

Trattamento agopunturistico di alcuni casi di sindrome orticaria-angioedema di probabile natura autoimmunitaria

Carlo Di Stanislao*

Riassunto: L'articolo esamina le prove fornite dalla recente ricerca scientifica, su un possibile meccanismo autoimmunotario nella patogenesi di forme di orticaria-angioedema ad andamento cronico e persistente. Cinque pazienti con orticaria-angioedema e con intradermoreazione al siero autologo positiva, sono stati trattati mediante agopuntura.

Parole chiave: orticaria-angioedema, autoimmunità, agopuntura.

Summary: This article presents auto immune still relies during chronic urticaria-angioedema. Immuno assays for IgE-Fc autoantibody are currently. Five patiens with positive autologous serum intradermal test are treated with acupuncture.

Key words: urticaria-angioedema, autoimmunity, acupuncture.

"A est erano la Bibbia e le origini del cristianesimo; a est

si recarono grandi viaggiatori come Marco Polo, Ludovico di Varthema, Piero della Valle; a est guardarono fantasiosi narratori...” Gérard de Narval, “Voyage en Orient”, 1834.

“J’aime la règle qui corrige l’émotion” Paul Verlaine.

Premessa

L’orticaria è una comune dermatosi dovuta ad edema localizzato fra epidermide e derma superficiale (1-2). Nel 50% dei casi (1) si associa ad angioedema, legato a vasomozione ed essudazione nel derma profondo e nel sottocutaneo. L’orticaria e l’angioedema sono quindi malattie indistinguibili sotto il profilo etiopatogenetico ed oggi si parla di “sindrome orticaria-angioedema” (1-3).

L’orticaria-angioedema colpisce il 10-20% della popolazione generale, in qualunque momento della vita e senza predilezione di sesso (1,4-5).

La sindrome si definisce cronica se ha una durata superiore alle sei settimane (5).

Le cause più frequenti sono (1,5):

- Allergie e pseudoallergie a farmaci, additivi ed alimenti
- Reazioni citotossiche (ad esempio trasfusionali)
- Infezioni ed infestazioni (batteriche, fungine, virali, protozoarie e da metazoi)
- Reazioni a punture d’insetti (principalmente imenotteri)
- Collagenopatie (anche in fase non conclamata)

- Agenti fisici (freddo, luce attinica, pressione, ecc.)
- Neoplasie
- Squilibri elettrolitici (sodio, potassio, magnesio)
- Squilibri metabolici (soprattutto del metabolismo purinico)
- Stress psichici (l'orticaria-angioedema è definita questi casi, colinergica o adrenergica)
- Sconosciute.

Le casistiche più recenti (1-3,5) dimostrano che nel 50-80% dei casi non si riesce a formulare una diagnosi etiologica. Uno studio inglese molto ampio (3), dimostra che l'impatto sulla qualità della vita non è inferiore a quello di tre bypass coronarici.

Indipendentemente dalla causa in gioco (immunitaria o non immunologica), la degranulazione dei mastociti cutanei determina i fenomeni vasomotori che ne sono alla base (1,5).

I mastociti possono essere attivati attraverso svariati meccanismi, con degranulazione ed attivazione della fosfolipasi A (2). La degranulazione porta alla liberazione di istamina, proteasi e fattori chemiotattici per eosinofili e neutrofili, inoltre a liberazione di sostanza P e di PAF che risultano molto attivi sulle terminazioni nervose (prurito) e sui vasi (pomfo).

La cascata fosfolipasica dell'acido arachidonico, attraverso la ciclo e lipoossigenasi, rilascia mediatori più tardivi come leucotrieni (SRS-A) e trombossani, che condizionano le fasi ritardate (dopo 6-8 ore) e persistenti della flogosi (2,5).

Non sempre la via d'attivazione è recettoriale (IgE-mediata) e può invece legarsi ad attivazione dei canali del calcio, a rilascio di sostanza P, di nerve growth factor o di peptidi

vasoattivi intestinali (soprattutto VIP) (2). Così, ad esempio, le manifestazioni allergodermiche del paziente con infezione HIV-1, si devono in parte agli elevati livelli di IgE correlati con la gravità di malattia e legati a riduzione dei CD8 suppressor (10), in parte ad anomalie del metabolismo della vitamina E (scarso apporto nella dieta, alcolismo, epatopatia), con conseguente accumulo radicalico e secondaria attivazione o instabilità mastocitaria (11).

Questi meccanismi extraimmunitari potrebbero spiegare reazioni pseudoallergiche a farmaci, additivi ed alimenti ed anche rappresentare la via finale comune di risposte urticariose in corso di gastrite ed ulcera da *helicobacter pylori* (1), da infestazione intestinale (5), in corso di epatite C, ecc. (4).

Di recente, una serie di segnalazioni, tende ad ascrivere un certo numero di forme di orticaria cronica ad un meccanismo autoimmunitario IgG anti IgE (6).

Più propriamente sono stati descritti, in un elevato numero di soggetti con orticaria cronica, anticorpi IgG diretti verso l'alfapeptide del frammento cristallino (Fc) delle IgE. Si ritiene, pertanto, che tali autoanticorpi, legandosi agli specifici recettori per le IgE di basofili e mastociti (dimerizzazione), attiverrebbero la degranulazione cellulare di tipo istaminergico alla base della vasomozione capillare (1,6).

Una recentissima ricerca del St Jhon Institute of Dermatology di Londra, ha dimostrato tali autoanticorpi nel 25% di pazienti con orticaria cronica idiopatica refrattaria (6). In questi pazienti l'intradermoreazione con siero autologo, causa pomfi urticariosi anche generalizzati (6).

Va ricordato che i basofili ed i mastociti sono le uniche cellule umane ad esprimere recettori ad elevata affinità per le IgE (1,2,12-13), sensibili sia a stimoli immunologici (IgE, IgG anti Fc delle IgE, ecc.) che non immunologici (salicilati,

morfina, ecc.) (13). Tornando al già citato lavoro di Greaves (6), si è potuto notare un'alta prevalenza nei soggetti con orticaria cronica ed IgG anti IgE del sistema HLA di II classe II-DR e DQ, alleli che sono frequentemente correlati con le sindromi autoimmunitarie (ad esempio miastenia gravis con IgG anti recettori muscolari per l'acetil-colina) e che, secondo molti, controindicano all'uso di vaccini (7,13).

Studi condotti su gruppi controllo affetti da dermopatie e pneumopatie croniche (psoriasi, asma e dermatite cronica) hanno evidenziato una assenza di anticorpi con l'Fc-R-epsilon I-alfa. Un certo numero di questi autoanticorpi, invece, è stato identificato in pazienti con dermatomiosite e pemfigo volgare (6,8).

I test clinici e di laboratorio per confermare l'ipotesi dell'origine autoimmunitaria dell'orticaria sono(6):

- intradermoreazione immediata positiva per siero autologo;
- dimostrazione di un maggiore rilascio di istamina da parte dei basofili in vitro;
- dimostrazione, con metodiche radioimmunologiche, di anticorpi IgG anti Fc-epsilon, R-epsilon-I-alfa superiore al 5% del totale di IgG.

Recenti segnalazioni (14) sull'IL-10 in corsi di malattie autoimmunitarie, ci indurrebbe a ritenere questa citochina un marcatore ematico di orticarie croniche autoimmunitarie, ma il dato deve essere confermato.

Nelle orticarie certamente autoimmuni la plasmaferesi (8), o l'impiego di alte dosi di Immunoglobuline per via endovenosa (9), possono risultare di efficacia risolutiva. Anche la ciclosporina A potrebbe essere importante (6).

Nel 40% dei soggetti con orticaria cronica il test intradermico per siero autologo è negativo (6). Si invocano,

in questi casi, altri meccanismi (1,6). Nel 12% dei casi vi sarebbe un'attivazione di un fattore (mast-zellen realising factor), non correlato con l'istamina ed i basofili, ma in grado di incrementare numero ed attività dei mastociti dermici. Nel 18% dei casi incubando mastociti e basofili del sangue periferico con IL-3, si dimostra una più vigorosa azione di rilascio istaminico (instabilità di parete). Infine nel 5% dei casi, come si dimostra con provocazione orale contro placebo in doppio cieco, si hanno manifestazioni, spesso pseudoallergiche, di intolleranza alimentare (1,6).

Tuttavia un gran numero di orticarie croniche con intradermoreazione al siero autologo negativo, restano un enigma sotto il profilo etiopatogenetico.

Il trattamento agopunturistico può risultare efficace in un certo numero di orticarie croniche (15-16). Non si conosce lo specifico meccanismo d'azione, probabilmente legato a riflessi locali e generali in grado di ridurre la degranulazione mastocitaria e dei basofili (15). Nel caso di orticarie autoimmunitarie si può ragionevolmente pensare ad una azione regolatrice, poiché una serie di osservazioni pregresse (17-18) dimostra una vigorosa azione dell'agopuntura sul pattern citochinico.

Casistica osservazionale

Il nostro studio riguarda 37 casi di orticaria-angioedema ad andamento cronico (durata media 15.8 settimane), di cui, in 18 è stato possibile giungere ad una diagnosi etiologica (focalità, parrassitosi, intolleranze a farmaci e/o additivi, ecc.), nei restanti 19 l'origine non è risultata dai dati clinici e dalle ricerche in vivo (prick, prick-by-prick, provocazione orale in doppio cieco, Vegatest) ed in vitro (indici di flogosi, TAS, TAF, Monospot, anticorpi IgG ed IgM antiherpes, parvovirus, cytomegalovirus, C1 inattivatore,

immunocomplessi, frazioni C3-C4 del complemento, sodio, potassio, calcio, magnesio, uricemia, bilirubinemia, markers dell'epatite e tumorali, IgE totali e specifiche per i comuni pneumo e trofoallergeni, sottopopolazioni linfocitarie, esame parassitologico delle feci dopo lassativo ed in tre campioni). In 5 dei 19 pazienti (26.3%) è stato possibile dimostrare una risposta immediata positiva (++/+++ entro 30 minuti) all'introduzione intradermica di 0.1 ml di siero autologo. In tutti, inoltre, livelli elevati di IL-10 (da 7.6 a 12 mU/ml) con normalità dell'IL-2 e 6 e dell'ECPs (metodica Cap System Farmacia). Non ci è stato invece possibile documentare la presenza di IgG anti Fc-epsilon RI-alfa delle IgE per carenza tecnica. Sotto il profilo energetico (secondo la Medicina Cinese) tutti i pazienti (3 donne e 2 uomini, di età compresa fra i 19 ed i 55 anni) presentavano "vuoto di Sangue di Fegato con liberazione di Vento". Una cefalea vasomotoria era presente in 4 casi, 3 pazienti soffrivano di ipertensione fugace, 2 di congiuntivite aspecifica primaverile. Tutti e 5, infine, una lingua tremolante ed un polso teso a corda (*xian*), associati ad insonnia e/o sonno agitato ed incubi frequenti.

Secondo le indicazioni degli AA cinesi di maggiore esperienza (16,19) abbiamo trattato (stimolazione manuale fino al "deqi", con metodica rotatoria ampia e lenta e trattamento singolo di 30 minuti) i punti:

- *Sanyinjiao* (SP 6) : che tonifica il sangue e lo Yin; combatte indirettamente il Vento e presenta varie indicazioni dermatologiche.
- *Qimen* (LR 14): punto Mu del Fegato, dotato di specifica azione di tonificazione del Sangue del Fegato.
- *Fengmen* (BL 12): punto Vento per eccellenza, capace di disperde il Vento sia interno che esterno ed impiegato per dermopatie sia acute che croniche.

Le sedute sono state bisettimanali per un totale di dieci (5 settimane di terapia).

In caso di acuzie di notevole intensità o durata, il paziente poteva assumere per os ceterizina in dosi unitarie di 10 mg.

Abbiamo valutato l'intensità delle crisi (con punteggio da 0 = assente a 4 = grave) (Tab 1) ed ancora il consumo dei farmaci (Tab. 2).

Alla fine della terapia abbiamo valutato anche il livello di IL-10 e la risposta globale al trattamento (scomparsa, riduzione, invariato) (Tab 3-4). In soli due pazienti (40%) si è avuto, a fine terapia, una riduzione significativa (di 1/3) dell'area del pomfo, dopo intradermoeazione al siero autologo.

Dopo 3 mesi non si sono, inoltre, registrate recidive necessitanti di terapia e si è documentato un ulteriore decremento del livello di (Tab 3) IL-10.

Conclusioni e Critiche

I nostri risultati dimostrano (ma su un numero piuttosto basso di casi) che l'agopuntura agisce sul pattern citochinico che giustifica l'orticaria cronica autoimmunitaria ed è in grado di ridurre il numero e l'intensità delle crisi e l'impiego, a breve termine, di farmaci. Tuttavia, come notato da alcuni esperti del settore (20), i risultati terapeutici a lungo termine non sono semplicemente predicibili sulla base di quanto osservato nel breve periodo, soprattutto nei confronti di dermatopatie croniche come psoriasi, dermatite atopica ed oticaria.

Tabella 1 intensità delle crisi

Tabella 2 consumo di ceterizina

Tabella 3 Livelli di IL 19

Tabella 4 Giudizio finale

Solo valutando nel lungo periodo (almeno sei-otto mesi di follow-up nel caso dell'orticaria) parametri significativi e semplici (ad esempio il numero di crisi necessitati di farmaci sintomatici d'emergenza) si possono avere dati significativi e quindi stabilire se l'agopuntura ha una effettiva azione sulle orticarie croniche con aspetti autoimmunitari.

Bibliografia

- 1) Greaves M.W.: Chronic urticaria, New Eng J Med, 1995, 332:1767-1772.
- 2) Sabroe R.A., Greaves M.W.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria, Arch Dermatol, 1997, 103:1003-1008
- 3) O' Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. et al.: The impact of chronic urticaria in quality of life, Brt J Dermatol., 1997, 136:197-201.
- 4) Hadziyannis S.J.: Skin diseases associated with hepatitis C virus infection, J Eur Acad Dermatol Venereol, 1998, 10(1):12-21.
- 5) Mc Connel D.J.: Urticaria and angioedema, Cutis, 1986, 17(6):1151-1156.
- 6) Greaves M.W.: Autoimmunity in urticaria and angioedema, Giorn It Allergol Immunol, 1998, 8:16-17.
- 7) Cook P.R.: The safety of allergen immunotherapy: a literature review, Ear Nose Throat J, 1998, 77(5):378-379.
- 8) Grattan C.E.H., Francis D.M., Slater N.G.P. et al.: Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria, LANCET, 1998, 339:1078-1080.
- 9) O' Donnell B.F., Greaves M.W.: Intravenous immunoglobulin (IVIG) in autoimmune chronic urticaria, Brit J Dermatol, 1998, 1998, 140: 180-183.
- 10) Clerici M., Falagiani P. AIDS e Allergia, Not Aller., 1995, 14 (1-2): 31-34.
- 11) Miguez-Burbano M.J., Shor-Posner G., Fletcher M.A. et al.: Immunoglobulin E levels in relationship to HIV-1 Disease, Route of Infection and Vitamin E status, Allergy, 1995, 50:157-159.

- 12) W.H.O.: Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases, position paper, 1998, pp 15-21.
- 13) Stellato C., Casolaro V., Spadaro G. et al.: Il ruolo delle cellule Fcepsilon RI+ nella patogenesi delle malattie allergiche respiratorie, Corso di Aggiornamento in Allergologia ed Immunologia Clinica, Atti, Firenze, 1990, pp 154-168.
- 14) Valsecchi G.: IL-10 e malattie autoimmuni, Dermotime, 1998, 3:15-16.
- 15) AAVV (SIA): Libro bianco sull'agopuntura, coordinato dal dott. C.M. Giovanardi, Sezione Dermatologia, Ed. CEA, in stampa.
- 16) De-hui S. et al.: Manuale di Dermatologia in MTC, Ed. CEA, Milano, 1997.
- 17) Ding L., Linsley P.S., Huang L. et al.: IL-10 inhibit macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the upregulation of B7 expression, J. Immunol, 1993, 151: 1224-1234.
- 18) Ippoliti F., Liquori A., Bangrazi A. et al.: Studio controllato delle modificazioni delle citochine IL-2, IL-6, IL-10 in pazienti con rinite allergica cronica trattati con agopuntura, Orientamenti in MTC, 1994, 12: 51-65.
- 19) Lin L.: Dermatology in Traditional Chinese Medicine, Ed. Hai Feng Publishing House, Hong Kong, 1995.
- 20) Naldi L.: Qualità della vita in Dermatologia, Dermotime, 1998, Supp. 4/5: 1-14.