e orticaria cronica è piuttosto debole. In assenza di eosinofilia e / o di una storia clinica che indichi un rischio elevato di parassitosi, non vi è alcuna necessità di eseguire di routine l'esame delle feci e test sierologici per parassiti. Tuttavia, bisogna anche ricordare che l'infezione da *Giardia lamblia* non provoca eosinofilia, sebbene questo parassita non sia stato inequivocabilmente associato con l'orticaria cronica.

Allergia Alimentare:

Anche se attualmente non esistono evidenze che l'allergia alimentare IgE-mediata possa presentare orticaria cronica, la maggior parte dei pazienti con orticaria cronica che si presentano presso i centri di allergia sono fermamente convinti di soffrire di qualche tipo di allergia o intolleranza alimentare. I tests cutanei (prick tests) eseguiti con un pannello standard di estratti alimentari commerciali selezionati dovrebbe aiutare gli specialisti a dimostrare ai loro pazienti che la malattia non è causata da una allergia alimentare.

Additivi alimentari:

le diete di restrizione per additivi non sono garantite a meno che non si dimostri una chiara relazione tra la l'ingestione di alcune conserve e la produzione di pomfi. In questi rari casi occorre effettuare tests di provocazione orale controllati in doppio cieco, per confermare la reale intolleranza agli additivi alimentari. In un ampio studio solo nello 0,63% di 1100 pazienti con Orticaria cronica si è dimostrato una reale riacutizzazione della loro malattia dopo l'ingestione di qualche additivo alimentare specifico, ma nessuno di essi ha reagito nuovamente ad un secondo test di controllo.

Dieta priva di Istamina e salicilati:

Come già sottolineato, le diete di restrizione non sono garantite da alcuna chiara evidenza che esista orticaria cronica aggravata da istamina o salicilati presenti negli alimenti.

Infezione da *Helicobacter pylori*:

Recentemente alcuni studi hanno sostenuto un ruolo *dell' Helicobacter pylori* in orticaria cronica, ma altri studi non hanno confermato un rapporto causa-effetto e ha suggerito che tale associazione avvenga per caso. Un rapporto tra infezione da *Helicobacter pylori* ed orticaria cronica pertanto non è stato ancora dimostrato.

Misure generali

Alcune misure generali possono essere suggerito a tutti i pazienti con Orticaria Cronica, per esempio, si consiglia di evitare consumo di alcool in quanto può esacerbare i sintomi orticaria.

Altre misure che dovrebbero essere adottate in casi specifici.

Pazienti che hanno riportato riacutizzazioni dopo l'ingestione di acido acetilsalicilico non devono assumere FANS, ad eccezione di quelli che esercitano una piccola azione sulla COX-1 (ad esempio, paracetamolo, nimesulide, etoricoxib). I pazienti con angioedema devono evitare di ACE-inibitori. Le diete di esclusione sono consigliate solo quando ipersensibilità agli allergeni alimentari o intolleranze alimentari o da additivi è stata chiaramente dimostrata.

La terapia farmacologica della Orticaria Cronica si basa principalmente su antistaminici H1, steroidi sistemici e immunomodulatori. Un approccio graduale può essere convenientemente seguito in tutti i casi, anche se è ormai chiaro che l'orticaria cronica autoimmune tende ad essere più grave e con più frequenti ricadute rispetto all'orticaria cronica idiopatica. Pertanto, un approccio più aggressivo potrebbe essere giustificato nei pazienti con orticaria cronica autoimmune. Il primo passo nella gestione della Orticaria Cronica è rappresentato dagli antistaminici recettore H1 antagonisti, come cetirizina, loratadina, fexofenadina, elastina, mizolastina.

Questi farmaci alle dosi giornaliere suggerite (10 mg in tutti i casi, eccetto 180 mg di fexofenadina), controllano i sintomi prurito e pomfi nella maggior parte dei pazienti.

Antistaminici H1.

I farmaci sono generalmente somministrati in una singola dose giornaliera, al fine di minimizzare la sedazione notturna. La levocetirizina, l'enantiomero attivo della cetirizina, e la desloratadina, il metabolita biologicamente attivo della loratadina, entrambi somministrati alla dose giornaliera di 5

mg, sembrano essere efficaci e, con ancor minori effetti collaterali (tipo sedazione e interazione con altri farmaci) rispetto ai vecchi composti. Almeno durante il primo periodo di trattamento, i farmaci dovrebbero essere presi regolarmente tutti i giorni e non sporadicamente come semplici sintomatici, al fine di massimizzare il beneficio. Se i sintomi sono gravi e sono associati a angioedema, con ansietà ed insonnia i vecchi antistaminici H1, dotati di azione sedativa, come l'idrossizina (25 a 50 mg / giorno) e la difenidramina (25 mg due volte al giorno) possono essere utilizzati al posto di quelli della nuova generazione.

Alcuni autori suggeriscono di prescrivere dosi superiori a quelle raccomandate o di aggiungere un secondo H1 antistaminico o un antistaminico H2 in pazienti che hanno riportato uno scarso effetto di un trattamento antistaminico H1. Tuttavia, poiché non vi è attualmente alcuna evidenza che questo tipo di approccio rappresenti un vantaggio rispetto all'uso di un singolo antistaminico alle dosi indicate di routine, ma potrebbe invece aumentare il rischio di effetti collaterali, senza significativi benefici clinici, allo stato attuale questo approccio non può essere raccomandato e in effetti, in uno studio recente alcuni pazienti, con Orticaria Cronica grave, non hanno mostrato alcun beneficio assumendo dosi giornaliere di cetirizina di 30 mg (ovvero 3 volte superiori alle dosi raccomandate). Inoltre, trattamenti combinati con H1 e H2 antistaminici o con due antistaminici H1 non sembrano fornire vantaggi rispetto la monoterapia.

Steroidi sistemici

Il secondo passo nel trattamento farmacologico di orticaria cronica è rappresentato dagli **steroidi sistemici**. Brevi cicli di steroidi orali (per esempio prednisone 0.3-0.5 mg / kg al giorno o metilprednisolone 16 mg tutti i giorni con progressiva diminuzione entro 3-4 settimane) possono essere prescritti se i sintomi di orticaria sono severi e se il paziente ha bisogno di un rapido sollievo. La terapia steroidea è molto efficace, ma una somministrazione a lungo termine amministrazione non può essere proposta per i ben noti effetti collaterali degli steroidi, come ipertensione arteriosa, diabete mellito e osteoporosi.

In alcuni casi, la terapia orale steroidi può essere prolungata, ma deve essere mantenuta alle dosi efficaci più basse (ad esempio, prednisone 5 mg al giorno o ogni altro giorno). Se sopravvengono ricadute dell'orticaria dopo un breve ciclo di terapia con steroidi, ed i sintomi non sono adeguatamente controllati da antistaminici H1, si possono utilizzare gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni.

Antileucotrieni

In una percentuale variabile di pazienti con Orticaria Cronica è possibile ottenere un controllo dell'orticaria quando si aggiungono alla terapia con antistaminici H1 il **montelukast** e lo **zafirlukast**, rispettivamente, alle dosi giornaliere di 10 mg e 20 mg bid,

I pazienti che sono suscettibili di beneficiare del trattamento con antagonisti del recettore dei leucotrieni sono quelli positivi al test autologo con siero e quelli che presentano orticaria dopo assunzione di FANS. Il terzo passo in corso del trattamento cronico dell'orticaria è rappresentato dai farmaci immunosoppressivi, vale a dire la ciclosporina.

In quelle situazioni in cui gli antistaminici H1, gli steroidi e gli antagonisti dei leucotrieni non riescono a raggiungere il controllo dell'orticaria o quando la dose minima di steroide orale richiesto espone il paziente ad effetti collaterali inaccettabili, può essere avviata la terapia immunosoppressiva con ciclosporina. Questo farmaco è efficace in pazienti con persistente orticaria severa e una scarsa risposta al trattamento convenzionale. In un recente studio 8/19 pazienti trattati con ciclosporina hanno presentato una remissione di orticaria.

Ciclosporina

Il trattamento farmacologico del trattamento cronico con ciclosporina, nell'orticaria cronica, va instaurato alla dose giornaliera di 3-4 mg/kg e dovrebbe essere proseguita per 3-6 mesi, controllando regolarmente la pressione sanguigna e la funzionalità renale. Secondo i dati della letteratura e la nostra esperienza personale, la remissione orticaria può essere raggiunto nel 50-80% dei pazienti trattati con ciclosporina per 3-6 mesi. Dati gli effetti collaterali potenzialmente gravi, si ritiene che la ciclosporina debba essere somministrata a pazienti con orticaria severa persistente grave, che richiederebbe alte dosi di steroidi per lungo periodo. Sono state provate anche farmaci immunomodulatori diversi dalla ciclosporina, ma l'esperienza è limitata, pertanto questi farmaci possono essere raccomandati solo in casi di grave orticaria refrattaria alle altre cure.

Altri farmaci

In un recente studio il tacrolimus a basso dosaggio ha raggiunto una risposta clinica in 12/17 (70,5%) pazienti con Orticaria Cronica severa. I dati preliminari sono davvero promettenti, ma sono necessari ulteriori studi per stabilire chiaramente il luogo del **tacrolimus** nella terapia della Orticaria Cronica.

Basse dosi di **Metotrexate** sono state impiegate favorevolmente in due pazienti con autoanticorpi negativi, refrattari alle terapie ordinarie. L'uso della **ciclofosfamida** per via orale o endovenosa è stata positivo in alcuni pazienti con orticaria refrattaria. Anche la **plasmaferesi** è stata impiegata per il trattamento di alcuni pazienti con autoanticorpi positivi e con orticaria cronica severa persistente.

Questo approccio è efficace, ma poco pratico e non può essere proposto per lungo termine. gestione dei pazienti con orticaria cronica.

In alcune malattie immunomediata è stata impiegata anche l'**immunoglobulina** endovenosa ad alte dosi (IVIG). Un tentativo per il trattamento di pazienti con orticaria cronica con IVIG è stato fatto da O'Donnell et al. con beneficio apparente, ma lo studio era limitato a pochi pazienti e la efficacia della terapia non è stata confermata da altri studi.

L'**idrossiclorochina** è stato usato per trattare una sindrome orticaria-vasculite con basso complemento. Più recentemente, è stata somministrata in combinazione con antistaminici H1 in pazienti affetti da orticaria cronica autoimmune. Sebbene i risultati di questo studio abbiano mostrato un effetto favorevole, idrossiclorochina non può essere raccomandato di routine in pazienti con Orticaria Cronica, sia autoimmune o idiopatica, e la sua indicazione principale rimane la sindrome orticaria-vasculite con basso complemento, in combinazione con steroidi sistemici.

Alcuni studi hanno suggerito l'efficacia della **sulfasalazina** e del **dapsone**, che hanno proprietà immunomodulante nel trattamento della Orticaria Cronica.

Tuttavia, l'esperienza è limitata e l'uso di routine di questi farmaci non può essere ancora raccomandato. La somministrazione di **Levotiroxina** sembra abbia manifestato un effetto positivo in alcuni pazienti con orticaria cronica e associata tiroidite autoimmune.

Tuttavia, l'efficacia non è stata confermata da altri studi. La nostra opinione è che questo trattamento dovrebbe essere riservato a coloro pazienti sia con ipotiroidismo e Orticaria Cronica. Infine, alla luce delle recenti scoperte del coinvolgimento dei fattori della coagulazione nei pazienti con Orticaria Cronica è possibile che l'impiego di farmaci attivi sul sistema di coagulazione assumerà un ruolo più importante in futuro. Fino ad oggi il trattamento dell'orticaria cronica con **warfarin** e **acido tranexamico** è stato utilizzato da alcuni autori con risultati variabili, inoltre, è stato recentemente descritto un caso di Orticaria Cronica che rispondeva alla somministrazione di eparina. Un piccolo studio controllato studio di Parslew et al. ha mostrato una risposta al warfarin in

alcuni pazienti con Orticaria Cronica ed angioedema che non rispondeva agli antistaminici H1. È interessante notare che questi pazienti erano negativi al test autologo e presentavano quindi orticaria cronica idiomatica. orticaria. Sugeriamo che il **warfarin**, l'**eparina** o l'**acido tranexamico** possano essere utilizzati in pazienti con Orticaria Cronica refrattaria associata con angioedema e negativi al test autologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan A.-P. - Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. Allergy: principles and practice. Philadelphia: *Mosby* 2003;1537-58.
2. Greaves M.-W. - Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
3. Greaves M.-W. - Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
4. Monroe E.-W., Jones H.-E. - Urticaria: an updated review. *Arch Dermatol* 1977;113:80-90.
5. Sibbald R.-G., Cheema A.-S., Lozinski A., Tarlo S. - Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30:381-386.
6. Asero R. - Chronic idiopathic urticaria: a family study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:195-6.
7. Sabroe R.-A., Seed P.-T., Francis D.-M., Barr R.-M., Black A.-K., Greaves M.-W. - Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
8. Champion R.-H., Roberts SOB., Carpenter R.-G., Roger J.-H. - Urticaria and angioedema- a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
9. Warin R.-P. - The effect of aspirin in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1960;72:350-1.
10. Commens C.-A., Greaves M.-W. - Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978;98:47-51.
11. Kaplan A.-P., Beaven M.-A. - *In vivo* studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1976;67:327-32.
12. Breathnach S.-M., Allen R., Ward A.-M., Greaves M.-W. - Symptomatic dermographism: natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:463-76.
13. Barlow J., Warburton F., Watson K., Black A.-K., Greaves M.-W. - Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:954-8.
14. Sabroe R.-A., Grattan C.-E., Francio D.-M., Barr R.-M., Kobza Black A., Greaves M.-W. - The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-59.
15. Sabroe R.-A., Fiebiger E., Francis D.-M., Maurer D., Seed P.-T., Grattan C.-E., Black A.-K., Stingl G., Greaves M.-W., Barr R.-M. - Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-9.
16. Toubi E., Kessel A., Avshovich N., Bamberger E., Sabo E., Nusem D., Panasoff J. - Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-73.
17. Fusari A., Colangelo C., Bonifazi F., Antonicelli L. - The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
18. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Cugno M. - Plasma of chronic urticaria patients shows signs of thrombin generation and its intradermal injection causes wheal and flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-7.
19. Asero R., Tedeschi A., Coppola R., Griffini S., Paparella P., Riboldi P., Marzano A.-V., Fanoni D., Cugno M. - Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic

urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705-10.

20. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Griffini S., Bonanni E., Cugno M. - Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2007;

21. Kaplan A.-P. - Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.

22. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M., Dignetti P., Guerra L., Specchia C., Braido F., Majani G., Canonica G.-W. - Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy.

Allergy 2003;58:621-3.

23. Maniaci G., Epifanio M.-S., Marino M.-A., Amoroso S. - The presence of alexithymia investigated by the TAS-20 in chronic urticaria patients: a preliminary report. *Eur Ann Allerg Clin Immunol* 2006;38:15-9.

24. Scala E., Giani M., Pirrotta L., Guerra E.-C., Cadoni S., Girardelli C.-R., De Pita O., Puddu P. - Occupational generalised urticaria and allergic airborne asthma due to anisakis simplex. *Eur J Dermatol* 2001;11:249-50.

25. Veraldi S., Miadonna A. - Chronic "idiopathic" urticaria and hydatid disease. *Allergy* 1998;53:1234-5.

26. Armentia A., Mendez J., Gomez A., Sanchis E., Fernandez A., de la Fuente R., Sanchez P. - Urticaria by Blastocystis hominis. Successful treatment with paromomycin. *Allergol Immunopathol* 1993;21:149-51.

27. Hernandez-Garcia J., Garcia-Selles J., Negro-Alvarez J.-M., Pagan Aleman J.-A., Lopez Sanchez J.-D. - Incidence of adverse reactions to additives. Our experience over 10 years. *Allergol Immunopathol* 1994;22:233-42.

28. Jansen S.-C., van Dusseldorp M., Bottega K.-C., Dubois A.-E. - Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:233-40.

29. Wedi B., Wagner S., Werfel T., Manns M.-P., Kapp A. - Prevalence of Helicobacter pylori associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288-94.

30. Di Campli C., Gasbarrini A., Nucera E., Franceschi F., Ojetti V., Sanz Torre E., Schiavino D., Pola P., Patriarca G., Gasbarrini G. - Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on chronic idiopathic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226-9.

31. Valsecchi R., Pigatto P. - Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Acta Dermatol Venereol* 1998;78:440-2.

32. Schnyder B., Helbling A., Pichler W.-J. - Chronic idiopathic urticaria: natural cause and association with H pilori infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60-3.

33. Liutu M., Kalimo K., Uksila J., Kalimo H. - Etiological aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515-9.

34. Ring J., Brockow K., Ollert M., Engst R. - Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 1):31-7.

35. Kalivas J., Breneman D., Tharp D., Bruce S., Bigby M. - Urticaria: clinical efficacy of cetirizine incomparision with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:1014-8.

36. Finn A.-F. Jr, Kaplan A.-P., Fretwell R., Qu R., Long J. - A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1071-8.

37. Monroe E.-W. - Loratadine in the treatment of urticaria. *Clin Ther* 1997;19:232-42.

38. Lorette G., Giannetti A., Pereira R.-S., Leynadier F., Murrieta-Aguttes M. - One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. URTOL study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:83-90.

39. Clough G.-F., Boutsiouki P., Church M.-K. - Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Allergy* 2001;56:985-8.

40. Ring J., Hein R., Gauger A. - Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2001;56(Suppl 65):28-32.

41. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., Grattan C.-E. *et al.* - EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61: 321-31.
- Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed dose. *Clin Exp Dermatol* 2006;32:34-38.
42. Bleehen S.-S., Thomas S.-E., Greaves M.-W., Newton J., Kennedy C.-T., Hindley F., Marks R., Hazell M., Rowell N.-R., Fairiss G.-M. *et al.* - Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987;117:81-8.
43. Simons F.-E., Sussman G.-L., Simons K.-J. - Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H2 antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:685-93.
44. Tedeschi A., Airaghi L., Lorini M., Asero R. - Chronic urticaria. A role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:297-305.
45. Spector S., Tan R.-A. - Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:572.
46. Ellis M.-H. - Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876-7.
47. Berkun Y., Shalit M. - Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000;203-4.
48. Tedeschi A., Lorini M., Suli C., Airaghi L. - Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-8.
49. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptors antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001;56: 456-7.
50. Nettis E., Colanardi M.-C., Paradiso M.-T., Ferrannini A. - Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1401-7.
51. Bagenstose S.-E., Levin L., Bernstein J.-A. - The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134-40.
52. Asero R. - Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:156-7.
53. Fradin M.-S., Ellis C.-N., Goldfarb M.-T., Voorhees J.-J. - Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:1065-7.
54. Barlow R.-J., Kobza Black A., Greaves M.-W. - Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993;3:273-5.
55. Toubi E., Blant A., Kessel A., Golan T.-D. - Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
56. Grattan CEH., O'Donnell P.-F., Francis D.-M., Niimi N., Barlow R.-J., Seed P.-T., Kobza Black A., Greaves M.-W. - Randomised double blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
57. Kessel A., Bamberger E., Toubi E. - Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:145-8.
58. Gach J.-E., Sabroe R.-A., Greaves M.-W., Kobza Black A. - Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001;145:340-3.
59. Asero R. - Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:582-3.
60. Bernstein J.-A., Garramone S.-M., Lower E.-G. - Successful treatment of autoimmune chronic

- idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:212-4.
61. Grattan CEH., Francis D.-M., Slater NGP., Barlow R.-J., Greaves M.-J. - Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
62. O'Donnell B.-F., Barr R.-M., Black A.-K., Francis D.-M., Kermani F., Niimi N., Barlow R.-J., Winkelmann R.-K., Greaves M.-W. - Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
63. Asero R. - Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000;55:1099-101.
64. Lopez L.-R., Davis K.-C., Kohler P.-F., Schocket A.-L. - The hypocomplementemic urticarialvasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-3.
65. Reeves G.-E., Boyle M.-J., Bonfield J., Dobson P., Loewenthal M. - Impact of hydroxychloroquine therapy in chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004;34:182-6.
66. Jaffer A.-M. - Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-5.
67. Hartmann K., Hani N., Hinrichs R., Hunzelmann N., Scharffetter-Kolhanek K. - Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 2001;81:71.
68. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999; 54: 765-6.
69. Rumblyrt J.-S., Katz J.-L., Schocket A.-L. - Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:901-5.
70. Kandeel A.-A., Zeid M., Helm T., Lillie M.-A., Donahue E., Ambrus J.-L. Jr. - Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001;21:335-347.
71. Parslew R., Pryce D., Ashworth J., Friedmann P.-S. - Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-edema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
72. Mortens BPM. - Clinical experience with tranexamic acid (cyclocapron) in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 1974 90:431-4.
73. Vita D., Passalacqua G., Caminiti L., Barberio G., Pajno G.-B. - Successful combined therapy for refractory chronic urticaria in a 10-year-old boy. *Allergy* 2004;59:1021-2.
75. Chua S.-L., Gibbs. - Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005;153:216-7.