

È una vascolite leucocitoclasica dei piccoli vasi con orticaria, che persiste per più di 24 ore, spesso resistente agli antiistaminici, scarsamente pruriginosa e frequentemente urente, purpurea o violacea, con esito pigmentato, talvolta associata ad angioedema ed altre alterazioni cutanee di tipo necrotico-emorragico, a sintomi e manifestazioni sistemiche con danno d'organo ed alterazioni acquisite del sistema complementare.

Il decorso clinico è caratterizzato da fasi di remissione e di recidive e la sua durata tende ad essere limitata, ma può persistere anche per alcune decadi (9,11,14,43,55).

La differente espressione clinica della vascolite orticarioide (*UV-Urticarial Vasculitis*) consente di identificare tre entità caratterizzate da definiti quadri clinici: la vascolite orticarioide normocomplementemica (*NUV-Normocomplementemic Urticarial Vasculitis*), la ipocomplementemica (*HUV-Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis*) e la sindrome sistemica della vascolite orticarioide ipocomplementemica, (*HUVS- HUV Syndrome*), descritta nel 1973 da McDuffie (34). Non è ancora chiarito se le tre entità nosografiche rappresentino uno spettro evolutivo o distinti varianti sindromiche (7,13,18,22,23,29,30,33,39,40,42,47,52,53).

Epidemiologia

La UV si osserva nel 5-10% di tutte le orticarie croniche, si manifesta fra 43 e 51 aa ed è più frequente nel sesso femminile specie nella HUVS con rapporto 8:1 (52). È stata ipotizzata la presenza di fattori genetici predisponenti dopo l'osservazione di casi di HUVS in gemelli monooriali ed in tre fratelli. Sono stati descritti anche casi ad insorgenza in età pediatrica (9 mesi-12 aa) con predominanza femminile (circa 2/3) e con interessamento polmonare, renale ed ipocomplementemia, frequentemente associati al LES (28). Alcuni pazienti possono presentare contemporaneamente un'orticaria comune. In uno studio retrospettivo di un singolo centro, il 18% dei soggetti con UV, biotticamente accertata, presentava ipocomplementemia (22,27,50).

Biopsia cutanea

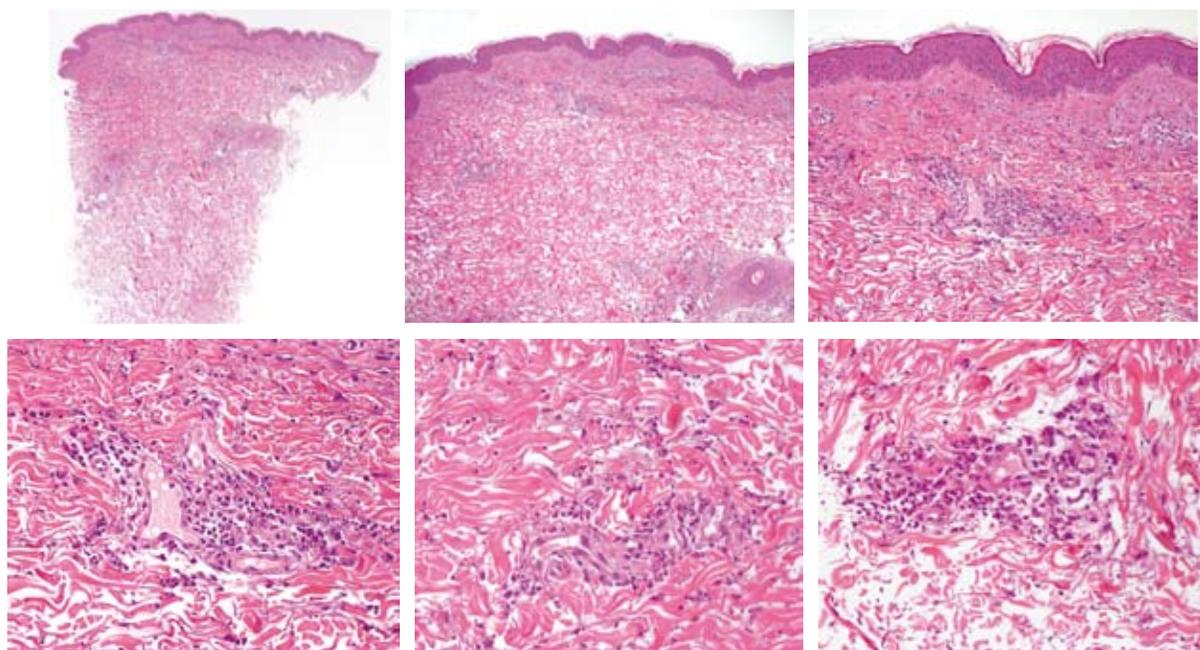
La conferma della diagnosi di vascolite orticarioide è data dalla valutazione istologica e dell'IFD su biopsia, eseguita precocemente, su lesioni floride, in sedi multiple ed estesa al sottocutaneo. Questa

va eseguita in tutti i casi sospetti di orticaria cronica non responsiva agli antiistaminici ed in presenza di manifestazioni sistemiche diverse da quelle causate dalla tiroidite.

La base istopatologica della lesione è la vasculite leucocitoclasica dei piccoli vasi, specie delle venule postcapillari, caratterizzata da flogosi e necrosi vasale associate a depositi di fibrina, detriti nucleari, stravasi di emazie ed infiltrato perivascolare.

Essendo un processo dinamico, il timing della procedura influenza l'espressività morfologica del reperto e pertanto è fondamentale eseguirla entro 24-48 ore dall'insorgenza ed in sedi non ulcerate. Se la biopsia viene eseguita tardivamente, gli aspetti morfologici caratteristici possono essere assenti ed un reperto negativo non significa assenza di malattia.

La necrosi fibrinoide è il reperto comune della fase precoce, dovuto ad accumulo di proteine plasmatiche compresi i fattori della coagulazione, che generano fibrina nei siti di distruzione della parete vascolare, associato ad infiltrati sparsi di neutrofili e detriti nucleari intorno alle venule postcapillari. Dopo 24 ore, i neutrofili tendono ad essere sostituiti da linfociti e macrofagi e negli stadi più avanzati i detriti nucleari ed i depositi di fibrina sono più rari e si osservano infiltrati mononucleari e abbondante stravaso di emazie. In genere ad un maggiore numero dei neutrofili nell'infiltrato corrisponde una maggiore severità di malattia (Figg. 1,2,3,4,5,6).



Figg. 1-6 - Biopsia cutanea (punch) di una lesione eritemato-papulosa della regione femorale anteriore destra, insorta da 10 giorni, in una paziente con HUVS (46 aa, vasculite orticarioide degli arti inferiori, angioedema del volto, valvulopatia mitralica, poliartriti, ridotti CH50, C3, C4, normale C1INH, ANA negativi tranne debole positività in un'unica circostanza).

Esame istologico: cute sede, nel derma superficiale e medio, di un infiltrato infiammatorio acuto e cronico, a distribuzione prevalentemente perivascolare, con permeazione delle pareti dei piccoli vasi, depositi di fibrina, evidente leucocitoclasia con diffusione di polvere nucleare in sede interstiziale, edema e stravasi di emazie.

È risultata focalmente positiva la ricerca di C3 in sede perivasale, negativa la ricerca di IgG, IgA, IgM alla IFD su sezioni criostatiche. (Cortesia del Prof. Augusto Orlandi, Anatomia Patologica Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma)

L'IFD è essenziale per confermare la diagnosi e permettere una diagnosi differenziale. Nel 70% delle biopsie, praticate entro 72 ore, è tipico il riscontro di IgG, IgM, C3, e fibrinogeno in sede perivascolare, successivamente, nel 50% dei casi, si può osservare solo C3.

Il tipo di Ig e la loro disposizione aggiunge un importante valore diagnostico. La presenza di depositi vascolari di IgA è indicativa della porpora di Shöenlein-Henoch, quella di IgM è suggestiva della presenza di una patologia associata a crioglobulinemia FR+ e quella di IgG sulla membrana basale dei cheratinociti o sul nucleo è caratteristica delle malattie del connettivo e sulla membrana basale delle forme ipocomplementemiche (11,19,23,50).

Fisiopatologia

UV viene inclusa tra le vascoliti da immunocomplessi, dimostrabili nel siero dal 30 al 75% dei casi, sebbene non sia chiaro quali siano gli antigeni responsabili. Sono stati chiamati in causa farmaci, virus e batteri etc (37).

La presenza di Ab anti C1q (IgG) riscontrata nel plasma di pazienti con HUVS ha fatto ipotizzare un ruolo della regione simil-collagene del C1q come bersaglio dello scatenamento della cascata infiammatoria. L'attivazione della via classica del complemento dà luogo alla produzione di fattori solubili con incremento della permeabilità, orticaria/angiodema e la vascolite leucocitoclasica caratteristica della malattia. Questi anticorpi, principalmente dell'isotipo IgG, riconoscono e legano, con un legame ad alta affinità mediato dal Fab, un neoepitopo, esposto per modificazioni conformazionali ed espresso sulle cellule nella fase precoce dell'apoptosi, ma non il C1q in fase fluida e pertanto né gli immunocomplessi né le Ig legate al C1q (5,24).

Classificazione

La differente espressione clinica della vascolite orticarioide e il coinvolgimento della via classica del complemento ha permesso di identificare tre entità caratterizzate da definiti quadri clinici: la vascolite orticarioide normocomplementemica, l'ipocomplementemica e la sindrome vascolite orticarioide ipocomplementemica (13,14,36).

La vascolite orticarioide normocomplementemica è il termine usato per descrivere i pazienti con livelli di complemento persistentemente normali e malattia solitamente lieve, scarso interessamento sistemico, saltuariamente bassi livelli di ANA, assenza di anti-dsDNA e prognosi benigna.

La vascolite orticarioide ipocomplementemica è una malattia autoimmune con due varianti: la primaria o idiopatica e la secondaria (3,8,26,37,41,48,49).

Criteri Diagnostici della HUVS (19)

Criteri maggiori

- Esantema orticarioide cronico
- Ipocomplementemia

Criteri minori

- Vascolite leucocitoclasica
- Artralgie e artriti
- Uveite od episclerite (o congiuntivite)
- Glomerulonefrite
- Dolori addominali
- Positività per anti-C1q

La primaria non è associata a malattie sistemiche, la secondaria, generalmente cronica, può rappresentare l'espressione cutanea di una malattia associata, più frequentemente il LES. Quest'ultimo presenta alcuni aspetti clinici caratteristici: riduzione del complemento sierico, presenza di AutoAb, lesioni cutanee con depositi di C ed Ig alla giunzione dermo-epidermica in un pattern identificato come *lupus band* e presenza di anti-C1q il cui titolo correla significativamente con *lo SLE Disease Activity Index 2000 scores*, con i livelli di Ab anti-dsDNA, C3, C4, CH50 e C1q e con la nefropatia lupica attiva. Può anche essere associata a tumori maligni, emopatie sistemiche specie linfomi, malattie infettive e neoplasie (10,31).

Una forma rara, distinta, e potenzialmente grave, di vascolite orticarioide con severo coinvolgimento sistemico e peculiare danno d'organo e ipocomplementemia caratterizza la sindrome vascolite orticarioide ipocomplementemica.

Artralgie e artriti sono le manifestazioni più frequenti, riferite dal 50% dei pazienti. Il dolore articolare è spesso vago ma può divenire persistente. Gomiti, polsi, ginocchia e caviglie sono spesso coinvolti e talvolta possono residuare deformità (similartropatia di Jaccoud) (2,13).

Il coinvolgimento renale (20-30% dei pazienti) è in genere di lieve entità ma può condurre all'insufficienza renale con necessità di dialisi o trapianto. Frequente il riscontro di proteinuria ed ematuria con reperto biotico di GN membranoproliferativa, GN intra ed extracapillare, nefrite interstiziale e vascolite necrotizzante. Il decorso della nefropatia sembra essere più grave nei bambini (4).

Il danno respiratorio, da capillarite e liberazione di elastasi è più frequente nei fumatori, va di pari passo con la dispnea, tosse, ed emottisi. I versamenti pleurici possono essere presenti nel 17-20% dei pazienti. La BPCO è la causa più frequente di morte (17,21).

Il 30% dei pazienti riferisce disturbi gastrointestinali con dolore retrosternale o addominale, nausea, vomito, diarrea, più evidenti nei pazienti con sierosite, talvolta associati a epatomegalia e splenomegalia (6,42). Sino al 10% dei pazienti può presentare sclerite, episclerite, o congiuntivite ed uveite o vascolite retinica e del disco ottico (29,46,53).

Il coinvolgimento cardiaco più frequente è il danno valvolare specie mitralico, segnalata anche la pericardite ricorrente di gravità diversa sino al tamponamento (2). Rara, ma particolarmente rilevante, la compromissione del sistema nervoso centrale e periferico con disturbi convulsivi, meningite asettica, pseudotumor cerebri, mielite trasversa, e la neuropatia assonale con mononeuriti, con paralisi dei nervi cranici, neuriti periferiche, ipoacusia neurosensoriale (6,16).

Laboratorio

Caratteristico della HUVS è il riscontro di un incremento della VES, degli indici di flogosi, riduzione del CH50, C3, C4 e C1q, presenza di immunocomplessi circolanti, e positività ANA, anche a basso titolo, quasi mai associata, se non transitoriamente ad anti-dsDNA. Il livello della VES non sempre correla con la gravità del quadro clinico o con il coinvolgimento sistemico. Talvolta è possibile osservare un incremento delle IgG (50). Nella maggioranza dei pazienti con HUVS è possibile dimostrare, analogamente a quanto segnalato nei pazienti con lupus, la presenza di anticorpi anti C1q, spesso a titoli elevati (24,29).

La presenza di una riduzione della complementemia suggerisce di considerare la variante HUVS e impone un'attenta valutazione del possibile danno d'organo.

In tale caso è utile uno studio sistematico, opportunamente ripetuto nel tempo dei parametri umorali, di infiammazione e di funzione epatica e renale e degli apparati più frequentemente interessati quali quello respiratorio (PFR, DLCO, TC,), cardiaco (ECG, Ecocardiogramma), renale (proteinuria, anomalie del sedimento urinario), del sistema nervoso periferico (EMG, ENG) e del sistema nervoso centrale (studio di *neuro-imaging*).

Diagnosi differenziale

Il riscontro di lesioni cutanee di tipo orticaria/angiodema di lunga durata scarsamente pruriginose, rilevate, iperpigmentate o violacee, non responsive agli antiistaminici ed associate a sintomi sistemici (astenia, febbre, artralgie), anche in assenza di un apparente coinvolgimento d'organo e/o di significative variazioni degli AutoAb e del C, deve fare sospettare che la manifestazione cutanea non è un'usuale orticaria cronica ma la potenziale espressione di una complessa sindrome sistemica (27,39,40,55).

In questi casi è necessario il ricorso tempestivo alla biopsia cutanea, corredata dallo studio di IF. La dimostrazione di una vascolite leucocitoclasica associata alla positività all'immunofluorescenza di IgG, IgM e C3, conferma il sospetto di vascolite orticarioide e deve indirizzare verso un approfondito esame anamnestico, una valutazione clinica pluridisciplinare, integrata dai reperti biumorali e dai riscontri strumentali per dare inizio alla diagnosi differenziale. Questa va posta nei confronti delle principali vascoliti neutrofile dei piccoli vasi: da immunocomplessi, quelle secondarie a farmaci, infezioni e sepsi, quelle associate alle connettiviti, quelle ANCA associate, la crioglobulinemica, quelle correlate a neoplasie ematologiche o solide, quelle in corso di malattie auto infiammatorie e le ipocomplementemie congenite. Sono da tenere anche in considerazione la sindrome di Cogan e la sindrome AHA (artrite, orticaria, angioedema) (35).

Tra le vascoliti da immuno complessi la porpora di Henoch-Schönlein è più frequente nei bambini (90% dei casi). È una vascolite neutrofila e meno spesso linfocitaria dei piccoli vasi (capillari, venule, arteriole) del derma con caratteristici depositi di IgA. Preceduta da infezioni respiratorie, è caratterizzata da porpora palpabile associata ad artralgie o artriti, sintomi intestinali (dolore post prandiale, diarrea sanguinolenta, coliche addominali o ematochezia ed ischemia intestinale) ed un caratteristico interessamento glomerulare con ematuria da glomerulonefrite mesangioproliferativa o membranoproliferativa con o senza depositi di IgA.

Il 20% delle vascoliti cutanee da IC è dovuto a reazioni a farmaci con un caratteristico infiltrato neutrofilo o linfocitario dei piccoli vasi del derma ed eosinofilia periferica.

Diversi farmaci sono stati ritenuti responsabili quali antiinfiammatori non steroidei, methotrexate, pemetrexato, anoressizzanti, infliximab, procainamide, simvastatina, antidepressivi etc. Sono descritti anche casi dopo esposizione al sole, alla formaldeide e a radiazioni ultraviolette.

Una febbre con pustole sterili, esantema in assenza di mucosite a rapida insorgenza (3-5 gg) dall'assunzione di un farmaco indirizza verso la diagnosi della sindrome AGEP (esantema pustoloso generalizzato acuto), caratterizzato da pustole intraepidermiche con infiltrazione neutrofila e linfocitaria. È una forma particolarmente severa che, secondo EuroSCAR, rappresenta il 90% dei casi secondari a D-penicillamina, pristinamicina, idrossiclorochina, sulfonamidi, terbinafina e diltiazem (15).

Una vascolite dei piccoli vasi neutrofila del sottocutaneo e del derma profondo si può osservare in corso di infezioni (epatiti virali, HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, rickettsiosi, malattia di Lyme, parvovirus B19). La vascolite da endocardite e sepsi è una variante della vascolite neutrofila dei piccoli e medi vasi del derma e sottocutaneo con rari depositi di fibrina perivascolare, trombi e pochi detriti nucleari (20).

La presenza di una connettivite sistemica va sospettata nei pazienti con orticaria, porpora palpabile, lesioni vescicolo-bollose e emorragie a spruzzo, con un reperto bioptico di vascolite delle venule postcapillari e delle arteriole e coinvolgimento d'apparato con sintomi e segni riconducibili ai criteri ARA o titoli elevati di ANA, FR, anti-dsDNA, ENA, anti-SSa, -SSb, anti-Scl-70, anti-U1RNP e anticardiolipina. Il LES, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren e la connettivite mista sono le forme più frequenti ma non mancano segnalazioni in corso di dermatomiosite, sclerosi sistemica, policondrite e sindrome APA (1,8,26). Ulcere, noduli, gangrena digitale, livedo racemosa, cicatrici puntiformi sacrali suggeriscono un coinvolgimento delle arterie. La presenza contemporanea, nello stesso frammento bioptico o in differenti sedi lesionate di una vascolite dei piccoli vasi e delle arteriole, è l'aspetto caratteristico della

vascolite associata a connettiviti sistemiche. Rash malare e maculo papuloso sono le manifestazioni cutanee più frequenti nel LES.

Particolari aspetti istologici extravascolari possono indirizzare verso forme particolari come la dermatite dell'interfaccia (LES e dermatomiosite), la sclerosi del derma e/o del sottocutaneo (sclerodermia), la dermatite a palizzata o granulomatosa (vascolite reumatoide) o l'orticaria neutrofila del LES e della sindrome di Sjögren.

Il 5% delle vascoliti cutanee, più frequentemente la granulomatosi di Wegener (WG), la sindrome di Churg–Strauss (CSS) e la poliangiote microscopica (MPA), può essere associato al riscontro di positività per gli ANCA.

La WG è una vascolite necrotizzante granulomatosa dei medi e piccoli vasi che coinvolge l'apparato respiratorio e spesso il rene. Meno del 15% presenta coinvolgimento cutaneo, ma il 50% lo svilupperà durante il decorso. Nel 60% si può osservare porpora, nel 31% noduli sottocutanei, ulcere ed infarti digitali e nel 17% lesioni polimorfiche quali pioderma, ulcere similpioderma gangrenoso e lesioni vescicolo bollose.

Una vascolite necrotizzante dei piccoli vasi, con scarsi o assenti immuno-depositi, caratterizza la MPA.

Può essere presente un'arterite necrotizzante delle arterie di piccolo e medio calibro, comune la glomerulonefrite necrotizzante e spesso la capillarite polmonare, si osserva porpora palpabile, petecchie ma anche emorragie a scheggia, noduli, eritema palmare e/o livedo reticularis (40).

La CSS è una vascolite necrotizzante dei vasi di medio e piccolo calibro con caratteristici granulomi eosinofili, eosinofilia tissutale e periferica e vascolite sistemica, con rinosinusite ed asma, solitamente ad insorgenza nell'adulto. Si può osservare porpora palpabile, petecchie, ecchimosi, livedo racemosa e/o bolle emorragiche da vascolite neutrofila ricca di eosinofili, che interessa le venule del derma e le arteriole e, meno frequentemente, la muscolatura delle arterie o un'arterite granulomatosa istiocitaria della giunzione dermo-sottoepidermica o del sottocutaneo.

Possono essere presenti placche orticarioidi da eosinofilia del derma e del subderma, papule cutanee e del sottocutaneo, noduli del cuoio capelluto o distribuiti simmetricamente alle estremità, dovute a depositi di neutrofili a palizzata. Talvolta si osserva una dermatite granulomatosa con detriti neutrofili fra bande di collagene basofile degenerate associati ad un infiltrato ricco in eosinofili (granuloma rosso).

La vascolite crioglobulinemica è una vascolite neutrofila dei piccoli vasi, con depositi di IgG/IgM e/o C3, con coinvolgimento cutaneo, renale con presenza nel siero di crioglobuline e positività per il FR e riduzione del complemento, spesso associata a epatite C, linfomi e connettiviti.

Artralgie simmetriche e intermittenti e migranti si rilevano nel 75% dei casi e nel 25%, specie all'esordio, si può osservare il fenomeno di Raynaud. È presente una porpora palpabile, non pruriginosa con poussées della durata di 3-10 giorni, cui residua una pigmentazione bruno ocrea, favorita dall'ortostatismo e localizzata prevalentemente agli arti inferiori, con tendenza all'estensione acro-proximale. Talvolta l'aspetto è vescicolo bolloso, crostaceo, o francamente ulcerato. Una glomerulonefrite membranoproliferativa con trombi intracapillari costituiti da C e crioglobuline e proliferazione intraglomerulare, con riscontro di HCV negli IC depositati lungo le anse capillari e mesangiali caratterizza l'interessamento renale. Possibile una polineuropatia sensitivo-motoria distale simmetrica e la sindrome da iperviscosità (45).

Le emopatie sistemiche (linfoma non-Hodgkin, mieloma, malattia di Waldenström, policitemia vera, sindrome ipereosinofila, la malattia di Castleman) le gammopatie monoclonali di significato incerto, varie neoplasie solide (polmone, rene, testicolo, rinofaringe) possono presentare quadri similorticarioidi (10,51).

Episodi ricorrenti di edema delle mucose e della cute, talvolta preceduti da un eritema serpiginoso, non pruriginoso, non responsivo agli antiistaminici o agli steroidi, associato a dolori addominali, nau-

sea, vomito e ostruzione delle vie aeree impongono la diagnosi differenziale con l'edema angioneurotico ereditario da difetto del C1INH. Sono state identificate tre varietà: il tipo I (85% dei casi), con netta riduzione della proteina e della sua funzione, tipo II (15%) con proteina elevata ma con netta riduzione della funzione ed il III con C1INH normale, più frequente nelle donne. Gli attacchi, che durano da 48 a 96 ore, possono essere scatenati da stress, infezioni, traumi anche modesti, farmaci, mestruazioni, gravidanza e l'adrenalina ha solo un effetto di breve durata (12).

Il 75-90% del deficit omozigote del C1 e C4 presenta LES o una malattia *lupus-like*. Frequente è il riscontro dell'eritema solare e le alterazioni eritematose discoidi. Il deficit C4 può presentare lichen planus, e quello di C8 xeroderma pigmentoso (32).

Le sindromi autoinfiammatorie rappresentano un emergente gruppo di disordini clinici caratterizzati da episodi infiammatori senza apparenti fattori scatenanti ed in assenza di titoli elevati di AutoAb o di linfociti T autoreattivi. Il termine è stato proposto per differenziare le patologie del sistema immune innato da quello adattativo.

Sono patologie dell'inflammosoma, un complesso di proteine citoplasmatiche, normalmente attivate da agenti infettivi o *stressor*, causate da mutazioni di proteine che regolano l'immunità innata inducendo la maturazione di mediatori della flogosi (NFκB, IL-1β).

Caratteristica comune è la familiarità, anche se sempre più frequentemente vengono segnalati casi con mutazioni diverse ed isolate. Tipica è la comparsa di episodi di febbre spontanea, talvolta ricorrente, con artrite e sierosite e di manifestazioni eritematose simil-erisipeloidi spesso associate ad altre lesioni cutanee.

Rientrano in questo gruppo:

1. le febbri ereditarie ricorrenti (febbre mediterranea familiare -*FMF*-, sindrome periodica associata al TNFR -*TRAPS*-, la sindrome da Iper IgD -*HIDS*-, la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo -*FCAS*-, la sindrome di Muckle Wells -*MWS*-, la malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale -*NOMID*-),
2. Le sindromi idiopatiche febbrili (artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico -*SoJIA*-, malattia di Still dell'adulto e la sindrome di Schnitzler),
3. Disordini piogenici (artrite piogenica con pioderma gangrenoso ed acne -*PAPA*-)
4. Malattie granulomatose (sinovite cronica granulomatosa con uveite e neuropatia craniale -sindrome di Blau- ed il morbo di Crohn)
5. Malattie auto infiammatorie della cute e delle ossa (deficit della IL1Ra -*DIRA*-, la sindrome di Majeed, osteielite cronica ricorrente multifocale -*SAPHO*-)

Nella FMF le lesioni cutanee sono localizzate agli arti inferiori ed in genere non isolate. Nella sindrome PAPA sono piogeniche, con ulcere, acne cistica e pioderma gangrenoso, nel DIRA il rash è prevalentemente pustoloso e nel deficit dell'IL-36Ra si riscontra un quadro di psoriasi pustolosa generalizzata. Alle manifestazioni orticarioidi della sindrome di Schnitzler si associa il riscontro di una gammopatia monoclonale, generalmente IgM e meno spesso IgG, e alcuni criteri minori come epatosplenomegalia, linfadenopatie ed anomalie scheletriche. Placche eritematose squamose con multiple papule lichenoidi, associate a poliartrite, uveite granulomatosa e camptodattilia caratterizzano la sindrome di Blau/sarcoidosi ad esordio precoce (25).

Terapia

La valutazione, all'esordio e nel follow up, dell'attività e della severità delle manifestazioni cliniche, del coinvolgimento d'organo e di apparato, l'individuazione e l'eliminazione dell'eventuale agente scatenante e la definizione della prognosi guideranno il trattamento personalizzato della vascolite orticarioide.

Data la bassa incidenza, non esistono protocolli randomizzati e gli interventi terapeutici si basano su casistiche limitate o su sporadiche segnalazioni. Molto spesso l'esperienza del medico sull'uso di particolari farmaci guida la scelta del trattamento.

Gli antiistamici di seconda generazione, somministrati secondo le linee guida, rappresentano i farmaci solitamente utilizzati come primo intervento nell'UV (55). Sono utili nel ridurre la sintomatologia pruriginosa ma non modificano il decorso della malattia. L'indometacina sembra dare buoni risultati nel 50% dei pazienti, meno evidenti gli effetti della colchicina e dell'idrossiclorochina, il dapsona può indurre una lunga remissione nell'HUV talvolta in triplice combinazione (steroidi, immunosoppressori). La reserpina è stata impiegata come "add-on therapy" agli antiistaminici.

In caso di manifestazione sintomatica di una malattia sistemica più complessa, solitamente una connettivite, la terapia della malattia di base rappresenterà il trattamento.

Se sono presenti ipocomplementemia e/o manifestazioni sistemiche si ricorre tempestivamente all'utilizzo dei glicocorticoidi per via sistemica ad un dosaggio iniziale di 1 mg/kg di prednisone/die sino alla remissione, per poi decrescere lentamente. Se non si ottiene la pronta remissione o se questa viene raggiunta con dosi di steroidi particolarmente elevate, si associano farmaci quali il metotrexate, l'azatioprina, la ciclosporina, il mycophenolate mofetil, la ciclofosfamida impiegata in un protocollo di terapia in boli con il desametasone, le IVIG e la plasmaferesi. Terapie biologiche basate sull'utilizzo di diversi anticorpi monoclonali sono state episodicamente utilizzate in particolari forme di HUVS come l'anti CD20 (rituximab), l'anti IL-1Ra (anakinra) l'anti IL-6 (tocilizumab) e l'anti-TNF α (infliximab) (29,39-41,44,54).

Bibliografia

1. Abdallah M, Darghouth S, Hamzaoui S, et al. McDuffie hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne*. 2010;3:e8-e10
2. Amano H, Furuhashi N, Tamura N, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with Jaccoud's arthropathy and valvular heart disease. Case report and review of the literature. *Lupus*. 2008;17:837-841.
3. Aydogan K, Karadogan S, Adim S, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2006; 45:1057-1061.
4. Balsam L, Karim M, Miller F, et al. Crescentic glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:1168-1173.
5. Bigler C, Schaller M, Perahud I, et al. Autoantibodies against Complement C1q Specifically Target C1q Bound on Early Apoptotic Cells. *J Immunol*. 2009; 183: 3512-3521.
6. Bolla G, Disdier P, Verrot D, et al. Acute transverse myelitis and primary urticarial vasculitis. *Clin Rheumatol* 1998;17:250-2.
7. Buck A, Christensen J, McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012; Jan;5:36-46.
8. Calistru AM, Lisboa C, Cruz MJ, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in mixed connective tissue disease. *Dermatol Online J*. 2010; Dec 15;16:8.
9. Callen J, Kalbfleisch S. Urticarial Vasculitis. Report of 9 cases and review of the literature. *Br J Dermatol*. 1982;107:87-93.
10. Calvo-Romero J. Diffuse large B cell lymphoma in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Postgrad Med*. 2003;49:252-253.
11. Carlson JA The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010;56:3-23
12. Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. *Acta Haematol*. 2012;127:208-20. Epub 2012 Mar 27.
13. Davis MD, Brewer J. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004;24:183-213.
14. Dincy CV, George R, Jacob M, et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol* 2008;22:789-94.
15. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol*. 2012;53:87-92
16. Filosto M, Cavallaro T, Pasolini G, et al. Idiopathic hypocomplementemic urticarial vasculitis-linked neuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;284:179-181.

17. Friskel E, Foster R. A 37-year-old man with severe COPD, rash, and conjunctivitis. *Chest*. 2000;118:1493-1495.
18. Ghadban R, Zenone T, Leveque-Michaud C, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Rev Med Interne* 2008;29:929-31.
19. Grotz W, Baba HA, Becker JU, et al.. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:756-63.
20. Hamid S, Cruz PD Jr, Lee WM. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alpha therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:278-80.
21. Hunt DP, Weil R, Nicholson AG, et al. Pulmonary capillaritis and its relationship to development of emphysema in hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23:70-2.
22. Jara L, Navarro C, Medina G, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheum Reports*. 2009;11:410-415.
23. Jones RR, Bhogal B, Dash A, et al.: Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol* 1983; 108: 695-703.
24. Kallenberg C. Anti-C1q antibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;8:612-615.
25. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140:784-90
26. Kato Y, Aoki M, Kawana S. Urticarial vasculitis appearing in the progression of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2006;33:792-7.
27. Katsikas G, Karageorgaki ZT, Bertias GK, et al. An underlying systemic disease is common among patients with chronic, treatment resistant urticaria, referred to a tertiary referral centre for autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:925.
28. Koch PE, Lazova R, Rosen JR, Antaya RJ. Urticarial vasculitis in an infant. *Cutis* 2008;81:49-52.
29. Kroshinsky D, Stone JH, Nazarian RM Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2011. A 79-year-old man with a rash, arthritis, and ocular erythema. *N Engl J Med*. 2011;365:252-62
30. Lee JS, Loh TH, Seow SC, et al. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:994-1005.
31. Lewis JE. Urticarial vasculitis occurring in association with visceral malignancy. *Acta Derm Venereol* 1990;70:345-7.
32. Lipsker D, Hauptmann G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies. *Lupus*. 2010;19:1096-106.
33. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, et al. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol*. 2011;164 Suppl 1:11-3.
34. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, et al.: Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 340-8.
35. McNeil DJ, Kinsella TD, Craford AM, Fritzler MJ: The AHA syndrome: arthritis, hives and angioedema. *Rheumatol Int* 1987; 7: 277-9.
36. Mehregan DR, Hall M, Gibson L. Urticarial vasculitis. A histopathological and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:441-448.
37. Napoli DC, Freeman TM. Autoimmunity in chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:329-36
38. Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Altugan FS, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int*. 2010; Nov 28.
39. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:541-55:
40. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:557-70
41. Saigal K, Valencia I, Cohen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S283-S285.
42. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH: The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis. Study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 599-605.
43. Sissons J, Williams D, Peters D, et al. Skin lesions, angioedema, and hypocomplementemia. *Lancet*. 1974;2:1350-1352.
44. Staubach-Renz P, von Stebut E, Bräuninger W, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Successful therapy with intravenous immunoglobulins. *Hautarzt*. 2007;58:693-7.
45. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, et al Cryoglobulinemia. *Mol Med Report*. 2012 Jul;6:3-8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
46. Thorne JE, Hernandez MI, Rencic A, et al. Severe scleritis and urticarial lesions. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:932-4.
47. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34: 166-70
48. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spath P, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis*. 1999;34:745-753.
49. Venzor J, Lee W, Huston D. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:201-216.

50. Wakamatsu R, Watanabe H, Suzuki K, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome is associated with high levels of serum IgG4: a clinical manifestation that mimics IgG4-related disease. *Intern Med.* 2011;50:1109-12.
51. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:24-31.
52. Wisniewski JJ, Baer A, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serological findings in 18 patients. *Medicine.* 1995;74:24-41.
53. Wisniewski JJ, Emancipator S, Korman N, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum.* 1994;7:1105-1111.
54. Worm M, Muche M, Schulze P, Sterry W, Kolde G. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis: successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy. *Br J Dermatol* 1998;139:704-7.
55. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.