

MEJORANDO MI FORMACIÓN EN CUARENTENA

Lectura resumida del artículo

Radonjic-Hoesli S, Scherer Hofmeie K, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A y Simon D **desde Suiza: Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis** Clinic Rev Allerg Immunol (2018) 54:88–101

Nota

Comentarios del comentador en bastardilla.

En negrita el destaque del comentador

Se recomienda lectura de las tablas del artículo original.

Que disfruten la lectura

martalaforgia@gmail.com

Urticaria (U) se define por la repentina aparición de ronchas evanescentes o angioedema o ambos.

Las ronchas pican y duran entre 1 y 24 hs, mientras que el angioedema (que se refiere asociado en 60% de los casos) se desarrolla y desaparece más lentamente. Angioedema (A) puede plantear riesgo de asfixia si compromete faringe o laringe

La clasificación habitual es: **aguda** < 6 semanas y **crónica** > 6 semanas y, dependiendo de si las lesiones aparecen espontáneamente, urticaria crónica **espontánea** (UCE); o si son inducidas por un desencadenante específico, la UC puede ser **inducible** UCInd (con **desencadenantes físicos**: dermatografismo/urticaria factitia, U x frío, U x calor, U demorada x presión, U solar, y angioedema vibratorio o **no físicos**: colinérgica, acuagénica y por contacto). 2/3 de los pacientes UCE refiere UCInd.

El artículo caracteriza a cada una de UCInd

Signos sistémicos como dolores o edemas articulares (55.3%), cefalea/fatiga (47.6%), flushing (42.7%), sibilancias o falta de aire (30.1%), síntomas gastrointestinales (26.2%), y palpitaciones (9.7%) son referidos por 2/3 de los pacientes adultos con UCE

Un estudio nacional italiano encuentra una prevalencia anual de UCE de 0.02% en 2002 a 0.38% en 2013 y una incidencia de 0.10–1.50 por 1000 personas-año

con mayor prevalencia (el doble aproximadamente) para mujeres respecto de varones.

El cuestionario de calidad de vida de urticaria revela valores de 36/100, con los mayores promedios para nerviosismo y sentimientos de vergüenza x las lesiones. **Parámetros como el estado mental decaimiento físico, las brotes en tiempo laboral o no, así como la ansiedad y la depresión son comparables con aquellos de los pacientes con psoriasis moderada o grave.**

El artículo recuerda las recomendaciones de estudios complementarios en UC y la tabla 2 los diagnósticos diferenciales con citas de las distintas patologías mencionadas.

Si bien la urticaria es una enfermedad común, su patogenia es pobremente entendida. La investigación se centra en: **(1) la caracterización de células y mediadores involucrados, (2) los mecanismos de activación mastocitaria y (3) el proceso (auto) inmune o infeccioso asociado en UCE.**

1) El eritema, edema y picazón de las patognomónicas ronchas correlatan con vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular con el consiguiente escape de fluidos al tejido y con la estimulación de las terminales nerviosas. Dichos sucesos dependen de la activación, degranulación y liberación de sustancias vasoactivas del mastocito: histamina, citoquinas y quimioquinas, que preceden a los metabolitos del ácido araquidónico y al factor de activación plaquetas. Los mediadores atraen eosinófilos, neutrófilos y células T y conforman el infiltrado perivascular mixto de monocitos, eosinófilos, basófilos y principalmente células T CD4+. Citoquinas Th2: IL-33, IL-25, y TSLP, además de IL-4 e IL-5 están presentes en piel lesional, lo que sumado a hallazgos previos de expresión de INF- γ y TNF- α , sugieren una respuesta mixta Th2/Th1.

Respecto de los basófilos tanto basopenia periférica como alteración de la función del Fc ϵ RI del basófilo han sido documentados: los intervalos de mejoría de UCE fueron asociados a incremento del número de basófilos. **En el suero de los pacientes se detectó aumento de niveles de IL-31 que es liberada x los basófilos y estimula la quimiotaxis de los mismos y activa liberación de IL-4 e IL-13. El incremento de expresión de CD63 en los basófilos de pacientes UCE correlata con sensibilización alérgica, autorreactividad del suero y reactividad de los basófilos.**

Si estas alteraciones de los basófilos son eventos patogénicos o secundarios es motivo de actual investigación.

Se ha encontrado eosinofilia tisular en piel afectada x urticaria y esta puede persistir en no lesionada, este hallazgo junto los cambios de la microvasculatura y del número de mastocitos sugieren que esa piel es “iniciada” para el desarrollo de una futura roncha.

2) En más del 40% de los pacientes UCE se han encontrado anticuerpos (atc) contra la cadena α - del receptor de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) y/o anti IgE de los tipos fijadores de complemento IgG1 e IgG3. La unión de los atc a su blanco resulta en activación del complemento, formación de C5a que se une al receptor de la superficie mastocitaria activando y degranulando al mastocito. Pero un ensayo clínico de dichos atc no está aún disponible. **El autologous serum skin test (ASST: inyección intradérmica del propio suero= test del autosuero) se usa como rastreo de urticaria autoinmune (UAI) dado que algunos estudios encuentran reacciones positivas más frecuentes en UCE comparando con individuos sanos, atópicos o UCInd.**

Quimioquinas como CCL17, CCL26, y CCL27 están significativamente aumentadas en UAI en comparación con otras formas de urticaria y correlatan con gravedad.

Recientemente se ha demostrado que tras una activación de las cadenas β y γ del Fc ϵ RI, motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM) son fosforilados, lo que se asocia con Srcfamily de proteínas tirosina quinasa, como Syk. La desactivación está regulada por proteínas reguladoras de señal que contienen motivos inhibidores (ITIMs) que reclutan SHIP 1 y 2, los cuales defosforilan los ITAMs. **En UC se han encontrado niveles alterados de SHIP 1 y 2, y en U-A causada por AINEs, se encuentran asociaciones significativas con polimorfismo de genes que involucran la activación mastocitaria que incluye Syk.**

La cascada de la coagulación está activada en UCE e involucra las vías extrínica e intrínica. **El factor tisular, (factor tisular de tromboplastina o factor III) está sobreexpresado por los eosinófilos activados vía CD23 (= Fc ϵ RII receptor de baja afinidad IgE).**

Se ha demostrado que el suero de los pacientes con urticaria puede degranular los mastocitos y así incrementar la permeabilidad vascular de una manera independiente de IgE- e IgG pero cuál es/son esos factores se desconoce.

3) Existe evidencia creciente respecto del posible rol causal de la autoinmunidad en UCE. Autoinmunidad tipo I: atc Ig E contra autoantígenos (x ej tiroperoxidasa TPO) o tipo II: Atc Ig G contra IgE or Fc ϵ RI parece ser relevante en distintas subpoblaciones de UCE como las que presentan: a) títulos bajos o altos de atc Ig E anti-TPO (IgEanti-TPO low y IgE-anti-TPO high); b) falta de correlación entre atc IgEy la respuesta del test autosuero; c) correlación entre atc IgG- pero no IgE con actividad y gravedad ; y d) diferentes tiempos de respuesta a omalizumab

Un reciente metaanálisis confirma la asociación con autoinmunidad tiroidea (Ig E anti TPO se encuentra en más del 54% de los pacientes UC) y se ha

sugerido activación de los mastocitos x autoalergia mediante Ig E anti-TPO-IgE.

Se ha visto asociación infección previa x HHV-6, expresión viral persistente y replicación con UCE y una más frecuente asociación con parasitos intestinales

Respecto del tratamiento el presente artículo sigue las recomendaciones de Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C et al (2014)The AAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition,classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013revision and update. Allergy 69:868–887. doi:10.1111/all.12313

*y agrega respecto de **CUInd: la efectividad de omalizumab no demostrada aún con estudios controlados** Chicharro P, Rodríguez P, de Argila D (2016) Omalizumab in the treatment of chronic inducible urticaria. Actas Dermosifiliogr. doi:10.1016/j.ad.2016.07.018 y aporta hipótesis que explican el **posible beneficio de omalizumab (reducción de la activación de mastocitos, reversión de la basopenia, mejoría de la función del receptor Ig E en basófilos, reducción de la actividad de los atc IgG contra FcεRI, y de los atc IgE contra un antígeno o un autoantígeno, así como contra Ig E intrinsecamente “anormal” y disminuyendo las anomalías de la coagulación relacionadas con la actividad de la enfermedad.***

Finaliza mencionando en la tabla 3 los nuevos desarrollos y la etapa en su investigación