

Lavori originali

L'ORTICARIA CRONICA CHE RISPONDE A FARMACI ANTISTRESS È UNA MALATTIA AUTONOMA?

R. COCCHI*, L. GRENZI**

**Neurologo e Psicologo Medico*

***Dermatologa*

RIASSUNTO

Paziente, di sesso maschile, di 35 anni con anamnesi di manifestazioni eritemato-pomfoidi pruriginose, notate al risveglio, e che scompaiono durante la giornata. Si ritiene che siano correlate al possibile consumo in eccesso di glutammato durante l'attività lavorativa.

L'andamento notte-giorno ha fatto supporre che si trattasse di una reazione di stress, confermata da una grande risposta positiva a una terapia con farmaci antistress. A distanza di 6 mesi, tali pomfi sono quasi del tutto scomparsi, con qualche recente ricaduta in condizioni di stress, in cui sono riapparsi isolati, senza eritema, e di dimensioni ridotte.

Il benessere psicofisico del paziente è contemporaneamente migliorato e la sua personalità, prima molto irritable, è diventata più disponibile.

Parole chiave: Cute, pomfi, farmaci antistress, terapia.

CHRONIC URTICARIA WHICH RESPONDS TO AN ANTISTRESS THERAPY. IS IT A NEW DISEASE?

SUMMARY

A man of 35-year-old man had a clinical history of pruriginous erythematous pomphi, as observed on awakening, and decreased during the day, following the possible consumption of a glutamate excess following working

activity. The night-day course led us to suppose that it was due to a stress reaction, as confirmed from a positive response to an antistress drug therapy. After six months, such pomphi are nearly all absent, but with some recent relapses in stress conditions. Some of them reappeared as isolated, with reduced dimensions, and without any erythema.

The psychophysical state of the patient contemporarily improved and his personality, formerly very irritable, has become more accessible.

Key words: skin, pomphi, antistress drugs, therapy.

INTRODUZIONE

La sindrome orticaria-angioedema (S.O.A.) rappresenta una delle più comuni affezioni dermatologiche: dati epidemiologici recenti, anche nel nostro Paese, confermano la sua elevata incidenza. La SOA nonostante il grande sviluppo delle nostre conoscenze sui fattori eziologici scatenanti e sui meccanismi patogenetici operanti, rimane tutt'oggi una patologia di difficile trattamento ed eziologicamente non precisabile nella maggior parte dei casi. Con il termine S.O.A. si identifica un gruppo di affezioni diverse tra loro sul piano clinico ed eziopatogenetico ma che presentano in comune i seguenti caratteri [1]:

- 1) la comparsa di edemi circoscritti della cute e delle mucose che, a seconda della localizzazione anatomica nel

contesto della cute, possono presentarsi con l'aspetto del pomfo, un rilievo solido, circoscritto, fugace, bianco porcellanaceo nella parte centrale, roseo-rosso alla periferia, di consistenza duro-elastica, intensamente pruriginoso, o dell'angioedema, edema circoscritto che coinvolge la parte più profonda del derma e del sottocutaneo. Queste lesioni presentano spesso un eritema periferico, sono di breve durata (ore) e risolvono abitualmente con una restituito ad integrum.

- 2) Le lesioni cutanee si caratterizzano istologicamente per una dilatazione e per un aumento della permeabilità delle venule postcapillari del derma superficiale o dei vasi del derma profondo e dell'ipoderma a cui consegue edema circoscritto associato ad un infiltrato di variabile entità di cellule ematiche (linfociti, granulociti) che si dispongono in sede perivascolare.

- 3) Le lesioni cutanee sono la conseguenza dell'attività di sostanze vasoattive e vasopermeabilizzanti liberate principalmente dai mastociti dermici.

La S.O.A. viene definita acuta se la malattia presenta una durata inferiore a circa sei settimane; cronica quando supera questo limite temporale. Sia la forma acuta che cronica possono manifestare eruzioni ricorrenti giornaliere per cui si parla di forme continue oppure le manifestazioni cutanee possono presentare intervalli liberi da malattia della durata di alcuni giorni o di alcune settimane ed in questo caso si parla di forme ricorrenti od intermittenti.

CASO CLINICO

Uomo di anni 35, coniugato, senza figli, dal dicembre 2004 soffre di pomfi orticarioidi pruriginosi della grandezza massima di una mandorla a partenza dalle braccia e molto diffuse sulla schiena, ma poco sulle gambe. Sono presenti al mattino e tendono ad allargarsi per poi scomparire durante il giorno, nel corso dell'attività lavorativa (test arresto-ripresa positivo); nei giorni di riposo la loro scomparsa è più lenta ed incompleta. I test allergologici effettuati con prick test hanno dato esito positivo per Ambrosia Elatior e Dermatophagoides ed i patch test (serie SIDAPA) esito negativo.

Tutte le terapie tentate non hanno dato alcun esito positivo.

Nel dubbio di trovarsi di fronte all'equivalente di un disturbo psicosomatico (sposato da oltre otto anni, non riesce ad avere figli, per ridotta mobilità degli spermatozoi), ci proponiamo una collaborazione tra Dermatologa e Neurologo-Psicologo.

La consultazione neurologica e psicologica ha orientato immediatamente verso una possibile reazione anomala di stress e verso una sindrome depressiva.

Sintomi di stress: soffre il caldo; si muove molto nel sonno. A volte farfuglia durante il sonno. Non ha bruxismo notturno, non perde saliva durante il sonno. Non ha crampi notturni e non fa brutti sogni. Ricorda poco tutti i sogni. Si alza stanco, come se non avesse mai avuto forza. Non fa colazione. Ha normale appetività per i dolci, ma gradisce molto il brodo di carne. Di primo mattino, fatica a mettersi in movimento. Non sopporta la confusione e il rumore, specie quello dell'aspirapolvere. Si accorge spesso di avere un serrato dentale. Ha sensazioni di sbandamento, ma non di svenimento. Raramente sente oppressione al mediastino. Non ha nodo alla gola, né fame d'aria. Ha iperidrosi palmare su base emotiva. Non ha astenie improvvise. Non ha coliche o diarree. Suda durante il sonno, specie alla nuca. Ha pensiero parassitario a contenuto fluttuante. Tende a contare oggetti, senza alcuna necessità [2].

Sintomi depressivi: Forse è un po' depresso. Non ha particolare desiderio di latte e di latticini. La sua irritabilità, in generale e specie al mattino potrebbe essere proprio un sintomo depressivo. Ha rare allucinazioni uditive prima dell'addormentamento.

Terapia di prova (a dosi giornaliere, per via orale): Glutamina 125 mg; Piridossina 75 mg; Carbamazepina 100 mg; Amitriptilina + Perfenazina 10 mg + 2 mg; Diazepam 2 mg.

Al controllo dopo 35 giorni di terapia le manifestazioni cutanee erano regredite tranne qualche recidiva isolata al dorso delle mani ed era notevolmente migliorato il prurito. Sintomi di stress: Ha sopportato meglio il caldo e suda meno. Si muove meno nel sonno. Ricorda meglio i sogni. Si alza meno stanco ma continua a non far colazione. Non riesce a dire se sopporta male la confusione e il rumore, come prima. Il serrato dentale è molto diminuito. Si sono ridotte le sensazioni di sbandamento. Forse ha meno sudorazione nucale durante il sonno. Depressione: E' più ottimista, più sereno. Si alza meno irritabile per andare al lavoro. Da un mese non litiga con nessuno. Ora si addormenta bene. Sintomi di disturbo della dominanza emisferica: Non conta quasi più. La testa è più libera dai pensieri parassitari. Non ha più avuto pensieri cattivi nei confronti delle persone a cui vuole bene.

Al controllo dopo 6 mesi dall'inizio della terapia le manifestazioni cutanee sono regredite completamente e si è notato un notevole miglioramento delle condizioni psichiche.

DISCUSSIONE

Fattori psichiatrici e psicologici giocano un ruolo importante in circa il 30% delle malattie dermatologiche [3]. L'uso di terapie psicofarmacologiche e psicologiche nell'orticaria è giustificato dalla possibilità che tale patologia comporti fra le sue determinanti eziopatogenetiche fattori psicogeni. Di questa eventualità la ricerca da molti anni ha fornito prove inconfutabili ed in letteratura numerose sono le evidenze sperimentali che collegano lo stress puntuale o continuativo con la liberazione di neuropeptidi e la conseguente attivazione dei mastociti. La S.O.A., fra le dermopatie a componente psicosomatica, risulta una delle più rappresentative per le complesse e suggestive correlazioni che si possono rivelare fra le modalità della sua insorgenza e del suo decorso (irruenza, subitanità, spesso fugacità), la sua icasticità e le particolari determinanti psicogene che la sottendono (iperemotività, insicurezza-astenia, aggressività-irritabilità, introversione-passività, tensione psichica, ansia, stress). Tali componenti si configurano come tratti di personalità ovvero come reazioni di un individuo con una determinata struttura di personalità a stimoli che possono essere interni od esterni [4].

La S.O.A. psicogena (o meglio, la S.O.A. a determinante psicogena prevalente) può essere considerata quello specifico quadro cutaneo-mucoso in cui i fattori psichici rappresentano il *primum movens* o comunque il fattore principale capace poi di determinare, attraverso la mediazione di specifiche vie, la caratteristica lesione cutanea. In altre forme lo stimolo psichico non è quantitativamente predominante, ma concorre insieme ad altri a raggiungere il valore di soglia capace di scatenare la comparsa dell'affezione. Anche in questi casi è utile impostare una terapia psicologica-psichiatrica capace di influenzare le conflittualità psicologiche del paziente e/o le condizioni psicopatologiche da questo manifestate. Mentre sulle prime si può intervenire con trattamenti psicoterapeutici complessi, sulle seconde si può incidere sia con alcuni psicofarmaci sia con terapie di rilassamento [5]. La psicofarmacoterapia può avvalersi di ansiolitici ed ipnoinducanti, antipsicotici come i tranquillanti maggiori, antidepressivi con effetto ansiolitico concomitante per il controllo dell'ansia ed il miglioramento della qualità del sonno notturno, e soprattutto dell'uso degli antidepressivi triciclici. Questi ultimi sono in grado di svolgere un'azione di sblocco sull'inibizione comportamentale e di disinnesco della somatizzazione, di attenuare la risposta depressiva alla percezione del sintomo somatico e di ridurre le sue conseguenze sulle relazioni e di svolgere

un'azione antistaminica diretta sui recettori H1 ed H2. Il farmaco antidepressivo triciclico di comune impiego nella S.O.A. è la doxepina che appartiene alla famiglia delle benzodiazepine. La sua principale azione è quella di potenziare le amine biogene a livello encefalico bloccando il loro principale mezzo di inattivazione fisiologica che consiste nella loro ricaptazione dalle terminazioni nervose. La doxepina blocca la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina. Il suo vantato effetto nella terapia della S.O.A. risiede in uno degli effetti collaterali del farmaco e cioè nelle sue proprietà sedative con effetto sul sonno e sul prurito [6,7].

Un altro neurotrasmettitore che può essere coinvolto nella S.O.A. psicogena od a componente psicogena prevalente e negli impulsi sensoriali è il glutammato, precursore del GABA. Un eccesso di glutammato che si può verificare durante il sonno ha probabilmente due origini. Da un lato un minore consumo per riduzione delle afferenze sensoriali, dall'altro lato una sua minore trasformazione in GABA. Quindi un altro punto critico può essere rappresentato dal GABA.

Per questa ragione la terapia psicologica-psichiatrica può essere una terapia di modulazione sul GABA, con:

- una benzodiazepina a bassa dose, per agire sui recettori GABAergici di tipo A. Le benzodiazepine, come farmaci antistress, riducono l'increzione cortisolica [8];
- un calcio-antagonista centrale come nimodipina, verapamil, o meglio, carbamazepina [9,10] per ridurre l'inibizione GABAergica di tipo B [11-13];
- la piridossina come cofattore di tutte le decarbossilasi e quindi anche di quella dell'acido glutammico (GAD), per favorire la trasformazione di quest'ultimo in GABA.

Migliorare la funzionalità GABAergica significa evitare l'accumulo notturno di glutammato. La glutammina è stata inserita come antiastenico [14], e l'amitriptilina + perfenazina come antidepressivo e blando antiallucinatorio.

CONCLUSIONE

L'orticaria cronica (o S.O.A.) è una malattia frequente, i cui trattamenti sono spesso deludenti. Fattori psicologici, come lo stress e disturbi ansioso-depressivi, sono frequentemente associati. La terapia psicologica di supporto e farmaci psicotropici devono essere presi in considerazione in aggiunta alle terapie dermatologiche standard per i pazienti affetti da orticaria cronica o S.O.A.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchell FB. *Physical Urticaria: classification and diagnostic guidelines*. An EAAC position paper. *Allergy* 1997;52:504-13.
- 2 Cocchi R. *Il metodo scientifico naturale nella medicina contemporanea*. Lo Spallanzani 2004, 18: 31-6.
- 3 Gupta MA, Gupta AK. *Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: Epidemiology and management*. *Am J Clin Dermatol*. 2003, 4: 833-42.
- 4 Raap U, Liekenbrocker T, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. *New therapeutic strategies for the different subtypes of urticaria*. *Hautartz* 2004; 55:361-6.
- 5 Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C et al. *Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy*. *Allergy* 2003;58:621-3.
- 6 Stauder A, Kovacs M. *Anxiety symptoms in allergic patients: identification and risk factors*. *Psychosom Med*. 2003;65:816-23.
- 7 Maniaci G, Epifanio MS, Marino MA, Amoroso S. *The presence of alexithymia investigated by the TAS-20 in chronic urticaria patients: a preliminary report*. *Allerg Immunol (Paris)*. 2006;38: 15-9.
- 8 Bruni G., Dal Pra P., Dotti M.T., Segre G. *Plasma ACTH and cortisol levels in benzodiazepine treated rats*. *Pharmacol Res Commun*. 1980; 12: 163-75.
- 9 Viukari M.: *Sleep and benzodiazepines*. In: Costa E. (ed): *The benzodiazepines. From molecular biology to clinical practice*. Raven New York, 1983: 279-86.
- 10 Crowder JM, Bradford HF. *Common anticonvulsants inhibit Ca^{++} uptake and amino acid neurotransmitter release in vitro*. *Epilepsia* 1987; 28: 368-82.
- 11 Liron Z, Roberts E, Wong E. *Verapamil is a competitive inhibitor of Gamma-aminobutyric acid and calcium uptakes by mouse brain subcellular particles*. *Life Sci*. 1985; 36: 321-7.
- 12 Broman J. *Neurotransmitters in subcortical somatosensory pathways*. *Anat Embryol (Berl)*. 1994; 189: 181-214.
- 13 Borman J. *Electrophysiology of GABA A and GABA B receptor subtypes*. *TINS* 1988; 11: 112-6.
- 14 Cocchi R. *Attività antidepressiva e immunomodulatoria della levo-glutammina*. 2002 www.stress-cocchi.net/drugs8-it.htm.
- 15 Cocchi R. *Occorrerà recuperare la nozione clinica di "terreno individuale"* Lo Spallanzani 2003; 17: 19-2.

Corrispondenza:

Dr Renato Cocchi, via Mercalli 10 - 42100 Reggio Emilia.
 Telefono: 0522 333 893; cell. 345 51 45 520;
 email: renatococchi@libero.it