

## Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia del síndrome autoinmune

Ana M. Giménez-Arnau<sup>a</sup>, Marta Ferrer<sup>b</sup>, Hans-Jürger Peter<sup>c</sup>, Marcus Maurer<sup>c</sup> y Ramón M. Pujol<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Alergia. Clínica Universitaria de Pamplona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Dermatología y Alergia. Charité Berlin. Alemania.

**Resumen.**—*Introducción.* La urticaria crónica se define como una erupción cutánea habonosa que se prolonga durante más de 6 semanas. Se ha descrito asociada a diversas enfermedades autoinmunes y a la presencia de autoanticuerpos circulantes.

*Objetivos.* Apoyar el concepto de urticaria crónica autoinmune.

*Material y métodos.* Se trata de un estudio prospectivo que incluye pacientes con urticaria crónica. El protocolo de rastreo etiológico incluía la determinación sérica de autoanticuerpos y la prueba del suero autólogo. La actividad funcional del suero se comparó con los resultados *in vitro* de la liberación de histamina por el basófilo. Se realizó un estudio retrospectivo por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la presencia de inmunoglobulina E (IgE) antiperoxidasa en pacientes seleccionados.

*Resultados.* De los 274 casos de urticaria registrados, 166 correspondían a urticaria crónica sin desencadenante de tipo físico. Se objetivó un factor etiológico o relacionado en el 42,6% de las urticarias crónicas. El 36,9% de las pruebas del suero autólogo realizadas fueron positivas. Se observó una buena correlación entre la positividad y la negatividad de la prueba del suero autólogo con la capacidad del mismo suero para inducir desgranulación de histamina por el basófilo. Se revisan los pacientes que asocian fenómenos de autoinmunidad, y se hallaron anticuerpos IgE antiperoxidasa en 2 pacientes. El empleo del tratamiento inmunomodulador se justificó, en ciertos pacientes, por la positividad de la prueba del suero autólogo.

*Conclusiones.* Nuestros resultados apoyan el concepto de urticaria crónica como enfermedad autoinmune.

**Palabras clave:** urticaria, autoinmunidad, FcεRIα IgE, prueba del suero autólogo, prueba de liberación de histamina por el basófilo, IgE antiperoxidasa.

## CHRONIC URTICARIA: PROSPECTIVE ETHIOLOGIC STUDY AND AUTOIMMUNE SYNDROME SIGNIFICANCE

**Abstract.**—*Introduction.* Chronic urticaria is defined as a skin eruption consisting of weals, which lasts for over six weeks. Its association with different autoimmune diseases and with the presence of circulating autoantibodies has been described.

*Objectives.* To support the concept of chronic autoimmune urticaria.

*Material and methods.* This was a prospective study that included patients with chronic urticaria. The etiologic screening protocol included the determination of autoantibodies in serum and the autologous serum test. The functional activity of the serum was compared with the *in vitro* basophil histamine release results. A retrospective ELISA study was carried out on the presence of IgE-antiperoxidase in selected patients.

*Results.* Of the 274 cases of urticaria recorded, 166 corresponded to chronic urticaria with no physical trigger. An etiological or related factor was present in 42.6% of the chronic urticarias. 36.9% of the autologous serum tests performed were positive. A good level of correlation was seen between the positive and negative results of the autologous serum test and the ability of the serum itself to induce histamine release by the basophil. Patients with associated autoimmune phenomena were reviewed, and antiperoxidase IgE antibodies were found in two patients. The use of immunomodulator treatment was justified in some patients because of the positive result of the autologous serum test.

*Conclusions.* Our results support the concept of chronic urticaria with autoimmune disease.

**Key words:** urticaria, autoimmunity, FcεRIα IgE, autologous serum test, basophil histamine release test, IgE antiperoxidase.

## INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica se define por la presencia de habones que se prolongan durante más de 6 semanas (tabla 1). Afecta principalmente a pacientes adultos y suele ser dos veces más frecuente entre las mujeres que entre los varones. La identificación de factores

responsables de la cronicidad del proceso en porcentajes varía de unas series a otras en un 20-50 %<sup>1-4</sup>. La urticaria suele mantenerse crónica por varios motivos (tabla 2). Se ha descrito asociada a enfermedades autoinmunes, como enfermedad tiroidea<sup>5</sup>, lupus eritematoso<sup>6</sup>, dermatomiositis<sup>7</sup>, vitiligo y presencia de autoanticuerpos circulantes (antiperoxidasa, antinucleares, antirreceptor de la inmunoglobulina E [IgE], anti-IgE). Se ha vinculado también a trastornos linfoproliferativos<sup>8</sup>.

El mastocito desgranula habitualmente sus mediadores a través de la unión, en su superficie, de un alérgeno con dos IgE. No es irracional pensar que ciertos

*Correspondencia:*

Ana M. Giménez-Arnau. Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. P<sup>o</sup> Maritim, 25-29. 08003 Barcelona. España. 22505aga@comb.es

Recibido el 13 de abril de 2004.

Aceptado el 15 de septiembre de 2004.

**TABLA 1. URTICARIAS DE CURSO SUPERIOR A SEIS SEMANAS**

<i>Tipo</i>	<i>Etiología</i>	<i>Inicio de los síntomas</i>	<i>Localización</i>	<i>Frecuencia</i>
Urticaria crónica	Por autoreactividad	Espontáneo	Generalizada	++
	Por infección			++
	Por otras razones			+
	Idiopática			+
Urticaria física	Presión	Inducido	Normalmente localizada (p. ej., en sitios expuestos al estímulo físico)	++
	A frígore			++
	Calor			+
	Solar			+
	Facticia			+++
	Radiación X			+
Otras urticarias	Colinérgica	Inducido	Normalmente localizada (p. ej., en sitios expuestos al estímulo físico o generalizada)	++
	Por ejercicio			+
	De contacto			++
	Acuagénica			+
	Adrenérgica			+

**TABLA 2. SUBTIPOS DE URTICARIA CRÓNICA**

<i>Subtipos de urticaria</i>	<i>Causa</i>	<i>Señal activadora del mastocito</i>
Autoinmune	Autorreactividad Autoinmunidad Otros	Secretores mastocitarios circulantes Anticuerpos anti-IgE, anti-FcεRI Desconocido
Por infección crónica	Infección crónica	Desconocido <sup>a</sup>
Por intolerancia	Intolerancia Seudoalergia Otros	Desconocido Desconocido <sup>b</sup> Desconocido
Por otras causas	Varias Alergia Otras	Varias (habitualmente desconocidas) IgE y antígeno por FcεRI Varias (desconocidas)
Idiopática	Desconocida	Desconocida

<sup>a</sup>Entre los potenciales candidatos se incluyen: *a*) señales patógenas, como toxinas o lipopolisacáridos; *b*) interacción patógeno/huésped, como inmunocomplejos, patógenos específicos de IgE, y *c*) derivados del huésped, como complemento, neuropéptidos.

<sup>b</sup>Los mecanismos potenciales incluyen la activación de neuropéptidos y del complemento en los mastocitos que muestran una reducción el umbral de activación mediada por pseudoalergenos.

autoantígenos y/o anticuerpos, interactuando con el receptor de la IgE (FcεRI) o bien con la propia IgE, podrían activar al mastocito. Se ha demostrado por prueba de liberación de histamina en basófilo humano y en mastocito cutáneo que entre el 30 y el 50 % de los pacientes con urticaria crónica poseen autoanticuerpos séricos funcionales *in vitro*. La diana de éstos es el FcεRI de la IgE o bien la propia IgE unida a su receptor. Por inmunoanálisis, se ha observado en el 30-40 % de sueros de urticarias crónicas la presencia de anticuerpos anti-FcεRI (tabla 3). Estos anticuerpos no inducen siempre desgranulación del mastocito, capacidad que dependería de la especificidad del epítipo por el anticuerpo, de la subclase de IgG o de la implicación del complemento. Los sueros de ciertos

pacientes con urticaria crónica inducen liberación de histamina y no poseen IgG anti-FcεRI, por lo que quizás existan otros factores susceptibles de inducir liberación de histamina<sup>9</sup>.

La incidencia de enfermedad autoinmune tiroidea en la urticaria crónica es superior a la de la población general<sup>10,11</sup>. Se ha encontrado IgE antiperoxidasa (TPO) capaz de inducir la desgranulación del mastocito, lo cual permitiría explicar el vínculo patogénico con las enfermedades tiroideas<sup>12</sup>.

Este trabajo prospectivo revisa, en la diversidad clínica de la urticaria crónica, los enfermos de nuestra serie que mostraron fenómenos de autoinmunidad que apoyen el concepto de urticaria crónica autoinmune.

**TABLA 3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN LA URTICARIA CRÓNICA**

<i>Urticaria física</i>
Prueba de provocación específica
A frígore: crioglobulinas y serología de sífilis
Presión: VSG, leucocitos
Solar: serología lupus eritematoso sistémico, porfirias
<i>Urticaria vasculitis</i>
Biopsia cutánea
VSG, CH50, C1q, C4, C3
Paraproteinemia
<i>Angioedema</i>
C4, C1q esterasa inhibidor, CH50
<i>Urticaria crónica no física «idiopática»</i>
Prueba de provocación con aditivos alimentarios
Parásitos de heces
Micosis
Virus de las hepatitis B y C
Litiasis biliar
Función tiroidea: TSH, triyodotironina (T <sub>3</sub> ), tiroxina (T <sub>4</sub> ), anticuerpos antitiroideos
Prueba del suero autólogo
Prueba del aliento para descartar <i>Helicobacter pylori</i>
Biopsia cutánea
VSG: velocidad de sedimentación globular; TSH: hormona tiroestimulante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos del estudio

Se incluyeron pacientes visitados desde agosto de 1999 hasta diciembre de 2003 en la consulta externa dedicada a Urticaria del Servicio de Dermatología (n = 274 casos de urticaria) y enfermos referidos por otros colegas, dermatólogos, alergólogos, médicos de atención primaria, etc. Todos los pacientes fueron sometidos a una detallada anamnesis sobre la duración de la urticaria y de los habones, el tamaño, el color, la

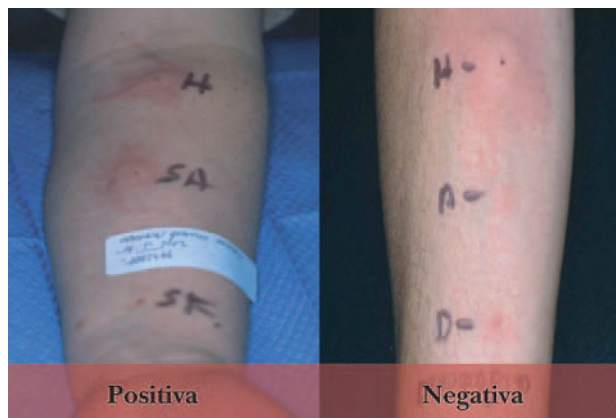


Fig. 1.—Prueba del suero autólogo. A) positiva; B) negativa.

localización y la frecuencia de las lesiones, los estímulos físicos precipitantes, los síntomas asociados y los factores desencadenantes. Se realizaban exploraciones complementarias y pruebas de provocación protocolizadamente en función de la anamnesis (tabla 3).

### Prueba del suero autólogo

La prueba del suero autólogo es útil para el rastreo *in vivo* de la presencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes afectados de urticaria crónica capaces de liberar histamina. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80 %. Se basa en poner en contacto proteínas intravasculares de elevado peso molecular al contacto directo con mastocitos extravasculares. El suero a probar se obtiene de sangre recogida en un tubo sin aditivos, reposada a temperatura ambiente (15 min) y posteriormente centrifugada a 5.000 g (15 min). Se inyectan 50 µl de suero intradérmicamente en la zona volar del antebrazo evitando las zonas donde 24 h antes había habones. El control positivo es histamina y el negativo solución salina isotónica. La prueba se valora como positiva si se produce un habón en el punto de inyección de 1,5 mm de diámetro superior a la reacción observada en el punto de inoculación del suero salino, en la lectura practicada a los 30 min (fig. 1)<sup>13</sup>.

### Prueba de liberación de histamina por el basófilo

Se comprueba *in vitro* la actividad liberadora de histamina del suero de los pacientes con prueba del suero autólogo positiva estudiando su capacidad de liberar histamina por el basófilo<sup>14</sup>. Primero, se aíslan leucocitos de donante a partir de 10 ml de sangre completa recogida en un tubo con litio y heparina. Se mezclan con 2 ml de una solución de dextrano-glucosa, ambos al 3 %, y 0,15 M de suero salino. La mezcla sedimenta durante 90 min, se retira el sobrenadante, y las células se sitúan en tubos cónicos de 15 ml que han sido lavados dos veces con HBSS-HSA a pH 7,4. Se resuspenden las células en HBSS-HSA con 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>. Para estimular las células con interleucina (IL)-3 se incuban en un tampón con IL-3, durante 15 min a 37 °C (2 ng/ml de IL-3). La liberación espontánea de histamina en presencia de la IL-3 no debe exceder el 5 % del total de histamina liberada. Como control positivo se incuban los basófilos con anti-IgE (3 µg/ml, Caltag, Burlingame, CA, USA). Posteriormente, se incuban 200 µl del suero problemático en IL-3 con 200 µl de una suspensión de leucocitos durante 30 min, más 500 µl de un tampón que contiene calcio y magnesio también 30 min a 37 °C. Tras la incubación, se separa el sobrenadante por centrifugación a 1.000 g durante 10 min a 4 °C y se determina la liberación de histamina. Se hierven dos alícuotas de células para medir el contenido total de histamina de los basófilos. La liberación de histamina se mide mediante fluorimetría<sup>15</sup>. El resultado se ex-

presa en porcentaje respecto al total del contenido de histamina. La histamina espontánea ha de ser inferior al 5 % del total de histamina. La prueba es positiva si la liberación de histamina es superior al 16 % del total de histamina liberada.

### Detección de IgE antiperoxidasa humana

Se seleccionan 12 sueros de pacientes con urticaria crónica y anticuerpos anti-TPO, con o sin función tiroidea alterada para la detección de IgE anti-TPO humana. El sobrenadante sérico de las muestras sanguíneas recogidas en tubos sin aditivos y centrifugadas a 3.000 g durante 7 min a 20 °C se dividió en alícuotas de 0,5 ml. Se ha empleado técnica de análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) a diferentes diluciones añadiendo 1 o 3 volúmenes de una solución tampón (PBS150 pH 7,8, Tween 20 0,0025 %, BSA 0,5 %) al suero problema. Los niveles de IgE anti-TPO consideraban las dos diluciones (media  $\pm$  DE). Los valores de referencia de la IgE antiperoxidasa se determinaron en células de mieloma de ratones transgénicos Sp1.4 secretores monoclonales de IgE anti-hTPO humano (gracias a S. Mclachlan, Los Angeles) y que servían para calibrar cada ELISA. De un estudio amplio en 230 personas sanas, se concluyó que los títulos de IgE anti-TPO no patógenos son inferiores a 3,3 U/ml (HJ Peter, resultados no publicados).

## RESULTADOS

### Valoración etiológica

De los 274 casos de urticaria evaluados en la unidad desde agosto de 1999 hasta diciembre de 2003, 235 eran pacientes afectados de urticarias de curso crónico. De entre ellos, 63 mostraban urticarias físicas o de contacto (dermográfica, colinérgica, a frío, solar, por presión y acuagénica) diagnosticadas mediante prueba de provocación. La mayoría (166) correspondían a urticarias crónicas. La relación de sexo mujer/varón era de 2:1 y la edad media de 41,63  $\pm$  14,43 (DE). Se observó por lo menos un factor etiológico o relacionado con el desencadenamiento y/o mantenimiento de la urticaria crónica en el 42,6 % de los casos.

La positividad de la prueba del aliento para la detección de *Helicobacter pylori*, en nuestra serie fue del 60,93 %. El 40 % de la población sana muestra positividad de la prueba<sup>16</sup>. La respuesta terapéutica tanto de la urticaria como de la infección al tratamiento recomendado no fue homogénea. Por esta razón no se ha incluido esta causa en la etiología de la urticaria crónica. Otros factores menos frecuentes incluían parásitos en heces (n = 3), hepatitis B y C (n = 7), aditivos alimentarios (n = 4) o la asociación a litiasis biliar (n = 1).

Los resultados más importantes se asentaban en la búsqueda de patología autoinmune como responsable de urticaria crónica.

### Prueba del suero autólogo y liberación de histamina por el basófilo

De un total de 92 pruebas del suero autólogo practicadas hasta diciembre de 2003, el 36,9 % (34 pacientes) fueron positivas. El porcentaje es comparable al obtenido por otros grupos de referencia.

A este subgrupo de pacientes con urticaria crónica y prueba del suero autólogo positiva se les atribuyó, como factor mantenedor de su urticaria, la presencia de anticuerpos IgG circulantes dirigidos al receptor de la IgE o a la propia IgE. Se trataba de pacientes cuya urticaria crónica era grave por su cronicidad, requiriendo un empleo más prolongado de antihistamínicos<sup>17,18</sup>. La falta de eficacia de los antihistamínicos motivó que algunos enfermos dependieran de corticoides sistémicos con un resultado parcial. Se planteó entonces el empleo de ciclosporina A (n = 7) en dosis iniciales de 300 mg/día, controlándose los habones en un periodo medio de un año.

Se ha estudiado la capacidad de liberar histamina por el basófilo de 53 sueros de pacientes con urticaria crónica y prueba del suero autólogo positiva (n = 18) y negativa (n = 25) (fig. 2). La liberación de histamina superior al 16 % se consideraba positiva. La liberación de histamina con anti-IgE fue del 54 % y la liberación basal de histamina del 4,8 %. Existía una buena correlación entre la positividad o la negatividad de la prueba del suero autólogo y la capacidad del suero para inducir desgranulación de histamina por el basófilo. En 5 casos, la prueba de rastreo cutánea fue positiva y la liberación de histamina por el basófilo era negativa. En estos pacientes, la inducción del habón podría atribuirse a factores séricos distintos no identificados. Se observó un caso en el que la negatividad de la prueba del suero autólogo se acompañó de una liberación de histamina por el basófilo superior al 16 %. La prueba del suero autólogo falsamente negativa es posible, por ejemplo, si se hubiera practicado en una zona de la piel en periodo refractario o bien por la presencia de sustancias contaminantes del laboratorio capaces de liberar histamina.

En un subgrupo de enfermos (n = 7) (tabla 4) se registró una acumulación de enfermedades autoinmunes y de autoanticuerpos séricos de relevancia discutible. Se trata de una evidencia indirecta de urticaria de tipo autoinmune. En 5 pacientes pudo observarse, cuando la urticaria ya controlada no requería tratamiento, la negativización de la prueba del suero autólogo y una disminución de la capacidad de liberar histamina por el basófilo. Sirva como ejemplo, una paciente afectada de urticaria crónica, hipotiroidismo, síndrome de Addison y ooforitis autoinmune en tratamiento sustitutivo para sus enfermedades endocri-

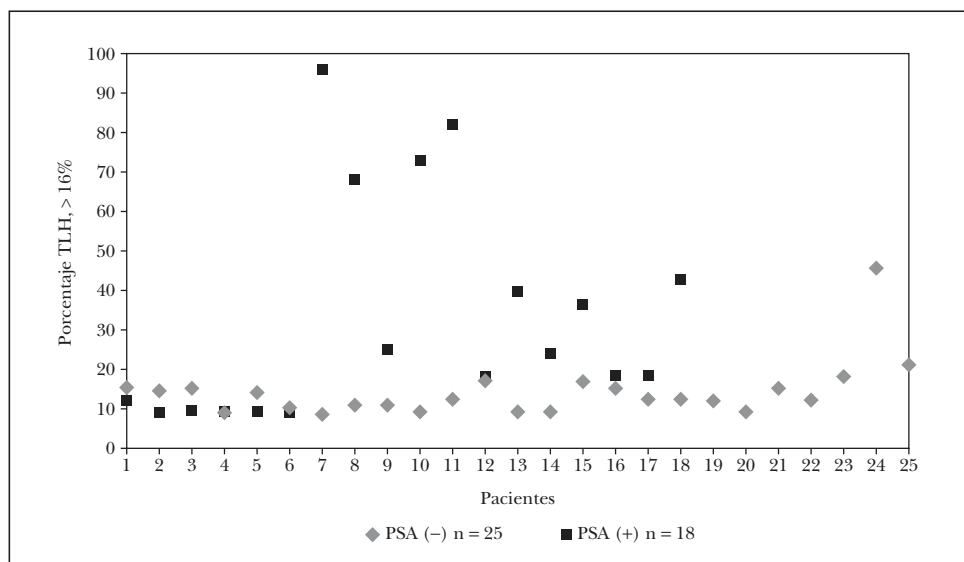


Fig. 2.—Test de interacción de histamina (TLH) en basófilos y correlación con la prueba del suero autólogo (PSA).

**TABLA 4.** RELACIÓN DE PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA NO FÍSICA IDIOPÁTICA QUE ACUMULAN FENÓMENOS VINCULADOS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y A LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS

Nombre	Sexo	Prueba suero autólogo	Autoanticuerpos	Enfermedad autoinmune
1	M	Negativa	ANA 1/1280, Ro+	Urticaria crónica
2	M	Positiva		Urticaria crónica, hipotiroidismo, vitíligo
3	M	Negativa	Antitiroglobulina 287,78 U/ml Crio+++; FR 28,0 U/ml ANA 1/2560 nucleolar	Hipertiroidismo, urticaria de control, artralgias, astenia, fenómeno de Raynaud, teleangiectasias digitales
4	M	Positiva	Anti-TPO 72,94 U/ml	Urticaria crónica de control, hipotiroidismo, enfermedad Addison, ooforitis autoinmune
5	M	Positiva	ANA 1/640 Ac antimitocondrial+	Urticaria crónica de control, síndrome de Sjögren III, fibromialgia
6	M	Positiva	Anti-TPO 607 ANA 1/160	Hipotiroidismo, vitíligo
7	M	NP	Ro + 1/1280	Urticaria crónica, síndrome anti-Ro+

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; Ac: anticuerpo; TPO: antiperoxidasa; NP: no practicable.

nológicas. Mientras su urticaria crónica con prueba de suero autólogo positiva estuvo activa mostró porcentajes de liberación de histamina por el basófilo del 72,8 %. La urticaria se controló usando exclusivamente anti-H<sub>1</sub> a dosis convencionales y un año después pudo ser dada de alta. Se repitió la prueba del suero autólogo que fue negativa y el porcentaje de liberación de histamina por el basófilo disminuyó al 16,8 %.

#### Urticaria crónica, enfermedad tiroidea e IgE-antiperoxidasa

El 27,1 % de los pacientes (18 mujeres) con urticaria crónica mostraban una enfermedad tiroidea sub-

clínica o activa. Ocho tenían un hipotiroidismo en tratamiento, uno era hipertiroides y ocho mostraban IgG anti-TPO con función tiroidea normal. Catorce pacientes mostraban anticuerpos antitiroideos positivos, mayoritariamente IgG anti-TPO (n = 14) e IgG antitiroideo (n = 3).

La tabla 5 muestra los resultados de la determinación por ELISA de IgE anti-TPO en 12 sueros seleccionados. La experiencia en 230 personas sanas de Peter et al<sup>12</sup> indica que un título de IgE anti-TPO superior a 3,3 U/ml puede considerarse responsable de urticaria. Esto sucedía en dos sueros estudiados (4,984 ± 0,22 U/ml; 3,745 ± 0,44 U/ml). Según Peter et al<sup>12</sup>, este título de autoanticuerpos sería insuficiente



**TABLA 5.** DETERMINACIÓN DE IgE ANTIPEROXIDASA EN PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA NO FÍSICA IDIOPÁTICA CON O SIN ALTERACIÓN FUNCIONAL TIROIDEA

Iniciales	Anti-TPO-IgE U/ml (Media)	Desviación estándar	Valor basal 0-3,3 U/ml	Función tiroidea IgG-anti-TPO	Prueba suero autólogo	Curso urticaria
1	0,692	0,35	Negativo	Hipotiroides IgG 2218	Positiva	Activa
2	1,901	0,95	Negativo	Hipotiroides	NP	Activa
3	0,428	0,21	Negativa	Hipotiroides IgG 1110	Positiva	Activa
4	4,984	0,22	Positiva	Hipotiroides IgG 376	Positiva	Activa
5	3,745	0,44	Positiva	Normal IgG-TPO 161 IgG-tiroglobulina 509	Positiva	Activa
6	1,956	0,81	Negativo	Normal IgG-TPO 1.000	Positiva	Activa
7	1,981	0,08	Negativa	Normal IgG-TPO 1.000	Positiva	Activa
8	0,515	0,26	Negativa	Hipotiroides	Negativa	Control
9	0,515	0,26	Negativa	Hipotiroides	NP	Control
10	-0,49	0,25	Negativa	Hipotiroides	Positiva	Control
11	2,304	0,11	Negativa	Hipotiroides IgG-TPO 2.000	Negativa	Control
12	1,441	0,08	Negativa	Normal IgG-TPO IgG-tiroglobulina	Negativa	Control

IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; TPO: antiperoxidasa.

para inducir desgranulación del basófilo (resultados no publicados). Títulos iguales o superiores a 15 U/ml permiten demostrar desgranulación de histamina por el basófilo en ratones transgénicos con garantía de reproducibilidad. Para estos estudios se empleó una línea celular de mastocitos de ratón y una línea celular de basófilos de rata, ambos transfectados con el receptor de la IgE humano (FcεRI) (las líneas fueron suministradas por Kinet y Jouvin, de Harvard, Boston).

Ambos casos mostraban IgE anti-TPO circulantes y prueba del suero autólogo positiva sin evidencia de desgranulación de histamina por el basófilo. Una de las enfermas muestra una función tiroidea alterada. Ambas tenían controlada su urticaria sin tratamiento. La estabilidad y el buen control de las urticarias crónicas con anti-TPO circulante estudiadas justificaría, a pesar del periodo de blanqueo terapéutico de 4 semanas, los bajos títulos de IgE antiperoxidasa.

## DISCUSIÓN

La urticaria crónica es una enfermedad autoinmune, al menos en un subgrupo de pacientes. La eviden-

cia circunstancial se basa en tres hechos. En primer lugar, un subgrupo de pacientes con urticaria crónica expresa el antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase II DR4<sup>19</sup>. En segundo lugar, la asociación de enfermedades autoinmunes y la presencia de distintos autoanticuerpos séricos en pacientes enfermos de urticaria crónica. En ocasiones, hemos observado cómo la urticaria precede en años al desarrollo de las otras enfermedades autoinmunes o permitido su detección. Un subgrupo de urticarias crónicas responden muy bien a la inmunoterapia con plasmaféresis, gammaglobulina intravenosa o ciclosporina A. La positividad de la prueba del suero autólogo ha permitido justificar el empleo de inmunomodulación con ciclosporina A, en pacientes resistentes al tratamiento.

La evidencia indirecta de la importancia de la autoinmunidad en la patogenia de la urticaria crónica se basa en modelos animales que emplean ratones transgénicos orientados al estudio de esta enfermedad<sup>9</sup>. La evidencia directa reside en la detección de autoanticuerpos funcionales antirreceptor de la IgE y de FcRIα-IgE, en la basopenia explicada por secuestro o destrucción de la célula diana y en la transferencia pasiva<sup>9</sup>.

En nuestra serie se ha encontrado un diagnóstico etiológico en el 42,6 % de casos de urticaria crónica.

Ha sido muy útil incorporar al protocolo de estudio la práctica de la prueba del suero autólogo, hoy día la única prueba de rastreo válida para la detección de urticaria crónica mantenida por la presencia autoanticuerpos funcionales frente a la IgE o bien su receptor en la superficie del mastocito. La enfermedad autoinmune más prevalente detectada era la tiroidea. La IgE anti-TPO se observaba elevada en pacientes con y sin alteración de la función tiroidea. En 2 casos se pudieron encontrar concentraciones de IgE-anti-TPO que podrían ser consideradas patológicas.

Del tratamiento diario de los pacientes con urticaria crónica aprendemos a detectar factores etiológicos inmunológicos y no inmunológicos capaces de inducir enfermedad. Sin embargo, en muchos pacientes somos incapaces de explicar la razón por la que el proceso cutáneo se convierte en crónico. Se desconocen muchos aspectos de la urticaria autoinmune y se carece de una prueba serológica para su diagnóstico. La etiología de la urticaria crónica no mediada por anticuerpos es una incógnita. Nuestro trabajo apoya el concepto de urticaria crónica autoinmune en el contexto de la diversidad clínica de la urticaria crónica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter CEH, et al. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
2. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975;93:135-44.
3. Illig L, Paul E. Die Immunologie als Voraussetzung zum Verständnis von Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Urticaria. *Dtsch Dermatol* 1978;26:245-55.
4. Kozel MA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
5. Deleveux I, Andre M, Tridom A, Aumaitre O. Chronic urticaria and Hashimoto-Hashimoto's thyroiditis: report of six cases. *La revue de medecine interne* 2001;22:232-7.
6. Cacoub P, Fremeaux-Bacchi V, De Lacroix I, et al. A new type of acquired C1 inhibitor deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;8:1836-40.
7. Payne CM, Thomas RH. Dermatomyositis with urticared lesions. *JR Soc Med* 1984;77:137-8.
8. Polliack A, Lugassy G. Autoimmunity and auto-immune syndromes associated with and preceding the development of lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 1992;6(Suppl 4):152-4.
9. Grattan CE, Francis DM. Autoimmune Urticaria. En: *Advances in Dermatology*. Mosby, 1999; p. 311-40.
10. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study in 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
11. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 pt 1):229-32.
12. Hanau A, Peter M, Metz M, et al. Autoallergy – a novel pathomechanism in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2003; 121: Abstr 0395 ESDR-JSID-SID Meeting. Miami, 2003.
13. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
14. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRα (α-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.
15. Oehling A, Sanz ML, Diéguez I, Castillo JG, Gamboa PM, García BE. Results of the in vitro follow-up of immunotherapy. *Rev Esp Fisiol* 1989;45:309-14.
16. Radenhausen M, Schulzke JD, Geilen CC, et al. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000;80:48-79.
17. Sabroe RA, Seed PT, Stat C, et al. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
18. Caproni M, Volpi W, Giomi B, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: Clinical and Immunopathological features of 68 subjects. *Acta Dermatol Venereol* 2004;84:1-4.
19. O'Donnell BF, O'Neil CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.