

Urticària

Protocol diagnòstic.

Urticària (1-4)

Definició

La urticària és un grup heterogeni de malalties que cursen amb una lesió elemental comú, la fava. Les urticàries es caracteritzen per l'aparició ràpida de faves i/o de angioedema. La fava consisteix en una zona de edema central de mida variable envoltat gairebé sempre d'un eritema reflex. És, per definició, una lesió pruriginosa evanescent o fugaç que perdura unes hores (menys de 24 hores). L'angioedema és una variant profunda d'urticària i l'edema es localitza a la dermis profunda. És més dolorós que pruriginós, sovint afecta les mucoses i sol resoldre's de forma espontània en 72 hores.

Fisiopatogènia i histologia.

La principal però no l'única cèl·lula implicada en la gènesi de la fava és el mastòcit. El mediador més important implicat en la formació d'aquestes lesions és la histamina. La fava clàssica es caracteritza per edema a la dermis superior i mitja, amb dilatació de les vècules post-capil·lars i dels vasos limfàtics, mentre que a l'angioedema, s'observen aquests canvis a la dermis més profunda i al teixit cel·lular subcutani. A la fava s'evidencia l'expressió de les molècules d'adhesió endotelial i un infiltrat inflamatori perivascular mixte d'intensitat variable format per neutròfils i/o eosinòfils, macròfags i limfòcits T adjuvants. Pot observar-se un augment lleu-moderat del número de mastòcits. A la urticària per pressió retardada, l'infiltrat es localitza típicament a la dermis mitja i profunda. En alguns subtipus d'urticària (per exemple, dermatogràfica) s'observa l'expressió de les molècules d'adhesió i de certes citocines (per exemple, interleucina 3) en pell sana. La patogènia de la urticària és complexa i hi intervien més factors que els derivats exclusivament de l'alliberament de la histamina per part dels mastòcits dèrmics. Els canvis histològics descrits s'observen en altres reaccions inflamatòries i no tenen un valor diagnòstic.

S'han realitzat avenços importants en la identificació de les causes dels diferents tipus i subtipus d'urticària. Per exemple, en la urticària crònica juntament amb la presa crònica de fàrmacs inductors de urticària, les infeccions cròniques o les reaccions provocades per la intolerància a certs aliments, s'ha avançat en el coneixement dels factors autoimmunes implicats. Per exemple, s'ha pogut demostrar en el 60% dels

sèrums de pacients amb urticària crònica, la presència de immunoglobulines dirigides contra el receptor de la immunoglobulina E o contra la pròpia IgE. No sempre les immunoglobulines detectades són funcionals. S'ha observat també que la incidència de malaltia autoimmune tiroïdal en la urticària crònica no física és superior a la població general. Finalment, s'ha demostrat l'existència d'IgE anti-peroxidasa (TPO) capaç d'induir la degranulació del mastòcit.

Classificació

No resulta útil classificar els diferents tipus de urticària en relació als mecanismes fisiopatogènics, ja que aquests poden sobreposar-se en un mateix individu. L'espectre de les manifestacions clíniques dels diferents subtipus de urticària és molt ampli. A un mateix pacient poden coexistir diferents tipus d'urticària. La Taula 1 il·lustra la classificació més actual consensuada per la EAACI/GA²LEN/EDF recomanada per a l'ús clínic. La urticària pigmentosa (mastocitosi cutània), la urticària vasculitis, la urticària por fred familiar i l'angioedema no histaminèrgic (hereditari o adquirit) no es consideren subtipus d'urticària (Taula 2).

Taula 1. Classificació de la urticària

Tipus	Subtipus	Definició
Urticària espontània	Urticària aguda	Faves espontànies < 6 setmanes
	Urticària crònica	Faves espontànies > 6 setmanes
Urticària física	Urticària contacte por fred	Desencadenant: aire fred/aigua/vent
	Urticària per pressió retardada	Desencadenant: pressió vertical (3-8 h latència)
	Urticària per calor	Desencadenant: calor localitzat
	Urticària solar	Desencadenant: ultraviolada i/o llum visible
	Urticària factícia / dermatogràfica	Desencadenant: fricció (1-5 min latència)
Altres urticàries	Urticària vibratòria/angioedema	Desencadenant: vibració (martell pneumàtic)
	Urticària aquagènica	Desencadenant: aigua
	Urticària colinèrgica	Desencadenant: augment temperatura corporal
	Urticària per contacte	Desencadenant: substàncies urticariants
	Anafilaxi/urticària per exercici	Desencadenant: exercici físic

Taula 2. Malalties i síndromes tradicionalment relacionades amb la urticària, que no són urticària**Malalties relacionades amb la urticària per raons històriques**

- Urticària pigmentosa
- Urticària vasculitis
- Urticària familiar por fred (vasculitis)
- Angioedema no histaminèrgic

Síndromes que poden associar-se amb urticària/angioedema

- Síndrome de Muckle-Wells
- Síndrome de Schnitzler
- Síndrome de Gleich
- Síndrome de Well

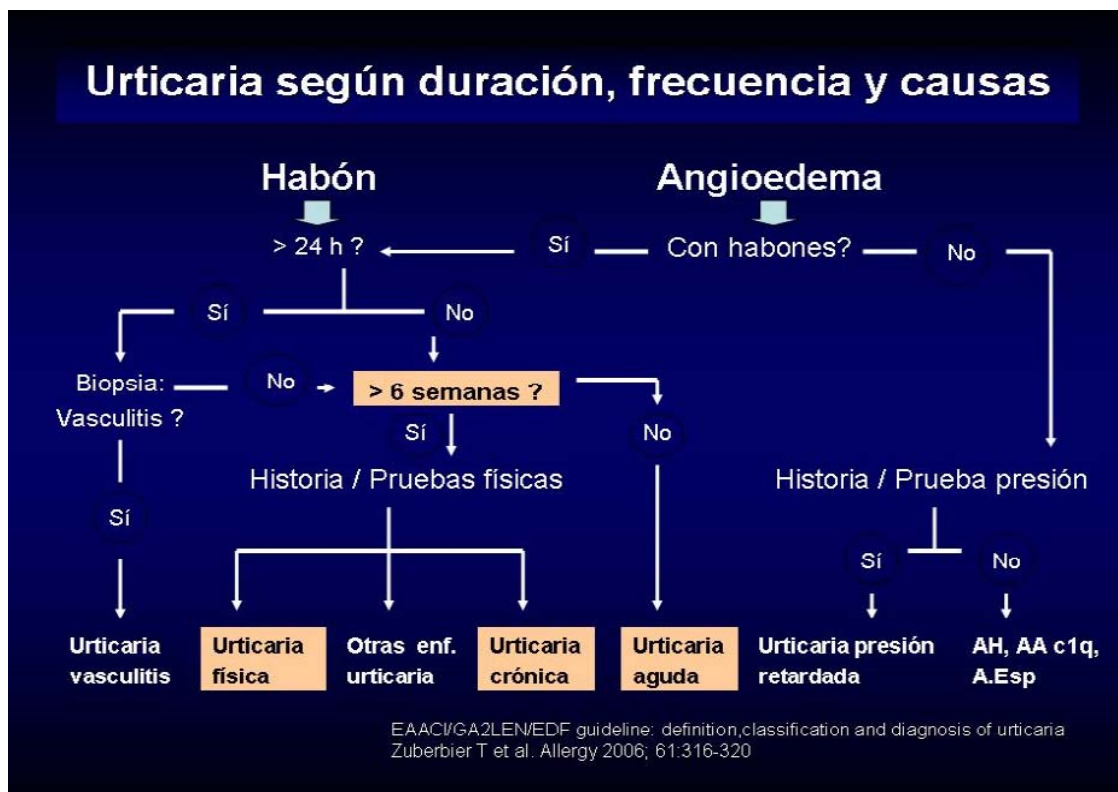
Diagnòstic

El diagnòstic de la urticària és clínic en base a la història clínic i a les característiques de les faves. Les faves papuloses i fol·liculars són pròpies de la urticària colinèrgica, mentre que les faves edematoses de vores eritematoses són pròpies de la urticària crònica i els de coloració violàcia són típics de la urticària-vasculitis.

S'adjunta un qüestionari bàsic que ajuda a l'interrogatori d'aquells aspectes fonamentals mínims i necessaris per arribar a la tipificació de la malaltia (Annex 1). L'interrogatori respecte el temps d'evolució i els factors precipitants permet orientar i classificar el pacient en un o altre tipus d'urticària. En ocasions el mateix pacient pateix més d'un tipus de urticària. (Fig.1)

Per a valorar la gravetat de la urticària (especialment en les formes cròniques) s'ha proposat una escala que considera dos paràmetres (la intensitat de la pruija i el número de faves) denominada VAS. (Taula 3). Es recomana valorar la gravetat global de l'activitat de la malaltia el dia de la visita (VAS puntual;0-6) i cada 24 hores durant diversos dies (per exemple, set) que no és més que el sumatori dels VAS diaris (VAS1-7;0-42). L'exploració puntual pel metge ajuda a concretar objectivament la malaltia. Es

recomana també realitzar un qüestionari de qualitat de vida, CU-Q2oL o Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire.(3)



Taula 3. Valoració de la activitat dels pacients amb urticària

Valoració	Faves	Pruïja
0	Cap	Cap
1	Lleu (< 20 faves / 24 h)	Lleu
2	Moderat (21-50 faves/24h)	Moderada
3	Intens (> 50 faves/24 hores o faves confluents.	Intensa

Suma de la valoració: 0-6

Les exploracions de laboratori i les proves de provocació per a tipificar l'etiologia es seleccionen segons l'orientació clínica. (Taula 4). Els estímuls físics poden valorar-se mitjançant proves de provocació estandarditzades que precisen la suspensió dels antihistamínics 2 o 3 dies i dels immunosupressors una setmana abans.

Taula 4. Proves diagnòstiques recomanades en diferents subtipus de urticàries

Tipus	Subtipus	Proves diagnòstiques de rutina	Diagnòstic ampliat
Urticària Espontània pylori)	Aguda Crònica	Cap* Hemograma, fórmula leucocitària VSG, proteïna C reactiva, evitar fàrmac sospitós (per exemple, AINEs) ** †	Cap* Cerca de, (1) infecció (per exemple, <i>Helicobacter pylori</i>) (2) al·lèrgia de tipus 1 (3) autoanticossos ANAs i anti tiroïdals (anti-TPO i antitiroglobulina) (4) hormones tiroïdals (5) proves de provocació físiques (6)dieta sense pseudoal·lèrgens 3 sem. (7) triptasa (8) biòpsia (9) Prova del sèrum autòleg i plasma autòleg.
Urticàries	Contacte por fred	Prova de provocació (glaçó de gel, aigua freda, aire fred, Temp test)	VSG, fórmula leucocitària, proteïna C crioproteïnes per a descartar altres malalties, especialment infeccions **†
	Pressió retardada	Prova de pressió (0,2-1,5 kg/cm ² , 10 a 20 min.)	Cap
	Contacte calor	Provocació amb calor i mesurar llindar (aigua calenta)	Cap
	Solar	Ultraviolada i llum visible a diferents longituds de onda.	Descartar altres dermatosis induïdes per la llum.
	Dermogràfica/ Factícia	Provocar el dermatofisme por fricció.	Hemograma, fórmula leucocitària, VSG, proteïna C
Altres Urticàries	Aquagènica	Compresa mullada a temperatura ambient aplicada 20 min.	Cap
	Colinèrgica	Provocació amb exercici i bany calent	Cap
	Contacte Per exercici anafilaxi/ urticària	Prick / epicutània llegida als 20 min. D'acord amb la història prova d'exercici amb / sense aliment	Cap Cap

* Es realitzaran exploracions complementàries o estudis immunoal·lèrgics únicament si la història clínica ho suggereix intensament.

** Com a indicació de malaltia sistèmica greu

† Dependent de la causa sospitada

AINEs ; Antiinflamatoris no esteroïdals

La hipersensibilitat de tipus 1 és una causa molt rara d'urticària crònica persistent. En aquests casos, els aliments i additius alimentaris amb capacitat per alliberar histamina poden ser rellevants. L'anafilaxi induïda pot ser secundària tant a reaccions al·lèrgiques com no al·lèrgiques per exemple, per aliments, especialment per la hipersensibilitat en front al cacauet i la gliadina així com, per reaccions inespecífiques a l'alcohol. A les zones on s'acostuma a menjar peix cru, el nemàtod *Anisakis simplex* és considerat una causa important d'anafilaxi.

La freqüència i la rellevància que tenen les infeccions bacterianes persistents (*Helicobacter Pylori*, *estreptococs*, *estafilococs* o *Yersinia*) varien d'uns grups de població a d'altres i d'una àrea geogràfica a una altre. No queda clara la rellevància que poden tenir les infeccions dentals en el manteniment d'alguns subtipus d'urticària crònica.

L'única prova disponible actualment per a l'estudi de la possible presència d'autoanticossos en front al receptor de la IgE és la "prova del sèrum autòleg". Una prova positiva es correlaciona bé amb la capacitat del sèrum del pacient de provocar alliberament d'histamina per part dels basòfils d'un donant sà, així com amb la detecció d'anticossos IgG en front al receptor de la IgE o en front la pròpia IgE. Avaluada estrictament, la prova del sèrum autòleg és una prova inespecífica que valora la presència de factors alliberadors de histamina de qualsevol tipus i no exclusiva de la presència d'autoanticossos. La seva pràctica ha de ser individual i ha de ser realitzada per personal experimentat, òbviament, garantint que cada malalt és estudiat amb el seu propi sèrum.(4) Al nostre Servei es realitza de rutina la Prova del Sèrum Autòleg (ASST) i la Prova del Plasma Autòleg (ASPT). La tecnologia per a valorar la capacitat del sèrum d'aquests pacients per induir l'alliberament de la histamina per part del basòfil de donant, només es disposa en un número limitat de centres.

Diagnòstic diferencial

S'ha de distingir l'urticària clàssica de l'urticària vasculitis o vasculitis urticariforme. Les faves en l'urticària vasculitis duren més de 24 hores i en alguns casos fins a 7 dies, solen ser doloroses, purpúriques i ocasionalment ampul·loses. El diagnòstic diferencial també inclou algunes malalties inflamatòries agudes en les seves fases més inicials com són l'èczema de contacte, l'eritema polimorf i les erupcions ampul·loses.

Tractament

L'abordatge terapèutic dels pacients amb urticària és individual. Es basa en evitar els estímuls o las causes d'urticària, modular la resposta mastocitària e impedir la acció dels mediadors sobre els òrgans diana.

Evitar els estímuls o las causes exigeix un diagnòstic exacte, sovint impossible. Eliminar el factor responsable portaria a la resolució de les faves i la seva reintroducció donaria lloc a la reparació dels símptomes. Aquest principi pot aplicar-se a las urticàries causades per una IgE específica i a les urticàries físiques.

Els fàrmacs sospitosos de ser responsables d'una urticària han de ser eliminats o substituïts. S'ha implicat sovint l'àcid acetil salicílic i els antiinflamatoris no esteroïdals.

Els estrògens i els inhibidors de l'enzim convertidora de la angiotensina indueixen la producció de faves i de lesions d' angioedema. És rar que l'al·lèrgia alimentària mediada per IgE específica es manifesti en forma d'una urticària. En front a una causa alimentària immunològica o no, el factor potencialment responsable s'elimina durant un període llarg (fins a sis mesos). Es recomana evitar els estímuls físics d'urticària (per exemple, roba folgada a la urticària dermatogràfica o evitar portar pes a les mans en el cas de la urticària per pressió retardada). A la urticària a frígore el pacient ha de evitar exposar-se al vent fred i a l'impacte de l'aigua freda del mar durant els banys estivals. Seria útil filiar l'espectre adequat de llum ultraviolada (UV) responsable de la urticària solar per tal d'adequar la fotoprotecció en front a les radiacions responsables. Quan el llindar desencadenant és molt baix, pot ser impossible evitar de forma absoluta l'estímul responsable. S'ha intentat la inducció de tolerància en los casos de urticària a frígore, urticària colinèrgica i urticària solar. En el cas de poder atribuir a una infecció crònica com a factor determinant en el manteniment de la urticària com per exemple *Helicobacter pylori*, bacteris de la nasofaringe o paràsits, es recomana intentar eliminar-los amb tractaments específics. Existeix molt poca experiència respecte el tractament de la urticària crònica eliminant els autoanticossos circulants. La plasmafèresi és eficaç de forma transitòria en pacients greus. La ciclosporina A i la immunoglobulina intravenosa han demostrat ser útils en sèries curtes.

Els fàrmacs que habitualment s'utilitzen per inhibir l'alliberament dels mediadors per part dels mastòcits son els corticosteroides. Les seves indicacions es limiten a la urticària aguda i als períodes d'empitjorament de la urticària crònica. No existeixen assaigs clínics que justifiquin la seva prescripció com primera elecció en cap cas de urticària. La ciclosporina A té un efecte directe sobre l'alliberament de mediadors pel mastòcit. La ciclosporina A és eficaç en casos greus de urticària crònica combinada amb antihistamínics no sedants. Al tractament amb antihistamínics, poden afegir-s'hi les radiacions UVA i UVB durant un període variable de entre 1 i 3 mesos.

Els símptomes de la urticària estan mitjançats pels receptors de la histamina 1 dels nervis i de les cèl·lules endotelials. Els antihistamínics o agonistes inversos del receptor H1 són fàrmacs de primera elecció en el tractament de totes les urticàries. Es prefereixen els antihistamínics de segona generació amb una capacitat sedant inferior i acció antiinflamatòria, per davant dels antihistamínics sedants. En aquest grup s'inclouen la fexofenadina, ceterizina, levoceterizina, loratadina, desloratadina, acrivastina, mizolastina, ebastina i rupatadina. La resposta és individual i moltes vegades es fa necessari incrementar la dosi de antihistamínic fins a quatre vegades. S'han proposat pautes terapèutiques combinades amb antihistamínics sedants o amb

antidepressius tricíclics. Es recomana utilitzar els antihistamínics continuadament i també en fases remissió completa dels símptomes, disminuir lentament la dosis i avaluar periòdicament (cada 3 a 6 mesos) la necessitat de continuar amb un tractament. La gravetat de la urticària fluctua i la remissió espontània pot succeir en qualsevol moment.

L'angioedema ordinari adquirit es tracta com la urticària. Si hi ha edema de glotis s'utilitza adrenalina (0,5 mg a 1.0 mL) al 1:1000 mg/mL intramuscular o subcutània amb hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona de 40 mg intramuscular.

Sempre es possible patir efectes adversos cardíacs com elongació del interval QT o arítmies. Entre les interaccions medicamentoses destaquen els antihistamínics sedants amb els fàrmacs del sistema nerviós central i els inhibidors de la monoaminoxidasa perllongant i intensificant els efectes anticolinèrgics. A excepció de la ceterizina, la levoceterizina i la fexofenadina, els altres antihistamínics moderns es metabolitzen per la citocrom P450 incrementant els nivells plasmàtics al combinar-se amb el ketoconazol o la eritromicina.

Les alternatives combinades que consisteixen en administrar conjuntament antihistamínics anti-H1 i anti-H2 o amb antileucotriens es basen en assaigs clínics aleatoris amb baix nivell de evidència. La experiència és similar també amb la monoteràpia amb ketotifè, montelukast, warfarina i hidroxicloroquina. Es també molt pobre l'evidència recollida a la literatura respecte la oxatomida, la doxepina i la nifedipina. Respecte a la dapsona, la sulfasalazina, el metotrexat, l'interferó, la plasmafèresi i les immunoglobulines s'han publicat treballs basats en assaigs clínics no controlats i a sèries de casos. Els assaigs clínics aleatoris realitzats amb antileucotriens són difícils de comparar degut que s'han realitzat en poblacions diferents (per exemple, inclusió únicament de pacients intolerants a la aspirina i a additius alimentaris o exclusió dels pacients amb una prova del sèrum autòleg positiva). Entre els fàrmacs que s'han demostrat inútils en assaigs clínics doble-cec, controlats per placebo i no han de ser utilitzats s'inclouen l'àcid tranexàmic i el cromoglicat dissòdic per la urticària crònica, el nifedipí per la urticària dermogràfica i la colchicina o la indometacina en la urticària per pressió retardada.

La urticària crònica perjudica l'estat de benestar de l'individu que la pateix. S'ha desenvolupat amb èxit el "Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire" (CU-Q₂oL), un instrument vàlid que compleix els criteris bàsics de validesa, consistència interna, confiança i sensibilitat. El maneig i tractament dels pacients amb urticària requereix encara una definició precisa dels aspectes com per exemple, l'abordatge terapèutic

inicial ideal (monoteràpia a dosis recomanada o dosis altes d'antihistamínics), el temps de manteniment d'un tractament o la utilització d'un o altre tipus de terapèutica segons el tipus de urticària. La urticària és una malaltia que requereix l'educació del metge que la tracta i del pacient que la pateix.

ANNEXE I**Nom:**.....**NHC:**.....**Data:**.....

1. Temps d'evolució des de l'inici del procés (mesos)
2. Freqüència i duració de les faves (hores)
3. Variació durant el dia (matí o vespre)
4. Forma, mida i distribució de les faves (màxim i mínim en cm).....
5. Número de faves
0: cap, 1: <20/24h, 2: 21-50/24h, 3: >50/24h
6. Angioedema associat (si no)
7. Associació de símptomes subjectius de lesió (picor, dolor...)
0: res, 1: lleu, 2: moderat, 3: intens
8. Índex severitat EEACI: Suma de numero faves + intensitat de prurit
9. Història familiar d'urticària o atòpia (si no , quin)
.....
10. Al·lèrgies prèvies o coincidents, infeccions, malalties internes o altres possibles causes
.....
11. Inducció per agents físics o exercici: Encerclau les opcions vàlides
Calor Fred Aigua Vibració Dermografisme Colinèrgica Pressió Sol
12. Fàrmacs (AINES, IECAS, immunitzacions, hormones, laxants, supositoris, coliris i medicines alternatives)
.....
13. Menjars susceptibles d' induir el brot agut o empitjorar la urticària crònica
.....
14. Urticària per contacte (làtex, aliments, guants, etc)
.....
15. Tabaquisme (si no)
16. Tipus de treball
17. Hobbies
18. Relació amb caps de setmana, vacances i viatges
.....
19. Implants quirúrgics
20. Reaccions a picades d'insecte
.....
21. Relació amb cicles menstruals o ingesta d'estrògens
.....
22. Tractaments realitzats i resposta
.....
23. Factors Estressants o Emocionals
.....
24. Qualitat de vida en relació amb urticària
.....

ORIENTACIO DIAGNÒSTICA :.....**PROVES COMPLEMENTÀRIES :**.....**METGE RESPONSABLE:**.....

URTICÀRIA.

Protocol, Servei de Dermatologia
Hospital del Mar, IMAS