



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA**



**Caracterización Clínica y Genética de la Urticaria  
Crónica inducida por Frío y Papel del  
Receptor FcεRI en la Urticaria Crónica**

**Autor:**

Luis Gustavo Deza Vargas

**Directores:**

Dra. Ana M. Giménez Arnau

Dr. Ramon M. Pujol Vallverdú

**Tutor:**

Dr. Ramon M. Pujol Vallverdú

**TESIS DOCTORAL**

Barcelona, 2019



*Los directores de la presente tesis doctoral certifican que el trabajo presentado por Luis Gustavo Deza Vargas, titulado: “Caracterización Clínica y Genética de la Urticaria Crónica inducida por Frío y Papel del Receptor FcεRI en la Urticaria Crónica”, cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentado en el tribunal legalmente constituido, según las normas vigentes en el Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.*

---

Ana M. Giménez Arnau

---

Ramon M. Pujol Vallverdú

---

Luis Gustavo Deza Vargas



**“When you make the finding yourself – even if you’re the last  
person on Earth to see the light – you’ll never forget it”**

*Carl Edward Sagan*



**A mis padres**





## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado desinteresadamente en la elaboración de este trabajo.

En primer lugar, agradecer a mis Directores de Tesis por su empuje, inspiración y dedicación. A la Dra. Ana M. Giménez Arnau por su entusiasmo e interés en el mundo de la urticaria, su enorme capacidad de trabajo y paciencia para revisar una y otra vez los trabajos realizados. Al Dr. Ramon María Pujol, por todas las horas dedicadas, por su enorme apoyo desde el inicio de la residencia y por las lecciones de dermatología recibidas cada día trabajando a su lado.

A mis compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar, por su amistad, por el apoyo moral recibido, y por hacer que ir a trabajar cada día sea un placer.

A mi familia, por cada una de sus palabras y consejos que me han guiado durante toda mi vida (personal y profesional), por ser los principales promotores de mis sueños, por creer en mí y en mis expectativas y por transmitirme el entusiasmo de alcanzar esta meta profesional.

A Elena Fernández, por su apoyo incondicional, su infinita paciencia y su comprensión en mis largas horas de dedicación a este proyecto. Y especialmente, por el cariño recibido y por estar siempre a mi lado.

A todos quienes me han apoyado y creído en mí.



## ABREVIACIONES

<b>Anti-H<sub>1</sub></b>	Antihistamínicos H <sub>1</sub>
<b>APST</b>	<i>Autologous Plasma Skin Test</i> - Test del plasma autólogo
<b>ASST</b>	<i>Autologous Serum Skin Test</i> - Test del suero autólogo
<b>C1-inh</b>	Inhibidor de C1 esterasa
<b>CAPS</b>	<i>Cryopyrin-associated periodic syndrome</i> - Síndrome periódico asociado a la criopirina
<b>DRESS</b>	<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - Erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>EAI</b>	Enfermedad autoinflamatoria
<b>FCAS</b>	<i>Familial cold autoinflammatory syndrome</i> - Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío
<b>FCAS2</b>	<i>Familial cold autoinflammatory syndrome 2</i> - Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío 2
<b>FcεRI</b>	Receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E
<b>GM-CSF</b>	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> - Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
<b>IECAs</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LTC<sub>4</sub></b>	<i>Leukotriene C<sub>4</sub></i> – Leucotrieno C <sub>4</sub>
<b>LTD<sub>4</sub></b>	<i>Leukotriene D<sub>4</sub></i> – Leucotrieno D <sub>4</sub>
<b>MFI</b>	<i>Mean fluorescence intensity</i> - Intensidad media de fluorescencia
<b>PAF</b>	<i>Platelet-activating factor</i> - Factor activador de plaquetas
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PGD<sub>2</sub></b>	<i>Prostaglandin D<sub>2</sub></i> – Prostaglandina D <sub>2</sub>
<b>TNFα</b>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> - Factor de necrosis tumoral alfa
<b>UAS</b>	<i>Urticaria activity score</i> - Índice de actividad de Urticaria
<b>UAS7</b>	<i>Weekly urticaria activity score</i> - Índice de actividad de Urticaria semanal

<b>UC</b>	Urticaria crónica
<b>UCE</b>	Urticaria crónica espontánea
<b>UCInd</b>	Urticaria crónica inducible
<b>UCT</b>	<i>Urticaria control test</i> - Índice de control de Urticaria
<b>UF</b>	Urticaria inducida por contacto con estímulos fríos
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i> - Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VPF</b>	<i>Vascular permeability factor</i> - Factor de permeabilidad vascular
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular
<b>VSI</b>	Variante de significado incierto

# ÍNDICE

Resumen	14
Introducción	20
1. Definición y Clasificación	20
1.1. Urticaria crónica espontánea	22
1.2. Urticaria crónica inducida por estímulos fríos	26
2. Impacto de la urticaria en la calidad de vida	29
3. Fisiopatología de la urticaria	30
4. Erupciones urticariformes en las enfermedades autoinflamatorias	33
5. Tratamiento de la urticaria crónica	36
5.1. Antihistamínicos	38
5.2. Omalizumab	38
5.3. Ciclosporina	39
5.4. Tratamientos alternativos	40
6. Biomarcadores en urticaria crónica	41
Hipótesis	46
Objetivos	50
Compendio de publicaciones	54
1. Publicación 1	54
2. Publicación 2	56
3. Publicación 3	58
4. Publicación 4	60
Resumen global de resultados	64
Discusión	74
Conclusiones	92
Futuras líneas de investigación	96
Bibliografía	100
Anexos	126
1. Anexo 1	126
2. Anexo 2	128



## RESUMEN

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad dermatológica frecuente que se caracteriza por la aparición recurrente de habones y/o angioedema durante un periodo de más de 6 semanas. La UC se clasifica en: i) Urticaria crónica espontánea (UCE), cuando las lesiones se producen sin un estímulo desencadenante aparente; y ii) Urticaria crónica inducible (UCInd), cuando los síntomas son inducidos por diferentes estímulos físicos tales como el frío (urticaria inducida por estímulos fríos [UF]), el calor, la presión o la fricción.

Diversos estudios han permitido profundizar en el conocimiento de la enfermedad en los últimos años. Sin embargo, aún se desconocen muchos aspectos de la UC, especialmente en relación a la UF, un subtipo de UCInd que conlleva un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados. El objetivo del presente proyecto de investigación es caracterizar desde el punto de vista clínico, demográfico y genético una cohorte de pacientes con UF así como evaluar el papel del receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) como potencial biomarcador en la UC.

Un primer estudio analiza las características clínicas y demográficas de una cohorte de 74 pacientes con UF, objetivando un predominio en mujeres de edad media, evidenciando el desarrollo de reacciones potencialmente graves en un porcentaje significativo de pacientes y definiendo la historia natural de la enfermedad, con una evolución clínica prolongada, una baja probabilidad de resolución espontánea y una alta tasa de respuesta a los tratamientos convencionales.

En un segundo estudio se intentan identificar potenciales factores genéticos de susceptibilidad en pacientes con UF. Se estudia la presencia de variantes en línea germinal y somática en genes previamente descritos como asociados a enfermedades autoinflamatorias que cursan con erupciones urticariformes inducidas y/o exacerbadas con la exposición a estímulos fríos (los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* y *PLCG2*) en una cohorte de pacientes diagnosticados de UF adquirida. Los resultados de este estudio



demuestran que la UF adquirida representa una entidad independiente no relacionada con variantes patogénicas en dichos genes.

El papel del receptor FcεRI como potencial biomarcador en la UC se analiza en dos estudios adicionales. Se pudo demostrar que la expresión del receptor FcεRI se encuentra significativamente incrementada en pacientes con UC, que tiene una correlación positiva débil con los niveles de IgE totales, que puede contribuir a la identificación de los pacientes con UC de tipo autoinmune y que constituye un potencial biomarcador de predicción de la respuesta terapéutica a omalizumab en pacientes con UCE y UCInd.

## SUMMARY

Chronic urticaria (CU) is a common skin condition characterized by the recurrent appearance of itchy wheals and/or angioedema for longer than 6 weeks. It is classified into two subtypes: i) Chronic spontaneous urticaria (CSU), when the lesions occur without an obvious stimulus; and ii) Chronic inducible urticaria (CIndU), when symptoms are induced by different triggers, for example, low temperatures (cold urticaria), heat, pressure, or friction.

Several studies have contributed to increase our knowledge regarding the disease during the last years. Nevertheless, many aspects of CU are still unknown, particularly concerning cold urticaria, a subtype of CIndU that has a significant impact on the patients' quality of life. The objective of the present research project is to characterize from a clinical, demographic and genetic point of view a cohort of patients with cold urticaria and to evaluate the role of the high affinity receptor of IgE (FcεRI) as a potential biomarker in CU patients.

The first study focuses on the analysis of the clinical and demographic features of 74 cold urticaria patients. It was demonstrated that cold urticaria affects predominantly middle-aged women, can develop life-threatening reactions in a significant percentage of patients, and usually shows a prolonged clinical course, a low rate of complete symptoms resolution and a high rate of clinical response to conventional therapies.

A second study attempts to identify potential genetic susceptibility factors in cold urticaria patients. Germline and post-zygotic variants on genes causing autoinflammatory diseases that present with cold-induced urticarial skin rashes (*NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* and *PLCG2* genes) were investigated in patients clinically diagnosed with acquired cold urticaria. According to our results, acquired cold urticaria represents an independent entity not related to the presence of pathogenic variants on these genes.

The role of the FcεRI receptor as a potential biomarker of relevant features of the disease in CU patients is analyzed in two additional studies. It was demonstrated that FcεRI receptor expression is significantly upregulated in CU patients, has a positive but weak correlation with total serum IgE levels, might allow the identification of CU patients with a suggested autoimmune pathogenesis, and may constitute a clinically useful biomarker of therapeutic response to omalizumab in CSU and CIndU patients.

# INTRODUCCIÓN



## 1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La urticaria es un proceso dermatológico frecuente que se define como una erupción cutánea formada por habones, angioedema, o ambos (Figura 1).<sup>1,2</sup> El habón, la lesión elemental de la urticaria, se manifiesta clínicamente como una placa eritematosa evanescente de tamaño variable que con frecuencia presenta una zona pálida central. El carácter evanescente define al habón y consiste en la involución espontánea de cada lesión individual en menos de 24 horas sin dejar pigmentación (púrpura) residual.<sup>1,2</sup> Los habones suelen ser lesiones edematosas e intensamente pruriginosas, aunque ocasionalmente pueden asociarse a una sensación de ardor o “quemazón”.<sup>3,4</sup> Suelen distribuirse de forma asimétrica afectando cualquier parte del cuerpo, incluyendo palmas, plantas y cuero cabelludo.



**Figura 1.** Presentación clínica de la urticaria: (a) habones evanescentes, (b) angioedema

Por su parte, el angioedema se caracteriza por una inflamación cutánea que afecta a la dermis profunda y al tejido celular subcutáneo, tiende a ser doloroso o en ocasiones pruriginoso y suele persistir durante 24 - 72 horas.<sup>1,5,6</sup> Un 40-50% de los pacientes con urticaria pueden presentar lesiones de angioedema de forma concomitante.<sup>7</sup> El

angioedema suele presentarse como áreas mal definidas de edema o hinchazón, afectando con frecuencia la cara (periorbitaria y perioral), las regiones distales de las extremidades y/o la zona genital. Las formas graves y persistentes de angioedema pueden presentar complicaciones potencialmente peligrosas, especialmente en aquellos casos en los que se afecta la lengua o el tracto respiratorio superior.<sup>1,2,6</sup>

La urticaria se clasifica en una forma aguda (urticaria aguda), caracterizada por la aparición de habones, angioedema o ambos durante un periodo de menos de 6 semanas; y una forma crónica (urticaria crónica [UC]), cuando estos episodios se prolongan más allá de las 6 semanas.<sup>1</sup> La UC se clasifica a su vez en: i) Urticaria crónica espontánea (UCE), cuando las lesiones aparecen sin un estímulo desencadenante aparente; y ii) Urticaria crónica inducible (UCInd), cuando los síntomas están inducidos por diferentes factores desencadenantes como la fricción, las bajas temperaturas, el calor, la presión, la vibración, el ejercicio físico, entre otros (Tabla I).<sup>1,8</sup>

**Tabla I:** Clasificación de la UC [adaptado de Zuberbier y colaboradores<sup>1</sup>].

Subtipos de UC	
Urticaria crónica espontánea (UCE)	Urticaria crónica inducible (UCInd)
Aparición espontánea de habones, angioedema o ambos durante > 6 semanas sin una causa aparente	Dermografismo sintomático Urticaria por frío Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria por calor Angioedema vibratorio Urticaria colinérgica Urticaria por contacto Urticaria acuagénica

El espectro de manifestaciones clínicas de los diferentes subtipos de la enfermedad es muy amplio, pudiendo coexistir en un mismo individuo dos o más subtipos distintos de urticaria. No existen datos precisos sobre la prevalencia de los diferentes subtipos de la enfermedad, aunque la urticaria aguda parece representar la forma clínica más frecuente, con una prevalencia a lo largo de la vida del 15 al 30%. Así mismo, se ha estimado una prevalencia global de la UC entre un 0.5-1.5% de la población general.<sup>1,3,4</sup>

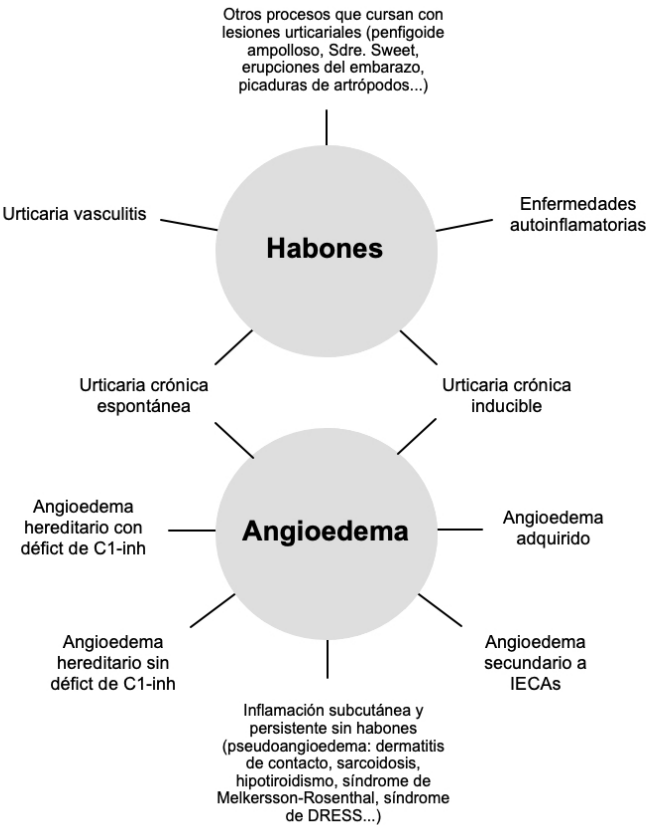
### 1.1. URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

La UCE representa el subtipo más frecuente de UC. Se define como la aparición de una erupción cutánea formada por habones, angioedema o ambos, que aparecen de forma brusca y persisten durante más de 6 semanas.<sup>1</sup> Los síntomas y signos de la UCE se desarrollan sin ningún estímulo desencadenante aparente, aunque ocasionalmente pueden implicarse una gran variedad de factores (medicamentos, infecciones, alimentos, picaduras de insectos, enfermedades médicas subyacentes, diferentes tipos de estímulos físicos o químicos, etc.) como potenciales responsables de la aparición o exacerbación de los episodios de la enfermedad.<sup>4,9</sup> La mayoría de los estudios muestran claramente que el género femenino sufre UC casi con el doble de frecuencia que el masculino, y el rango de edad más frecuentemente afectado estaría comprendido entre los 20 y 40 años, si bien puede afectar pacientes de cualquier edad.<sup>10-16</sup> Se ha descrito el inicio de la UCE en la primera infancia e incluso algún estudio ha podido demostrar que hasta un 22% de los pacientes mostraría el primer episodio de la enfermedad a partir de los 65 años.<sup>17</sup> El patrón de prevalencia mostrado por la UCE sería independiente de la condición socioeconómica, la educación, el lugar de residencia o el origen étnico de los pacientes afectados.<sup>18</sup>

El diagnóstico de la UCE es básicamente clínico. Para ello, una historia clínica extensa y detallada y una adecuada exploración física son fundamentales para establecer el diagnóstico. La anamnesis debe incluir diferentes aspectos de la enfermedad, como la duración de la enfermedad, la frecuencia y distribución de los habones, la presencia de



angioedema u otros síntomas asociados (artralgias, mialgias, fiebre, dolor abdominal, etc.), antecedentes familiares y personales relacionados con UC y angioedema, la cronología en la presentación de los brotes de urticaria y la presencia de potenciales factores/estímulos desencadenantes y/o exacerbantes de la enfermedad. Así mismo, es importante establecer un correcto y amplio diagnóstico diferencial ante cualquier paciente que presente una clínica sugestiva de urticaria, teniendo en cuenta que la presencia de erupciones similares a la urticaria (urticariformes) y al angioedema pueden también observarse en otros procesos (Figura 2).<sup>1</sup>



**Figura 2.** Diagnóstico diferencial en pacientes que presentan habones y/o angioedema. Abreviaciones: C1-inh, inhibidor de C1 esterasa; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Con respecto a las exploraciones complementarias a realizar en los pacientes diagnosticados de UCE, las directrices actuales no aconsejan la práctica rutinaria de exámenes exhaustivos con el objetivo de elucidar la etiología de la enfermedad.<sup>1</sup> Solo se aconseja la realización de una analítica sanguínea básica con un hemograma completo y parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). La práctica de estudios diagnósticos adicionales (serologías de agentes infecciosos, pruebas de imagen, pruebas de provocación ante la sospecha de reacciones de hipersensibilidad por medicamentos, etc.) se limitaría a aquellos casos en que la historia clínica y la exploración física sugieran un proceso subyacente asociado.<sup>1</sup>

En la UC se recomienda una monitorización adecuada de la actividad, del impacto y del control de la enfermedad en todos los pacientes tanto en la primera visita como en las visitas sucesivas.<sup>1,18</sup> Con el objetivo de valorar la situación de la enfermedad suele ser de utilidad la administración de cuestionarios estandarizados y validados que son cumplimentados por el propio paciente.<sup>19</sup> Los cuestionarios validados más utilizados en los pacientes con UCE incluyen:

1. *Urticaria Activity Score (UAS)*. Representa el patrón de oro para valorar la actividad de la UCE.<sup>1,19</sup> Este cuestionario funciona como un diario prospectivo que se centra en los dos síntomas clave de la enfermedad (habones y prurito) presentes en la mayoría de los pacientes con UCE. Se suele valorar durante un período de 7 días (*Weekly Urticaria Activity Score [UAS7]*) para obtener una impresión más fiable de la actividad de la enfermedad. Se solicita a los pacientes que cuantifiquen una vez al día ambos síntomas (habones y prurito) en relación a las últimas 24 horas. Tanto la puntuación de habones como la de prurito oscilan entre 0 y 3 puntos por día (Tabla II). En consecuencia, el valor mínimo y máximo del UAS es 0 y 6 puntos, y del UAS7 0 y 42 puntos respectivamente, teniendo en cuenta que una mayor puntuación refleja una mayor actividad de la

enfermedad.<sup>20,21</sup> El cuestionario homónimo para evaluar los síntomas de angioedema en pacientes con UCE se conoce como *Angioedema Activity Score*.<sup>22</sup>

**Tabla II:** Puntuación del cuestionario *Urticaria Activity Score (UAS)*.

Puntuación	Habones	Prurito
0	Ninguno	No
1	Leve (< 20 habones en las últimas 24 horas)	Leve (presente, pero no problemático ni molesto)
2	Moderado (20-50 habones en las últimas 24 horas)	Moderado (molesto, pero sin interferir con el sueño o las actividades diarias)
3	Intenso (>50 habones en las últimas 24 horas)	Intenso (lo suficientemente molesto como para interferir con el sueño o las actividades diarias)

2. *Urticaria Control Test (UCT)*. Valora el control de la enfermedad en pacientes con UC (tanto en UCE como en UCInd).<sup>1,19,23</sup> Este cuestionario se desarrolló como una herramienta sencilla para cuantificar el control de la enfermedad y para ayudar y reforzar las decisiones terapéuticas. Es un instrumento basado en cuatro preguntas, con cinco opciones de respuesta (0 - 4 puntos) por pregunta. En consecuencia, las puntuaciones mínimas y máximas son 0 y 16 puntos respectivamente. En este caso, cuanto mayor sea la puntuación obtenida, mayor será el nivel de control de la enfermedad.<sup>23</sup>
3. Para valorar el impacto de la urticaria en la calidad de vida de los pacientes, también se dispone de cuestionarios validados y estandarizados específicos de la enfermedad: *Chronic urticaria quality of life questionnaire* y *Angioedema quality of life questionnaire*.<sup>24-26</sup>

## 1.2. URTICARIA CRÓNICA INDUCIDA POR ESTÍMULOS FRÍOS

La urticaria crónica inducida por estímulos fríos (UF) es un subtipo frecuente de UCInd caracterizada por el desarrollo de habones, angioedema o ambos en respuesta a la exposición a estímulos fríos, ya sea aire, sólidos o líquidos.<sup>8,27-30</sup> Los síntomas de la enfermedad suelen limitarse a las áreas de la piel expuestas o en contacto con el estímulo frío. Sin embargo, un contacto extenso y/o prolongado puede desencadenar síntomas generalizados de urticaria o incluso reacciones sistémicas (cefalea, mareo, desorientación, dificultad respiratoria, hipotensión y/o pérdida de la conciencia).<sup>28,29,31,32</sup> En pacientes con UF se han descrito ocasionalmente reacciones potencialmente graves, como asfixia secundaria al angioedema localizado en la mucosa del tracto respiratorio superior durante la práctica de actividades acuáticas o tras el consumo de alimentos o bebidas frías.<sup>28,31,32</sup>

La UF representa el cuarto subtipo más frecuente de UC después de la UCE, el dermatografismo sintomático, y la urticaria colinérgica, con una incidencia anual estimada de un 0.05%.<sup>8,28,33</sup> La mayoría de los estudios centrados en pacientes con UF sugieren que, de forma similar al resto de subtipos de UC, las mujeres están más frecuentemente afectadas que los varones.<sup>30,34,35</sup> La edad media de inicio de la enfermedad suele estar entre los 18 y 30 años, aunque puede afectar a sujetos de cualquier edad.<sup>30-32,35-38</sup>

La UF habitualmente representa un proceso adquirido, y solo excepcionalmente se han descrito formas familiares asociadas a procesos sindrómicos, habitualmente dentro del contexto de enfermedades autoinflamatorias (EAIs).<sup>39</sup> Desde un punto de vista etiopatogénico, la UF puede clasificarse en:<sup>29,39</sup>

1. UF primaria. También conocida como “idiopática” o “esencial”. Se caracteriza por habones y/o angioedema inducidos por estímulos fríos, pudiéndose reproducir los signos y síntomas de la enfermedad mediante las

---

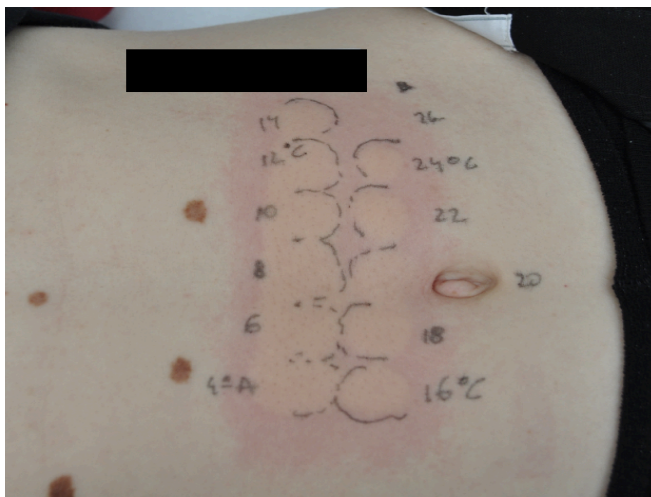
pruebas de provocación convencionales. Así mismo, la UF primaria no se asocia a un proceso subyacente y no existen antecedentes familiares de síntomas similares.<sup>29,30,39</sup>

2. UF secundaria. Asociada a un proceso subyacente que sería el responsable de la enfermedad. Entre las distintas potenciales etiologías, destacan la crioglobulinemia (en su forma tanto primaria como secundaria), la presencia de otras crioproteínas (como crioaglutininas o criofibrinógeno), enfermedades infecciosas (mononucleosis infecciosa, sífilis, rubeola, varicela, virus de la hepatitis, infecciones respiratorias virales, etc.), vasculitis leucocitoclástica y enfermedades autoinmunes, neoplasias, fármacos, picaduras de insectos, entre otros.<sup>29</sup> A pesar de esta larga lista de asociaciones, la rentabilidad diagnóstica de la realización de pruebas complementarias encaminadas a la búsqueda de causas secundarias en pacientes con UF en la práctica clínica habitual es escasa, y por tanto, se recomienda su investigación guiada únicamente por la historia clínica del paciente.<sup>1,8,37</sup>

El diagnóstico de la UF suele establecerse en base a una historia clínica compatible de habones, angioedema o ambos, que aparecen inmediatamente tras una exposición a estímulos fríos.<sup>8,28</sup> Sin embargo, se recomienda confirmar el diagnóstico reproduciendo los síntomas del paciente mediante pruebas de provocación estandarizadas.<sup>8</sup> Entre ellas, el método más utilizado es la prueba del cubito de hielo, que consiste en la aplicación directa de un estímulo frío (cubito de hielo: temperatura aproximada 0 - 4°C) sobre el antebrazo del paciente durante 5 minutos. La prueba se considera positiva si después de 10 minutos de recalentamiento de la piel se objetiva la formación de un habón confluyente en la zona de aplicación.<sup>28,29,39</sup> Se han propuesto algunos métodos alternativos de provocación, como la inmersión de una parte del cuerpo (generalmente una mano o parte del brazo) en agua a 10°C durante 5 minutos. Dichas pruebas de provocación deberían realizarse siempre con precaución y bajo vigilancia médica

estrecha, al existir un riesgo potencial de desarrollar reacciones sistémicas (taquicardia, hipotensión o alteraciones electrocardiográficas).<sup>39,40</sup> Debe tenerse en cuenta, además, que existe un subgrupo de pacientes con UF cuyos síntomas no pueden ser reproducidos por los métodos de provocación convencionales.<sup>27,30,31,34</sup> Se ha postulado que estos pacientes necesitarían un enfriamiento generalizado de la superficie corporal para poder reproducir dichos síntomas.<sup>29</sup> El diagnóstico de este subgrupo, conocido como UF atípica, se establece por lo tanto en base a una historia clínica compatible.<sup>29</sup>

Así mismo, para valorar de forma más objetiva a los pacientes con UF, se recomienda una determinación de los umbrales de tiempo y de temperatura a los cuales el paciente desarrolla la sintomatología tras la exposición al estímulo frío.<sup>8</sup> Estos datos son fundamentales para determinar la actividad de la enfermedad así como para monitorizar la respuesta terapéutica.<sup>41</sup> Para ello, en los últimos años se ha desarrollado un dispositivo electrónico basado en el efecto Peltier (TempTest®; EMO Systems GmbH, Berlín, Alemania) que permite la exposición de la piel a un estímulo térmico con una temperatura y un tiempo previamente establecidos, ayudando así a determinar de una manera rápida y sencilla ambos umbrales (Figura 3).<sup>28,41-43</sup>



**Figura 3.** Ejemplo de medición del umbral de temperatura en un paciente con UF. El habón se extiende desde los 4°C hasta los 24°C, siendo considerado este último como el umbral de temperatura del paciente.

---

Teniendo en cuenta la duración de los síntomas, la UF podría considerarse como uno de los subtipos de UC de peor pronóstico, con una tasa estimada de resolución de la enfermedad a los 5 años de un 11% y a los 10 años de solo un 26%.<sup>10</sup> Aunque algunos estudios previos han podido describir las características clínicas principales de los pacientes afectados de UF adquirida,<sup>27,30,31,34</sup> la información de la que actualmente se dispone en relación con los fenotipos particulares y las variables pronósticas de la enfermedad es muy escasa.

## 2. IMPACTO DE LA URTICARIA EN LA CALIDAD DE VIDA

Junto a los síntomas y signos clásicos de la enfermedad, otros factores relevantes como el carácter imprevisible de los brotes y el impacto de la enfermedad en el descanso nocturno y en la imagen estética, son factores que condicionan en gran medida la vida de los pacientes con UC.<sup>18</sup> De este modo, la UC puede conllevar un impacto significativo en distintos ámbitos de la vida cotidiana de los pacientes, como el cuidado personal, la interacción social y familiar, el ambiente laboral, la movilidad y la vida sexual.<sup>44-46</sup> Uno de los primeros estudios sobre el impacto de esta enfermedad en la calidad de la vida de los pacientes con UC fue realizado por O'Donnell y colaboradores.<sup>44</sup> Dicho estudio, basado en la valoración de la repercusión en la calidad de vida de más de 140 pacientes mediante el uso de un cuestionario diseñado específicamente para la enfermedad y el conocido *Nottingham health profile*, destacó el dolor asociado, el aislamiento social y las reacciones emocionales de los pacientes afectados.<sup>44</sup> Los autores observaron asimismo dificultades en relación al trabajo, al cuidado del hogar, la vida social, las relaciones familiares, la vida sexual, los pasatiempos y las vacaciones.<sup>44</sup> Estudios posteriores han confirmado el gran impacto de los síntomas asociados a la UC en la calidad de vida de los pacientes, siendo la hinchazón, el prurito, el dolor, la sensación de cansancio, la irritabilidad, la debilidad y la sensación de pérdida de control sobre las vidas de los pacientes los factores limitantes que ocasionaban un mayor impacto.<sup>18,44</sup> La UC, por tanto, se incluiría dentro del grupo de dermatosis que conlleva un mayor impacto en la calidad de vida,<sup>47,48</sup> pudiendo ser

incluso comparable con el experimentado por pacientes con cardiopatía isquémica crónica.<sup>44</sup>

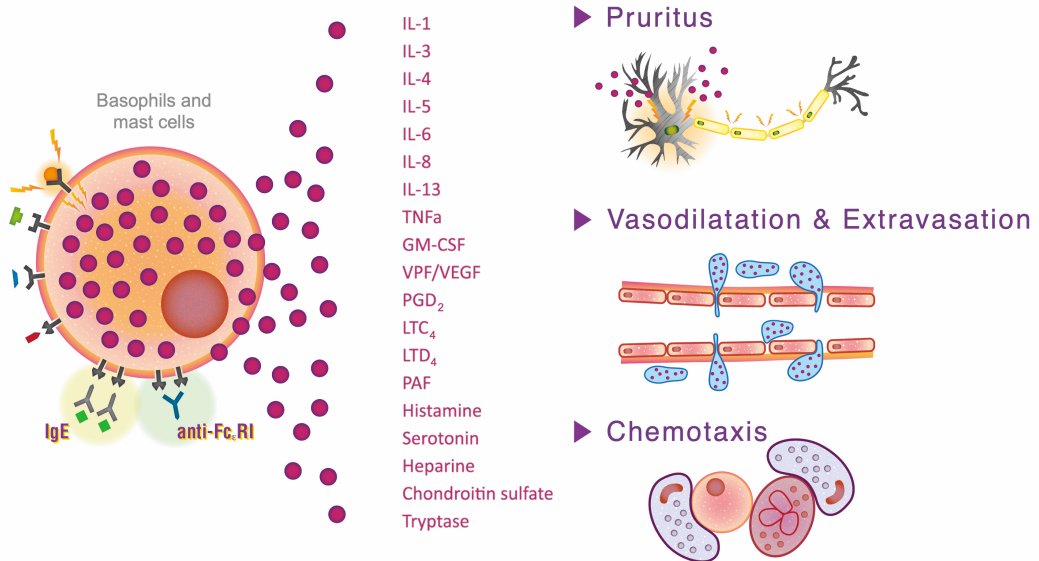
### 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA URTICARIA

Los mastocitos tisulares y los basófilos sanguíneos son las principales células efectoras en la urticaria. Ambas células expresan una gran cantidad de receptores de superficie con capacidad de influir sobre las diferentes respuestas celulares a través de la regulación de su propia proliferación, migración y activación.<sup>49-52</sup>

La fisiopatología completa de la urticaria no se conoce con exactitud, pero la activación y la degranulación de los mastocitos tisulares con la posterior liberación de mediadores inflamatorios desempeñarían un papel esencial en el desarrollo de los síntomas y signos de la enfermedad (Figura 4).<sup>49,50,53,54</sup> La respuesta inmediata tras la activación de estas células a un estímulo apropiado es la degranulación, un proceso que comienza con vías de señalización dependientes del calcio y termina con la fusión de los gránulos intracitoplasmáticos con la membrana de la superficie celular y la posterior liberación de su contenido hacia el espacio extracelular. Estos gránulos contienen principalmente histamina, aunque también están presentes otros mediadores inflamatorios, algunos preformados y otros sintetizados *de novo*, como son el factor de necrosis tumoral, las interleucinas (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, los factores de activación plaquetaria, los factores de permeabilidad vascular, los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos, y los derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas y los leucotrienos.<sup>49,52</sup>

La histamina, uno de los pruritógenos mejor caracterizados en la especie humana, es el principal mediador inflamatorio liberado por los mastocitos y basófilos.<sup>55</sup> Juega un papel clave en la patogénesis de la urticaria y se considera la principal causa de prurito de la enfermedad. La histamina ejerce su efecto a través de la interacción con los receptores de histamina H<sub>1</sub> (85%) y H<sub>2</sub> (15%) en la piel.<sup>54,56</sup> Así, la estimulación de





**Figura 4.** Fisiopatología propuesta de la urticaria [cortesía de la Dra. Laia Curto Barredo. Adaptado de Deza y colaboradores<sup>2</sup>]. Abreviaciones: GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; LTC<sub>4</sub>, leukotriene C<sub>4</sub>; LTD<sub>4</sub>, leukotriene D<sub>4</sub>; PAF, platelet-activating factor; PGD<sub>2</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub>; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; VEGF, vascular endothelial growth factor; VPF, vascular permeability factor.

estos receptores localizados en las células musculares lisas y las células endoteliales de las vénulas postcapilares sería la responsable de la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar, ocasionando un edema dérmico (habón) o subcutáneo (angioedema) y favoreciendo el reclutamiento cutáneo de células inflamatorias como linfocitos, monocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos.<sup>55</sup> Por otra parte, la interacción de la histamina con los receptores ubicados en las terminaciones nerviosas sensoriales sería la responsable del eritema reflejo y el prurito asociado con la enfermedad.<sup>9,55</sup>

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de la urticaria, los mecanismos intrínsecos que participan en la activación

celular y la liberación de los mediadores inflamatorios plantean todavía importantes incógnitas. La inmunoglobulina (Ig) E y distintos estímulos no inmunológicos como los opioides, los antiinflamatorios no esteroideos, la anafilatoxina C5a, la sustancia P, las encefalinas y otros neuropéptidos, son potenciales activadores de mastocitos y basófilos.<sup>4,49,50</sup> El receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) es considerado un factor fundamental en la regulación de las funciones de estas células efectoras, y su activación parece ser crucial en las respuestas de hipersensibilidad inmediata características de las enfermedades alérgicas.<sup>57-60</sup> Este receptor es un complejo tetramérico compuesto por una subunidad α, la cual se une específicamente a la IgE monomérica, y una subunidad β y dos subunidades γ implicadas principalmente en la estabilización de la inserción transmembrana de la subunidad α y en la transducción de señales.<sup>61,62</sup> Existe también un receptor de baja afinidad de la IgE (FcεRII) expresado en la superficie de monocitos y linfocitos que contribuiría a la regulación de la producción de la propia IgE.<sup>59</sup> Se ha demostrado que la expresión del receptor FcεRI se encuentra significativamente aumentada en pacientes con dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica en comparación con personas sanas sin rasgos atópicos.<sup>57,58</sup> Sin embargo, su expresión en las células efectoras en pacientes afectados de UC ha sido pobremente caracterizada hasta la fecha.

Diversos mecanismos potencialmente implicados en la patogénesis de la UC, tales como las infecciones, la intolerancia a los alimentos, la cascada de coagulación y la autoinmunidad, también han sido motivo de investigación en los últimos años. Los mecanismos autoinmunes de activación de las células efectoras son considerados actualmente una de las causas más importantes de la enfermedad.<sup>54,63-66</sup> En un porcentaje significativo de pacientes se ha detectado la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor FcεRI (30-40%) o a la propia IgE (5-10%) potencialmente patogénicos, ya que son capaces de activar a mastocitos y basófilos *in vitro* e inducirlos a liberar los mediadores inflamatorios.<sup>67-70</sup> Se ha sugerido la existencia de dos tipos de reacciones de hipersensibilidad en estos casos de UC de tipo autoinmune: i) reacción de hipersensibilidad de tipo I (autoalergia), en la que los autoantígenos se unen a la IgE en la superficie de mastocitos y basófilos y dan lugar a la liberación de mediadores

---

vasoactivos; y ii) reacción de hipersensibilidad de tipo II, en la que los anticuerpos, generalmente IgG o IgM, se unen al antígeno (ya sea el receptor FcεRI o la propia IgE) en la célula diana.<sup>64</sup> En la UCInd, distintos desencadenantes ambientales (frío, calor, presión, vibración, etc.) podrían ser también relevantes al inducir la expresión *de novo* de potenciales autoalergenos.<sup>71</sup>

Los criterios propuestos para el diagnóstico de la UC de tipo autoinmune son: i) la autorreactividad sérica demostrada *in vivo*, ii) la demostración *in vitro* de la reactividad por parte de los basófilos circulantes, y iii) la identificación específica de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor FcεRI o la IgE.<sup>72</sup> En la práctica clínica diaria, la autorreactividad sérica suele evidenciarse mediante el test del suero autólogo (*Autologous Serum Skin Test*, ASST) y el test del plasma autólogo (*Autologous Plasma Skin Test*, APST).<sup>73,74</sup> Estas pruebas consisten en la inyección intradérmica en la región volar del antebrazo de 0.05 ml del suero y del plasma del propio paciente. El test se considera positivo si tras 30 minutos se evidencia la formación de una pápula o habón en el punto de inoculación.<sup>73</sup> En estos pacientes afectados de UC de tipo autoinmune se han observado algunas diferencias con respecto a las características clínicas, el perfil inmunológico y los patrones de respuesta terapéutica en comparación con los casos de UC sin indicios de autoinmunidad.<sup>75-77</sup>

#### 4. ERUPCIONES URTICARIFORMES EN LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las EAIs engloban un conjunto de entidades poco frecuentes que se manifiestan clínicamente con episodios agudos y recurrentes de inflamación sistémica como consecuencia de una disregulación del control del proceso inflamatorio.<sup>78</sup> En los últimos años se han identificado las lesiones genéticas responsables de muchas de estas entidades, que con frecuencia conllevan una alteración de la respuesta inflamatoria global y de la inmunidad innata.<sup>78</sup> Desde el punto de vista clínico, los pacientes con EAIs suelen presentar episodios de fiebre recurrente e inflamación crónica

multisistémica que puede afectar la piel, las articulaciones, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Su evolución clínica puede complicarse en ocasiones por el desarrollo de amiloidosis secundaria (tipo AA) como resultado de la inflamación crónica asociada.<sup>78</sup>

Las manifestaciones dermatológicas de las EAIs pueden representar los síntomas más precoces y llamativos de la enfermedad permitiendo así establecer una sospecha diagnóstica.<sup>79,80</sup> Las lesiones cutáneas observadas pueden ser muy variables, incluyendo erupciones urticariformes y maculopapulares, placas eritematosas similares a celulitis, erupciones pustulosas, úlceras cutáneas (pioderma gangrenoso) o mucosas o incluso lesiones granulomatosas.<sup>81</sup> La presencia de placas urticariformes desencadenadas y/o exacerbadas por la exposición a estímulos fríos puede ser también un hallazgo característico de ciertas EAIs, tales como:

- Los síndromes periódicos asociados a la criopirina (*cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS) vinculados a mutaciones del gen *NLRP3*. Dichas mutaciones ocasionan una hiperactividad no controlada del inflamosoma y la producción no controlada de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-18).<sup>82,83</sup> Se distinguen tres fenotipos distintos de gravedad creciente: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS), el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (también conocida como el síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular).<sup>82</sup> Los pacientes con CAPS suelen presentar artralgias, mialgias, fiebre recurrente, cefalea y/o síntomas oculares como conjuntivitis o uveítis. En los fenotipos más graves puede observarse una pérdida auditiva neurosensorial, síntomas del sistema nervioso central y/o artropatía deformante.<sup>82</sup>
- El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío asociado con el gen *NLRP12* (también conocido como FCAS2 por sus siglas en inglés *familial cold*

---

*autoinflammatory syndrome 2*). Las manifestaciones clínicas observadas incluyen artralgias, mialgias y erupciones urticariformes inducidas por estímulos fríos.<sup>84-87</sup>

- Las inflamomasopáticas asociadas al gen *NLR4*. Las mutaciones en este gen se han descrito clásicamente en pacientes que presentan enterocolitis de inicio precoz y episodios similares al síndrome de activación de macrofágica.<sup>88-91</sup> Sin embargo, en los últimos años se han descrito fenotipos leves de la enfermedad con manifestaciones clínicas similares a FCAS.<sup>88</sup>
- El síndrome de deficiencia de anticuerpos y disregulación inmune asociado al gen *PLCG2*. Se caracteriza por lesiones urticariformes inducidas por estímulos fríos, infecciones sinopulmonares recurrentes, hipogammaglobulinemia, autoinmunidad y lesiones cutáneas granulomatosas estériles.<sup>92-94</sup>

De este modo, las EAI's asociadas a alteraciones de los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLR4* y *PLCG2* suelen caracterizarse por episodios recurrentes de inflamación sistémica, erupciones urticariformes inducidas por estímulos fríos y afectación multiorgánica, generalmente de inicio precoz.<sup>79</sup> Debería plantearse el diagnóstico de estas entidades en todo individuo que presenta la sintomatología previamente descrita, antecedentes familiares de síntomas similares, alteraciones de laboratorio (elevación persistente de reactantes de fase aguda, como la PCR y la VSG) y una falta de respuesta a los tratamientos convencionales.<sup>79,80</sup> La sospecha clínica resulta fundamental para la realización de las pruebas genéticas diagnósticas y plantear así un tratamiento precoz y específico (por ejemplo, bloqueo selectivo de la IL-1), con el objetivo de aliviar los síntomas de la enfermedad y prevenir complicaciones potencialmente irreversibles.<sup>88,95,96</sup>

Se han descrito variantes atípicas de las EAI's, incluyendo portadores asintomáticos de las alteraciones genéticas, formas de inicio tardío (adolescencia o edad adulta), formas

clínicas sin manifestaciones cutáneas, o fenotipos larvados con manifestaciones cutáneas aisladas y prominentes.<sup>97-99</sup> El diagnóstico en estos casos puede ser extraordinariamente difícil, lo que suele conllevar un retraso diagnóstico y terapéutico. Se ha postulado que estos casos atípicos de EAIs podrían estar relacionados con la presencia de mutaciones de baja penetrancia o mosaicismos somáticos, que en algunos casos serían responsables de patrones clínicos incompletos, larvados o de menor intensidad, y en otros de la presencia de manifestaciones clínicas atípicas de la enfermedad.<sup>97,100</sup>

## 5. TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA

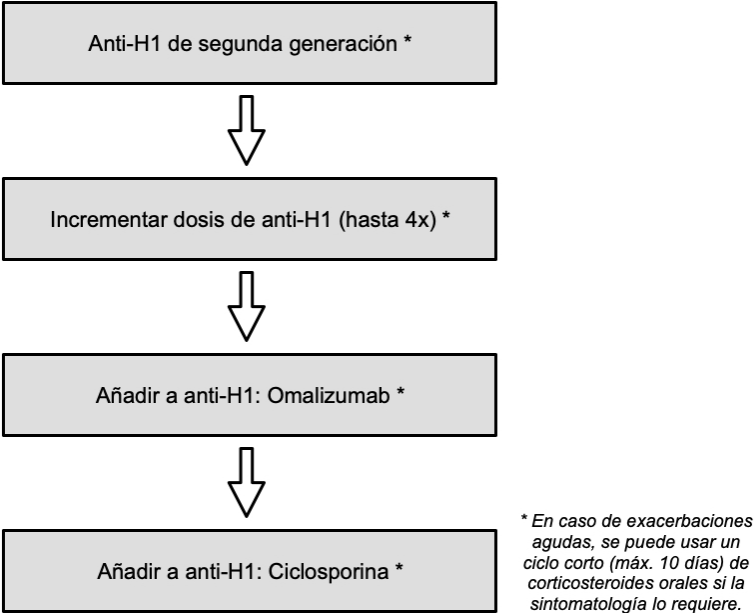
Las guías europeas actuales para el tratamiento y manejo de la UC marcan como objetivo principal el conseguir un control total de los síntomas y signos de la enfermedad (formación de habones y prurito asociado), teniendo siempre en cuenta la seguridad y la calidad de vida de cada paciente de forma individualizada.<sup>1</sup>

Las medidas generales para el tratamiento de la enfermedad incluyen el evitar/minimizar factores potencialmente agravantes como el estrés, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, codeína), alcohol, estímulos físicos (calor, frío, fricción, etc.) o infecciones víricas.<sup>1,54,101</sup> Debe valorarse la gravedad de los síntomas y el tipo e intensidad de los factores que causan o perpetúan la enfermedad. Dichos factores pueden variar en gran medida de un paciente a otro, y pueden ser también diferentes en un mismo paciente a lo largo de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico sistémico en la UC tiene como objetivo prevenir la liberación de mediadores inflamatorios y/o evitar sus efectos en los órganos diana.<sup>1</sup> De este modo, ciertos tratamientos disponibles son capaces de impedir la activación de las células efectoras (omalizumab, inmunoglobulinas endovenosas, plasmaféresis), inhibir la posterior degranulación (corticoides, ciclosporina, tacrolimus, fototerapia, metotrexato o algunos antihistamínicos), modular/inhibir el efecto de los mediadores

inflamatorios en los órganos diana (antihistamínicos, antileucotrienos o bloqueadores de la IL-1) o inhibir el reclutamiento de las células inflamatorias (dapsona).<sup>2,9</sup> El nivel de evidencia de estos tratamientos en la UC es variable: en algunos casos se ha demostrado un alto nivel de evidencia, mientras que otros, por el contrario, muestran un bajo nivel de evidencia, se prescriben fuera de ficha técnica o se hallan todavía en fase de desarrollo clínico.<sup>9</sup> Los pacientes con UCInd, especialmente aquellos afectos de UF, urticaria por calor o urticaria solar, pueden ser tratados también mediante desensibilización de los estímulos desencadenantes.<sup>8</sup>

Se ha propuesto un algoritmo para el tratamiento de la UC, siendo éste aplicable tanto en pacientes con UCE como con UCInd (Figura 5).<sup>1</sup>



**Figura 5.** Algoritmo terapéutico de la urticaria crónica [adaptado de Zuberbier y colaboradores<sup>1</sup>]. Abreviaciones: Anti-H1, antihistamínicos H1.

## 5.1. ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos constituyen actualmente los fármacos más utilizados en el tratamiento de la urticaria.<sup>1,9,102</sup> Actúan como agonistas inversos del receptor de la histamina, modificando el equilibrio entre el estado activo e inactivo del receptor, estabilizando la conformación inactiva y bloqueando así la acción de este mediador sobre los órganos diana.<sup>103,104</sup> Algunos de los antihistamínicos pueden tener propiedades antiinflamatorias adicionales, reduciendo la expresión de moléculas de adhesión celular y el acúmulo de células inflamatorias y/o inhibiendo la secreción de otros mediadores inflamatorios como los eicosanoides y los leucotrienos.<sup>9,101,105</sup>

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> se consideran el tratamiento sintomático de primera línea en la urticaria aguda y crónica.<sup>1</sup> Suelen prescribirse antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación por presentar un mejor perfil de seguridad (menor tasa de efectos secundarios como sedación o efectos anticolinérgicos) y una mayor eficacia y duración de la acción farmacológica.<sup>56,103-106</sup> Presentan una evidencia terapéutica de nivel 1 y un grado de recomendación de tipo A en la urticaria. Sin embargo, el control total de los síntomas solo se consigue en un porcentaje limitado de pacientes. En pacientes que no responden a este tratamiento de primera línea, la dosis de antihistamínico puede aumentarse hasta 4 veces la dosis recomendada.<sup>1,107-110</sup>

## 5.2. OMALIZUMAB

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une específicamente al dominio Cε3 de la cadena pesada de la IgE. Este dominio es el locus en el que la IgE se une al receptor FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos.<sup>111-113</sup> De este modo, omalizumab consigue reducir los niveles séricos de IgE libre, y en consecuencia, inducir una internalización del receptor FcεRI en las células efectoras, impidiendo así la producción y posterior liberación de citoquinas proinflamatorias mediadas por este receptor.<sup>113-116</sup>



---

Omalizumab se aprobó en 2014 en Europa y en Estados Unidos para pacientes afectados de UCE refractaria al tratamiento con antihistamínicos H<sub>1</sub>. Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas.<sup>117</sup> Diversos ensayos clínicos aleatorizados han confirmado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la UCE, mostrando reducciones significativas en los signos y síntomas de la enfermedad en comparación con placebo.<sup>118-120</sup> Así mismo, ha demostrado una drástica mejoría en la reducción del número de habones, en la necesidad del uso medicación de rescate y en la calidad de vida de los pacientes con UCE, asociando un excelente perfil de seguridad y tolerancia.<sup>117,121,122</sup> La respuesta terapéutica suele evidenciarse a las pocas semanas del inicio del fármaco.<sup>117</sup> Sin embargo, entre un 41% y un 48% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos<sup>118-120</sup> y entre un 17% y un 23% de los pacientes de práctica clínica real<sup>123-125</sup> no consiguen una respuesta completa o significativa a este tratamiento. Los efectos secundarios generalmente suelen ser de carácter leve- moderado, e incluyen cefaleas, nasofaringitis, sinusitis, náuseas, diarreas y reacciones locales en el lugar de la inyección.<sup>126</sup>

### 5.3. CICLOSPORINA

La ciclosporina es un fármaco con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que actúa mediante la regulación de la respuesta de las células linfoides T cooperadoras y la inhibición de la liberación de histamina por parte de las células efectoras.<sup>9,127-129</sup> Es un fármaco eficaz en aquellos pacientes con UC que no responden al tratamiento antihistamínico. Consigue reducir el desarrollo de habones y controlar el prurito asociado a la enfermedad, y presenta una mejor relación riesgo/beneficio a largo plazo en comparación con el uso de corticoides orales.<sup>130-133</sup> Una dosis inicial de 3 a 5 mg/kg/día suele conseguir una respuesta terapéutica dentro de las primeras 4- 6 semanas. Tras dicho período, la dosis puede reducirse gradualmente.<sup>130</sup> Sin embargo, los potenciales efectos secundarios a largo plazo (nefrotoxicidad e hipertensión arterial) limitan el uso prolongado de este fármaco. Deben de monitorizarse adecuadamente la presión arterial y la función renal al inicio y durante el tratamiento.<sup>9</sup>

#### 5.4. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Se han utilizado otros tratamientos en el manejo de los pacientes con UC. Sin embargo, el nivel de evidencia asociado a estos fármacos es, por lo general, bajo.<sup>9,134</sup> Los antagonistas de los receptores de leucotrienos, como el montelukast y el zafirlukast, pueden controlar los síntomas y signos en pacientes con UC con relativamente pocos efectos secundarios.<sup>135</sup> Agentes inmunomoduladores, como el tacrolimus, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y las inmunoglobulinas endovenosas, podrían actuar modulando la respuesta inicial y/o impidiendo la activación de las células efectoras, consiguiendo así una mejoría clínica de la enfermedad.<sup>136-140</sup> La fototerapia puede reducir el número de mastocitos en la dermis superficial,<sup>141</sup> y los antidepresivos tricíclicos (doxepina y amitriptilina) pueden controlar el prurito de la enfermedad gracias a sus propiedades antihistamínicas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, aunque no se hallan exentos de efectos secundarios.<sup>9</sup> La dapsona, la colchicina y la sulfasalazina, todas ellas con potentes efectos antiinflamatorios, han demostrado puntualmente su eficacia en pacientes con UCE y UC por presión retardada,<sup>142-144</sup> aunque su uso se suele reservar para el tratamiento de la vasculitis urticariforme.

Diversos agentes biológicos también han mostrado resultados prometedores en casos clínicos aislados y series cortas de pacientes con UCE grave y refractaria a los fármacos previamente mencionados. Sin embargo, se necesitaría un nivel de evidencia mayor para comprobar la efectividad de estos medicamentos en el tratamiento de la UCE.<sup>145,146</sup> Actualmente se hallan en curso distintos ensayos clínicos en pacientes con UC con ligelizumab (fármaco anti-IgE con mayor afinidad por la IgE que omalizumab), canakinumab (fármaco bloqueador de la IL-1), un inhibidor tóxico de la proteína *spleen tyrosine kinase*, un antagonista de la molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en las células Th2 (CRTh2) y un inhibidor de la proteína *Bruton tyrosine kinase*.<sup>145,146</sup>

---

## 6. BIOMARCADORES EN URTICARIA CRÓNICA

La valoración de la actividad, la evolución de la enfermedad y la respuesta a los diferentes tratamientos en pacientes con UC suelen establecerse en base a la historia clínica y los cuestionarios estandarizados mencionados previamente.<sup>1,19</sup> Dichos cuestionarios son herramientas validadas y ampliamente utilizadas, pero al ser cumplimentadas por el propio paciente, no se hallan exentas de un cierto nivel de subjetividad. Por esta razón, diversos estudios han intentado determinar la utilidad de algunos parámetros objetivos y cuantificables que sirvan para la evaluación y monitorización de la enfermedad (Tabla III).<sup>147-150</sup> No obstante, ninguno de estos parámetros se ha validado e implementado en la práctica clínica diaria hasta la fecha.

Según el Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores del Instituto Nacional de Salud, un biomarcador es “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”.<sup>151</sup> Las características esenciales que debe presentar un buen biomarcador son una elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para la identificación y/o medición de un estado particular de la enfermedad.<sup>151</sup> De este modo, la identificación de biomarcadores en pacientes con UC podría ayudar a valorar de forma más precisa el estado de la enfermedad del paciente, lo que podría conducir a un tratamiento y seguimiento más individualizados y personalizados, no solo en los ensayos clínicos, sino también en la práctica clínica diaria.

**Tabla III.** Posibles biomarcadores en la urticaria crónica.

Biomarcador	Características de la enfermedad	Número estudios*	Referencias
Dímero D	Actividad	13	152–164
Proteína C reactiva	Actividad	11	152,153,165–173
Protrombina fragmento 1+2	Actividad	8	154,156,157, 162–164,174,175
Interleucina 6	Actividad	4	168,169,173,176
Volumen plaquetario	Actividad	3	177–179
Dímero D	Respuesta a anti-H <sub>1</sub>	2	153,180
Test liberación histamina	Respuesta a CsA	2	131,181
Dímero D	Respuesta a CsA	1	182
Niveles de IgE totales	Respuesta a OMA	4	183–186
Interleucina 31	Respuesta a OMA	1	187
Anticuerpos antitiroideos	Evolución	2	149,188
Expresión de CD63	Evolución	1	189

\* Número de estudios publicados hasta la fecha que muestran una asociación estadísticamente significativa [adaptado de Kolchir y colaboradores<sup>147</sup>].

Abreviaciones: Anti-H<sub>1</sub>, antihistamínicos H<sub>1</sub>; CsA, Ciclosporina; IgE, inmunoglobulina E; OMA, omalizumab.



# HIPÓTESIS



Existen escasos estudios descriptivos de pacientes con UF y nuestro conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad sigue siendo aún muy limitado. En base a la experiencia acumulada en el manejo y seguimiento de estos pacientes, podría asumirse que los pacientes con UF presentan unas características clínicas y demográficas y unas tasas de respuesta terapéutica similares a los descritos en los diferentes subtipos de UC (UCE y UCInd). Sin embargo, se postula que los pacientes con UF podrían presentar ciertas diferencias en relación con la historia natural de la enfermedad (duración y/o involución espontánea). Así mismo, se podrían identificar fenotipos de pacientes con UF adquirida en la práctica clínica diaria con particularidades en relación con la presentación clínica, la respuesta terapéutica y/o la evolución de la enfermedad.

En relación a la búsqueda de factores de susceptibilidad en pacientes con UC, la segunda parte del proyecto se centra en la investigación de variantes en genes previamente descritos como asociados a EAIs monogénicas que cursan con erupciones cutáneas urticariformes inducidas y/o exacerbadas con la exposición a estímulos fríos en pacientes diagnosticados de UF adquirida. En este caso, se postula la posible presencia de mutaciones de baja penetrancia o en línea postcigótica en dichos genes como un potencial factor de susceptibilidad de pacientes con UF adquirida.

El receptor FcεRI parece jugar un papel patogénico relevante en la activación y posterior degranulación de las células efectoras en la UC. Se postula un papel determinante de los niveles de expresión del receptor FcεRI en las células efectoras de pacientes con UC y su posible rol como biomarcador predictivo de la actividad de la enfermedad, la evolución clínica y/o la respuesta terapéutica a los distintos tratamientos de la UC.





## OBJETIVOS



El **objetivo principal** del presente proyecto de investigación consiste en caracterizar desde el punto de vista clínico, demográfico y genético una cohorte de pacientes con UF adquirida así como evaluar el papel del receptor FcεRI como potencial biomarcador en la UC.

Los **objetivos secundarios y específicos** son:

a) Identificar las características clínicas y demográficas más relevantes de una amplia cohorte de pacientes con UF adquirida.

- Describir las características clínicas, respuesta terapéutica e historia natural de pacientes con UF adquirida.
- Identificar fenotipos particulares de la enfermedad con rasgos clínicos diferenciales.
- Valorar una posible relación entre los umbrales de tiempo y temperatura en pacientes con UF adquirida y la actividad e historia natural de la enfermedad.

b) Identificar potenciales factores genéticos de susceptibilidad en pacientes diagnosticados de UF adquirida.

- Estudiar la presencia de variantes germinales y postcigóticas en genes previamente descritos como asociados a EAIs que cursan con erupciones urticariformes inducidas y/o exacerbadas con la exposición a estímulos fríos en una cohorte de pacientes diagnosticados de UF adquirida.
- Identificar las características clínicas diferenciales y evaluar la respuesta terapéutica e historia natural de la enfermedad de aquellos pacientes con UF adquirida portadores de dichas variantes genéticas.

---

c) Evaluar el papel del receptor FcεRI en una amplia cohorte de pacientes con UC (UCE y UCInd) como potencial biomarcador de aspectos relevantes de la enfermedad.

- Estudiar una posible expresión diferencial en los niveles del receptor FcεRI en basófilos circulantes entre pacientes con UC e individuos sanos sin rasgos atópicos.
- Valorar la posible relación entre los niveles del receptor FcεRI en basófilos circulantes de pacientes con UC y la actividad y duración de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos convencionales.
- Determinar posibles manifestaciones clínicas y/o parámetros de laboratorio potencialmente vinculados con los niveles de expresión del receptor FcεRI en pacientes con UC.
- Establecer una posible relación entre los niveles del receptor FcεRI en basófilos y los niveles séricos de IgE en pacientes con UC.

COMPENDIO DE  
PUBLICACIONES



## PUBLICACIÓN 1

### **Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort**

---

**Gustavo Deza;** Ana Brasileiro; Marta Bertolín Colilla; Laia Curto Barredo; Ramon María Pujol; Ana María Giménez Arnau.

Journal of the American Academy of Dermatology 2016;75(5):918-24.e2

DOI: 10.1016/j.jaad.2016.06.017

Factor de Impacto 2016 (*Journal Citation Reports*): 7.002

1<sup>er</sup> decil de la categoría *Dermatology*





## PUBLICACIÓN 2

**Acquired Cold Urticaria vs. Autoinflammatory diseases, genetic and clinical profile and differential diagnosis: Study of a cohort of patients in a tertiary reference center**

---

**Gustavo Deza; Anna Mensa-Vilaró; Alvaro March-Rodríguez; Silvia Sánchez; Ramon M. Pujol; Juan I. Aróstegui; Ana María Giménez Arnau.**

*Acta Dermato-Venereologica* 2019 [*Epub Ahead of Print*]

DOI: 10.2340/00015555-3292

Factor de Impacto 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1<sup>er</sup> cuartil de la categoría *Dermatology*



## PUBLICACIÓN 3

### **Basophil FcεRI expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A potential immunological predictor of response to omalizumab therapy**

---

**Gustavo Deza;** Marta Bertolín Colilla; Ramon María Pujol; Laia Curto Barredo; Dulce Soto; Maribel García; Pilar Hernández; Ramon Gimeno; Ana María Giménez Arnau.

Acta Dermato-Venereologica 2017;97(6):698-704

DOI: 10.2340/00015555-2654

Factor de Impacto 2017 (*Journal Citation Reports*): 3.127

1<sup>er</sup> cuartil de la categoría *Dermatology*



## PUBLICACIÓN 4

### **Relevance of the basophil high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: Clinical experience from a tertiary care institution**

---

**Gustavo Deza;** Álvaro March Rodríguez; Silvia Sánchez; Clara Ribas Llauradó; Dulce Soto; Ramon María Pujol; Ramon Gimeno; Ana María Giménez Arnau.

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2019; 7(5):1619-26.e1

DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.026

Factor de Impacto 2018 (*Journal Citation Reports*): 7.550

1<sup>er</sup> decil de la categoría *Allergy*



RESUMEN GLOBAL DE  
RESULTADOS





La primera parte del proyecto de investigación estuvo centrada en el estudio de las características clínicas y demográficas y la historia natural de la UF adquirida en una amplia cohorte de pacientes. Para ello, se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes con síntomas sugestivos de la enfermedad estudiados en nuestro centro durante el período comprendido entre los años 2005 y 2015. De un total de 1030 pacientes con UC visitados durante este intervalo de tiempo, 74 (7.2%) referían una historia clínica sugestiva de UF adquirida. Los pacientes con UF eran mayoritariamente mujeres (47/74; 63.5%), con una edad media de  $38.3 \pm 19.0$  años, y una edad media al inicio de los síntomas de  $32.0 \pm 18.8$  años. Veinticinco pacientes (33.8%) referían lesiones de UF exclusivamente localizadas en la zona de exposición al estímulo frío, mientras que los 49 restantes (66.2%) presentaban lesiones generalizadas. Reacciones sistémicas graves (síntomas de hipotensión y/o dificultad respiratoria) se objetivaron en 14 pacientes (18.9%). El estímulo más frecuentemente asociado a los síntomas fue la exposición al agua fría (54/74; 73.0%), seguido de la exposición al aire frío (58.1%) y a sólidos fríos (37.8%). En 21 pacientes (28.4%) se observó un resultado negativo de la prueba de provocación del cubito de hielo, siendo por tanto diagnosticados de UF atípica. En los 53 restantes con una prueba de provocación positiva, el umbral medio de temperatura fue de  $14.0 \pm 7.2$  °C y el umbral medio de tiempo fue de  $2.9 \pm 1.4$  minutos. En nuestra cohorte, 73 pacientes (98.6%) fueron tratados con diferentes clases de antihistamínicos siguiendo las recomendaciones actuales,<sup>1</sup> logrando el control de la enfermedad (definido como una reducción en la intensidad y frecuencia de los síntomas reportada por el paciente, hasta que la enfermedad no interfiriera en su vida diaria) en 62 de ellos (84.9%). En un elevado porcentaje (52/62; 83.9%) la enfermedad fue controlada con 1 o 2 dosis diarias de antihistamínicos, mientras que 10 pacientes (16.1%) precisaron dosis más altas (hasta 4 dosis diarias). Tres pacientes fueron tratados con ciclosporina, observándose mejoría clínica en un único paciente (33.3%), mientras que otros 3 pacientes requirieron tratamiento con omalizumab, consiguiéndose en todos ellos (100.0%) un control satisfactorio de la enfermedad.

---

La duración media de seguimiento de estos pacientes fue de  $7.5 \pm 3.8$  años. Cuarenta y seis pacientes (62.2%) presentaron una mejoría clínica al final del periodo de seguimiento, 9 (12.2%) no mostraron dicha mejoría, y en los 19 pacientes restantes (25.7%) se objetivó una resolución completa de los síntomas (duración media de la enfermedad hasta la resolución: 5.1 años). En base al análisis de Kaplan-Meier, la probabilidad de resolución completa de los síntomas en los pacientes con UF a los 5 años fue de un 26.6% y a los 10 años de un 44.5%.

En esta cohorte de pacientes con UF adquirida se pudieron identificar dos fenotipos particulares de pacientes. En primer lugar, un grupo de pacientes con una UF de inicio precoz (antes de los 18 años), que en contraste con aquellos pacientes con UF de inicio en la edad adulta, presentaba una mayor proporción de UF atípica (50.0% vs. 20.4%;  $p = 0.01$ ) y una menor tasa de resolución completa de la sintomatología (5.0% vs. 33.3%;  $p = 0.03$ ). Por otro lado, se detectaron diferencias clínicas en relación con los resultados de las pruebas de provocación. Así, los pacientes con UF atípica requirieron una menor dosis de antihistamínicos para obtener el control de la enfermedad (1.4 veces la dosis autorizada vs. 2.4 veces;  $p = 0.001$ ) y presentaron una enfermedad de menor duración (4.3 años vs. 5.8 años;  $p = 0.02$ ) en comparación con aquellos que mostraban resultados positivos de las pruebas de provocación.

Pudo evidenciarse asimismo que la gravedad e intensidad de los síntomas se correlacionaban de forma significativa con los valores de los umbrales de temperatura y tiempo de la visita inicial ( $p = 0.004$  y  $p = 0.009$ , respectivamente). El umbral de temperatura inicial también se asoció con la evolución clínica de la enfermedad, al encontrarse valores significativamente más elevados en pacientes con peor pronóstico (no mejoría clínica con los tratamientos convencionales) en comparación con aquellos pacientes en los que se pudo objetivar una mejoría clínica o resolución completa de los síntomas ( $p = 0.03$ ).

Debido a la identificación de diferentes fenotipos clínicos de pacientes con UF adquirida y la posibilidad de que algunas EAIs puedan presentar manifestaciones clínicas limitadas, atípicas o de inicio tardío, la segunda parte del proyecto se centró en la investigación de potenciales factores de susceptibilidad genética en pacientes diagnosticados de UF adquirida. Para ello, se analizó en una cohorte de pacientes con diagnóstico clínico de UF la presencia de variantes (tanto en línea germinal como somática) en genes previamente descritos como asociados a EAIs que cursan con erupciones urticariformes inducidas y/o exacerbadas por estímulos fríos. Utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación altamente sensible y capaz de detectar mosaicismos a muy bajo nivel, se estudió la presencia de variantes en los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* y *PLCG2* en un total de 50 pacientes con UF. La mediana de edad al inicio de la enfermedad de los pacientes incluidos fue de 27 años (rango: 1-74 años). Ninguno de estos pacientes presentaba antecedentes familiares de UF, y 39 de ellos (78.0%) referían episodios de urticaria generalizada tras la exposición a los estímulos fríos, que en 12 pacientes (24.0%) se asociaban a sintomatología grave, con episodios de hipotensión o dificultad respiratoria. Entre los síntomas sistémicos referidos durante los brotes de urticaria se incluían artralgias (n = 5), dolor abdominal (n = 2) y mialgias (n = 1).

Se detectaron un total de 8 variantes en línea germinal en los genes estudiados con una frecuencia alélica inferior al 1% en las bases de datos poblacionales. Estas 8 variantes genéticas se detectaron en 7 pacientes: *NLRP3* (n = 1), *NLRP12* (n = 3), *NLRC4* (n = 1) y *PLCG2* (n = 3). Cinco de estas variantes fueron clasificadas como "probablemente benignas" a partir de las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Genética Médica y la Asociación de Patología Molecular,<sup>190</sup> y tres fueron consideradas como "variantes de significado incierto" (VSI). No se detectaron variantes clasificadas como "patogénicas" o "probablemente patogénicas" en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio. Tampoco se identificó ninguna variante genética en línea somática. En 4 de los 7 pacientes portadores de variantes genéticas en la línea germinal fue posible practicar el estudio genético de sus dos progenitores. En todos estos casos, la misma

---

variante genética hallada en el paciente fue detectada en al menos uno de los familiares sanos.

En relación a las características clínicas de los 3 pacientes portadores de VSI, dos de ellos (66.7%) presentaban una UF de inicio en la edad adulta (> 18 años) y dos (66.7%) presentaban una UF atípica. En los tres pacientes los síntomas estaban desencadenados por la exposición al agua fría y al aire frío, pero no a objetos fríos. Todos presentaban una UF generalizada, y un paciente (33.3%) refirió también dolor abdominal durante los brotes. En todos los casos, el tiempo transcurrido desde la exposición al frío hasta la aparición de los síntomas fue inferior a 10 minutos. Ninguno de estos pacientes presentaba enfermedades autoinmunes asociadas ni antecedentes de dermatosis granulomatosas o infecciones sinopulmonares recurrentes durante la infancia. Los estudios de laboratorio (incluyendo hemograma, PCR, VSG y proteinograma) se hallaban dentro del rango de la normalidad durante las fases de actividad de la enfermedad. En los 3 pacientes se objetivó una respuesta clínica satisfactoria con antihistamínicos orales.

Como se ha puntualizado previamente, la patogenia de la UF en particular y de la UC en general no se conoce con exactitud. La estimulación de las células efectoras a través de la activación del receptor de superficie FcεRI parece ser crucial para la posterior liberación de los mediadores inflamatorios responsables de los síntomas y signos de la enfermedad. Debido a que la expresión de este receptor ha sido pobremente estudiada hasta la fecha en pacientes con UC, la tercera y última parte de este proyecto estuvo destinada a la investigación del papel del receptor FcεRI como potencial biomarcador en pacientes con esta enfermedad. Inicialmente se valoró la posible asociación entre los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos circulantes y la respuesta terapéutica a omalizumab en pacientes con UCE. Se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica en un grupo de pacientes antes de la 1º, 2º, 3º, 6º y 12º inyección de omalizumab (es decir, a las semanas 0, 4, 8, 20 y 44), y se determinaron

prospectivamente los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos circulantes mediante la técnica de citometría de flujo.

Un total de 47 pacientes con UCE recibieron tratamiento con omalizumab durante el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2015. La edad media de esta población fue de 51 años, con un 78.7% de mujeres. Tras 6 meses de tratamiento con omalizumab, 38 de los 47 pacientes (80.9%) lograron una mejoría clínica significativa ( $UAS7 \leq 6$  o  $\geq 90\%$  de reducción en el UAS7) y fueron clasificados como "respondedores", y los 9 restantes (19.1%) como "no respondedores". Durante el tratamiento con omalizumab se observó un descenso brusco de los niveles de expresión del receptor FcεRI en los pacientes con UCE (mediana de reducción tras la primera inyección: 88.1%;  $p < 0.0001$ ), y esta reducción se mantuvo durante todo el tratamiento (mediana de reducción en las semanas 8, 20 y 44 con respecto a la expresión basal: 91.0% en todos los casos). Se observó una cinética similar en los valores de UAS7 durante el tratamiento con omalizumab, con una mediana de reducción de sus valores en las semanas 4, 8, 20 y 44 en relación al valor inicial del 90.6%, 87.4%, 88.2% y 91.4%, respectivamente. Los valores de UCT, por otro lado, presentaban una cinética inversa, con una mediana de incremento de sus valores en las semanas 4, 8, 20 y 44 con respecto al valor inicial del 78.6%, 78.5%, 77.5% y 75.0%, respectivamente. Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la reducción de la expresión del receptor FcεRI durante el tratamiento con omalizumab y la mejoría clínica objetivada mediante ambos cuestionarios (UAS7 y UCT;  $p < 0.0001$ ).

Los pacientes que consiguieron una respuesta clínica satisfactoria con omalizumab expresaban unos niveles basales de receptor FcεRI en basófilos significativamente más elevados que los pacientes no respondedores (12227 vs. 577 de intensidad media de fluorescencia [*mean fluorescence intensity*- MFI];  $p < 0.0001$ ). Tomando como referencia el nivel de expresión del receptor FcεRI en el grupo control, la sensibilidad (proporción de pacientes no respondedores correctamente identificados) y especificidad (proporción de respondedores correctamente identificados) de este

---

biomarcador en la predicción de la respuesta terapéutica a omalizumab en nuestra cohorte de pacientes con UCE fueron del 100.0% y del 73.2% respectivamente (área bajo la curva ROC: 0.967;  $p < 0.001$ ).

Con el objetivo de investigar el comportamiento de la expresión del receptor FcεRI en otros subtipos de UC y su asociación con diferentes variables clínicas de la enfermedad, se diseñó un estudio adicional incluyendo un total de 287 pacientes con UC (mediana de edad: 45 años; 73.2% pertenecientes al género femenino), de los cuales 192 (66.9%) presentaban síntomas de UCE de forma predominante, y 95 (33.1%) sufrían de UCInd de forma exclusiva.

En los pacientes con UC se detectó una expresión del receptor FcεRI en basófilos significativamente aumentada en comparación con una cohorte de 46 controles sanos (9033 vs. 4743 de MFI;  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas con respecto a la expresión del receptor FcεRI entre los pacientes con UCE y UCInd (9234 vs. 8932 de MFI;  $p = 0.826$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la expresión basal del receptor FcεRI en pacientes con UC y algunas variables clínicas y de laboratorio. Por ejemplo, los pacientes con UC que padecían enfermedades atópicas concomitantes presentaron unos niveles de expresión del receptor FcεRI significativamente más elevados que aquellos sujetos con UC sin antecedentes personales de dermatitis atópica, asma y/o rinitis alérgica ( $p = 0.003$ ). Se detectaron asimismo unos niveles de expresión más elevados en pacientes con UCE sin rasgos sugestivos de autoinmunidad (valorada en práctica clínica mediante el ASST y el APST;  $p = 0.002$  y  $p = 0.009$ ; respectivamente). La expresión del receptor FcεRI también fue mayor en aquellos pacientes con UC que presentaban unos niveles no elevados de anticuerpos antitiroideos ( $p = 0.010$ ).

Se investigó asimismo si la expresión del receptor FcεRI en basófilos de pacientes con UC podría estar asociada con los niveles de IgE totales en suero y/o el recuento de basófilos circulantes. Se detectó una correlación positiva débil entre los niveles de IgE

y la expresión del receptor FcεRI ( $R = 0.422$ ;  $p < 0.001$ ); si bien no pudo demostrarse una asociación entre el recuento de basófilos y los niveles del receptor FcεRI ( $R = 0.095$ ;  $p = 0.132$ ).

En los pacientes con UC no se pudo detectar una asociación entre la expresión del receptor FcεRI y la actividad o la duración de la enfermedad ni con la respuesta clínica al tratamiento con antihistamínicos. Con el objetivo de demostrar si el comportamiento de la expresión del receptor FcεRI durante el tratamiento con omalizumab en pacientes con UCInd era similar al observado previamente en pacientes con UCE, se analizó la expresión del receptor FcεRI en 14 pacientes con UCInd (9 con UF, 3 con urticaria solar y 2 con dermografismo sintomático). Se observó un descenso drástico de los niveles del receptor FcεRI después de la primera inyección del fármaco (mediana de reducción a las 4 semanas: 86.4%;  $p = 0.003$ ), y dicho descenso se mantuvo durante todo el tratamiento (mediana de reducción en las semanas 8 y 20 con respecto al inicio del tratamiento: 90.3% y 88.0% respectivamente). Aquellos pacientes con UCInd que no mostraban una respuesta satisfactoria a los 6 meses de tratamiento con omalizumab presentaban también unos niveles basales de expresión del receptor FcεRI extremadamente bajos.





## DISCUSIÓN



La UF representa un pequeño subtipo de UC que suele implicar un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes afectados.<sup>8</sup> En nuestro estudio, la UF representaba un 7-8% del total de pacientes diagnosticados de UC. Puede observarse en individuos de cualquier edad y género, aunque suele ser más prevalente en mujeres (64% en nuestra cohorte de pacientes) y en edad media (en nuestro estudio la edad comprendida entre los 23 y los 41 años fue el rango edad más prevalente), siguiendo la tendencia observada en la UCInd en general.<sup>8,71</sup> Es importante destacar, sin embargo, que entre un 13% y un 40% del total de pacientes con UF pueden iniciar la sintomatología de forma precoz (antes de los 18 años).<sup>27,34</sup>

Desde el punto de vista clínico, los pacientes refirieron el desarrollo de la sintomatología tras la exposición a diferentes estímulos fríos, siendo el agua fría y el aire frío los desencadenantes más frecuentemente observados (73% y 58% respectivamente). En consonancia con los hallazgos de estudios previos, la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte (66%) refirió el desarrollo de una urticaria generalizada tras la exposición a los diferentes estímulos fríos.<sup>30,31,34</sup> Se han descrito también reacciones potencialmente graves (síntomas sugestivos de hipotensión y/o dificultad respiratoria) en un porcentaje significativo de pacientes con UF (19% en nuestro estudio), con un riesgo estimado en la literatura de un 19-38%.<sup>30,34</sup> En nuestra cohorte, estas reacciones sistémicas se asociaron significativamente con la exposición a estímulos líquidos, especialmente durante la realización de actividades acuáticas, que suelen implicar la exposición de una mayor superficie cutánea al estímulo frío y durante un intervalo de tiempo más prolongado. Es por ello que algunos autores han recomendado a todos los pacientes con UF activa y grave disponer de un kit de medicación de emergencia que incluya antihistamínicos orales, corticoides orales e incluso un autoinyector de adrenalina, especialmente durante la realización de actividades de riesgo.<sup>28,34</sup>

El diagnóstico de la UF suele establecerse en base a la anamnesis y a las características clínicas del proceso. La confirmación diagnóstica en muchos casos se basa en la

---

reproducción de los síntomas y signos de la enfermedad tras una exposición controlada a un estímulo frío.<sup>8</sup> Clásicamente el método más aceptado y estandarizado consiste en la aplicación de un cubito de hielo que se coloca sobre la superficie cutánea durante un intervalo de tiempo variable de 5 a 10 minutos.<sup>8</sup> Sin embargo en los últimos años se han desarrollado métodos más sofisticados de provocación que no solo permiten la provocación de las lesiones, sino también determinar con una gran precisión y exactitud los umbrales de tiempo y de temperatura a los cuales el paciente desarrolla la sintomatología.<sup>42</sup> Estudios previos han demostrado que la determinación de estos umbrales puede ayudar a monitorizar la actividad y la respuesta terapéutica de los pacientes con UF. Mlynek y colaboradores observaron que una mayor actividad de la enfermedad, clasificada subjetivamente en base a la experiencia del propio paciente (teniendo en cuenta la frecuencia, duración y extensión de los síntomas y la necesidad de tratamiento para controlar la enfermedad), está reflejada en unos umbrales de temperatura más elevados.<sup>41</sup> Dos estudios independientes, por su parte, observaron también una reducción significativa de los umbrales de temperatura en aquellos individuos que respondían de forma satisfactoria al tratamiento con antihistamínicos orales.<sup>191,192</sup> En nuestro estudio pudimos corroborar la asociación entre la actividad de la enfermedad (clasificada en base a la extensión de la lesiones y la presencia de síntomas respiratorios y/o sugestivos de hipotensión) y los umbrales tanto de temperatura como de tiempo determinados en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Así mismo, pudimos demostrar una potencial asociación entre la historia natural de la enfermedad y el umbral de temperatura en nuestra cohorte de pacientes con UF: los pacientes que tuvieron una evolución más desfavorable (no mejoría clínica al final del período de seguimiento), en comparación con aquellos individuos que consiguieron una mejoría sustancial de la sintomatología o una resolución completa de la enfermedad, presentaron unos umbrales de temperatura significativamente más elevados en el momento del diagnóstico. Estos hallazgos, por tanto, resaltan la importancia de una correcta valoración y determinación de los umbrales en pacientes con UF, ya que aportarían una información muy valiosa y precisa relacionada con diferentes aspectos de la enfermedad.

El conocimiento que se tiene hasta la fecha en relación a la historia natural de la UF y las características de ciertos fenotipos clínicos de la enfermedad es muy escaso.<sup>27</sup> La identificación de fenotipos clínicos podría representar un parámetro muy útil en la práctica clínica diaria, ya que permitiría adecuar el manejo clínico así como establecer una planificación terapéutica personalizada para los diferentes pacientes con UF. En nuestro estudio pudimos identificar dos subgrupos particulares de pacientes con UF que podrían presentar un comportamiento especial en relación con la respuesta terapéutica, la evolución clínica y/o los resultados de las pruebas de provocación cutánea: uno de ellos constituido por los pacientes con UF de inicio precoz (< 18 años), y otro por los pacientes con UF atípica. Con respecto al primer grupo, dichos pacientes presentaron una mayor frecuencia de casos de UF atípica y una menor probabilidad de conseguir una resolución completa de los síntomas durante los primeros 5-10 años de enfermedad (en comparación con el subgrupo de pacientes con UF de inicio en la edad adulta). Estos hallazgos apoyan los resultados de estudios previos en población pediátrica con UF. Alangari y colaboradores observaron que el 41% de los pacientes pediátricos presentaba un resultado negativo en las pruebas de provocación cutánea y en solo 2 de los 30 niños (7.4%) estudiados se observó una resolución completa de los síntomas durante el período de seguimiento.<sup>31</sup> Del mismo modo, en el estudio realizado por Santaolalla Montoya y colaboradores, en solo 1 de los 12 pacientes pediátricos analizados se objetivó una evolución clínica favorable con resolución de la sintomatología.<sup>36</sup>

Por otra parte, el 28% de los pacientes con UF de nuestra serie presentó un resultado negativo de las pruebas de provocación y por tanto fueron diagnosticados de UF atípica. Este subgrupo de pacientes representa entre el 8% y el 49% del total de pacientes con UF.<sup>27,30,31,34</sup> Sin embargo, existe un limitado número de estudios sobre las características clínicas y la historia natural de la enfermedad de pacientes con UF atípica, sugiriendo que estos pacientes podrían presentar un menor riesgo de anafilaxia.<sup>32</sup> En nuestro estudio también pudimos detectar algunas diferencias en relación con la presentación clínica de la enfermedad: la duración de la UF y la dosis

---

de antihistamínicos orales necesaria para controlar satisfactoriamente la enfermedad fueron significativamente menores en pacientes con UF atípica, lo que parecería indicar una enfermedad más manejable y de mejor pronóstico.

En relación con la historia natural de la UF, en nuestro estudio se clasificó la evolución de la enfermedad en: i) mejoría clínica de los síntomas (aunque aún con necesidad de tratamiento médico), ii) no mejoría clínica y iii) resolución completa de los síntomas, es decir, ausencia de sintomatología sin precisar ningún tipo de medicación a pesar de la exposición natural a estímulos fríos. Siguiendo esta clasificación, se pudo comprobar que la UF es una enfermedad que, a pesar de limitar en gran medida la vida cotidiana, una vez diagnosticada y tratada de acuerdo a las directrices actuales tendría un buen pronóstico, con una evolución clínica favorable (mejoría clínica o resolución completa de los síntomas) objetivada en el 88% de los pacientes. La tasa de respuesta terapéutica observada a los tratamientos convencionales fue asimismo muy alta: un 85% de los pacientes tratados con antihistamínicos orales (dosis diaria de antihistamínicos variable entre 1 y 4 veces la dosis estándar) consiguió una mejoría clínica significativa. Este porcentaje de respuesta clínica es superior al descrito en series previas de pacientes con UF, con unas tasas de respuesta que oscilan entre un 60 y 70%.<sup>31,36,37</sup> Sin embargo, dichos estudios tendrían la limitación de no especificar la dosis diaria exacta de medicación prescrita a los pacientes.

Con respecto a la resolución clínica, en nuestra cohorte el porcentaje de resolución de la sintomatología durante el período de seguimiento fue de un 26% (duración media de la enfermedad hasta la resolución: 5.1 años; rango: 1-24 años). La tasa observada de resolución clínica en series previas varía según el período de seguimiento del estudio, oscilando entre un 18 y un 29% (duración de la enfermedad hasta la resolución: 1-6 años).<sup>10,27,34,37</sup> Así mismo, de acuerdo al análisis de Kaplan-Meier, el porcentaje estimado de pacientes que conseguirían la resolución completa de los síntomas a los 5 y 10 años desde el debut de la enfermedad sería de un 27% y un 45%, respectivamente. Estos resultados sitúan a la UF como uno de los subtipos de UC de mayor duración y

confirman observaciones previas que sitúan a la UF como el subtipo de UCInd con una menor tasa de resolución de los síntomas en los primeros años desde el inicio de la enfermedad.<sup>10</sup> Por todo ello, se podría afirmar que la UF constituye un subtipo de UC con una evolución clínica favorable y una buena respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales, pero con una evolución prolongada a lo largo del tiempo.

Una anamnesis correcta y detallada constituye una herramienta básica en el diagnóstico de la UF. Toda anamnesis debe incluir la presencia concomitante de síntomas sistémicos durante la fase aguda de la enfermedad así como de antecedentes familiares de erupciones urticariformes similares. La presencia de una UF de inicio en los primeros años de vida, síntomas sistémicos concomitantes o antecedentes familiares de UF, debería obligar a descartar el diagnóstico de una EAI monogénica subyacente.<sup>39,79,80</sup> Las EAIs pueden presentarse con un amplio espectro de manifestaciones cutáneas.<sup>81</sup> Las erupciones cutáneas urticariformes inducidas y/o exacerbadas por una exposición generalizada a estímulos fríos representan una de las manifestaciones más frecuentes en dicho grupo de entidades, siendo la manifestación cutánea predominante en pacientes con CAPS, FCAS2, inflamomopatías asociadas al gen *NLR4* y el síndrome de deficiencia de anticuerpos y disregulación inmune asociado al gen *PLCG2*.<sup>79,80,88,93</sup>

Desde el punto de vista clínico, la erupción urticariforme inducida por estímulos fríos en pacientes con EAIs puede ser indistinguible a la observada en pacientes con UF convencional.<sup>79,80</sup> Sin embargo, es importante resaltar que existen ciertos rasgos clínicos que podrían ayudar a distinguir ambos procesos.<sup>39,79,92,93,193</sup> Las erupciones urticariformes en pacientes con EAIs suelen iniciarse en la infancia y persistir a lo largo del tiempo,<sup>39,193</sup> los síntomas suelen desencadenarse tras exposiciones generalizadas a estímulos fríos (agua fría o aire frío),<sup>92,93</sup> y las lesiones no suelen aparecer de forma inmediata tras la exposición al estímulo desencadenante (>1-2 horas).<sup>39</sup> En estos casos se observa un resultado negativo de las pruebas de provocación convencionales, las lesiones suelen ser escasamente pruriginosas y se asocian en ocasiones a una sensación



---

de “ardor” o “quemazón”.<sup>39,79</sup> Junto a las lesiones urticariformes suelen observarse máculas, pápulas o placas eritematosas o edematosas, que en conjunto suelen adoptar una distribución simétrica en el tronco y/o en las extremidades, generalmente respetando la cara.<sup>39,79,80,92</sup> Por el contrario, las lesiones observadas en pacientes con UF presentan los habones típicos de la enfermedad, con una distribución asimétrica y asociadas en ocasiones a angioedema.<sup>8</sup> Finalmente, la respuesta clínica a los distintos tratamientos puede ser también de utilidad para distinguir una UF de las erupciones urticariformes asociadas a las EAI.<sup>79</sup>

Hasta la fecha no se han detectado factores genéticos de susceptibilidad implicados en el desarrollo de la UF.<sup>8,71</sup> Por su parte, el mosaicismo somático ha sido reconocido en los últimos años como un importante mecanismo causante de enfermedad en ciertas EAI, como es el caso de las criopirinopatías, el síndrome de Blau, el síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral y las inflamomasopías asociadas al gen *NLR4*, entre otras.<sup>194–198</sup> A diferencia de las variantes genéticas de la línea germinal, las variantes somáticas acontecen en fases más tardías del desarrollo embrionario o después del nacimiento.<sup>199</sup> Se considera que la distribución y la magnitud del mosaicismo somático suelen depender del momento exacto en el que ocurre el evento mutacional: si la mutación somática acontece durante la fase embrionaria, el mosaicismo probablemente afectará a los tejidos que derivan de las tres capas embrionarias, mientras que si se desarrolla en el período postnatal, el mosaicismo podría estar restringido a ciertos tejidos.<sup>199</sup> Algunos estudios recientes relacionan el mosaicismo somático con la aparición tardía de la sintomatología y/o la expresión limitada de las manifestaciones clínicas en algunas EAI.<sup>83,100</sup> Precisamente fue la descripción de variantes atípicas de este grupo de enfermedades que cursan con síntomas no convencionales, fenotipos clínicos larvados con manifestaciones cutáneas aisladas y/o inicio de la enfermedad en la edad adulta la que motivó el estudio de variantes en los genes que son responsables de las EAI que cursan con erupciones urticariformes inducidas por estímulos fríos (es decir, los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLR4* y *PLCG2*) en nuestros pacientes diagnosticados de UF.<sup>97–99</sup> De este modo, la

identificación de posibles factores genéticos de susceptibilidad podría contribuir a un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de las lesiones de UF y a la caracterización de fenotipos particulares de la enfermedad con potenciales implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Nuestro estudio representa probablemente el primer proyecto de investigación destinado a la búsqueda de variantes en genes previamente descritos como asociados con EAIs en una cohorte de pacientes con UF. El estudio genético mediante técnicas de secuenciación de nueva generación ha permitido detectar mutaciones somáticas en aproximadamente el 13% de los pacientes con síndrome de Muckle-Wells y el 35% de los casos de síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular en los que previamente no se habían detectado variantes del gen *NLRP3* mediante el uso de técnicas convencionales.<sup>195</sup> Utilizando esta técnica de secuenciación de nueva generación en los 4 genes candidatos de nuestro estudio no se identificó ninguna variante genética en línea somática relevante en nuestra cohorte de pacientes con UF.

Por el contrario, se detectaron variantes en línea germinal de los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* o *PLCG2* en 7 de los 50 pacientes incluidos en nuestro estudio con una frecuencia alélica de menos del 1% en las bases de datos poblacionales. No obstante, siguiendo las recomendaciones actuales,<sup>190</sup> ninguna de estas variantes detectadas fue clasificada como “patogénica” o “probablemente patogénica”, y fueron interpretadas como “probablemente benignas” en 4 pacientes y como VSI en los 3 restantes. Debido a que las VSI han sido detectadas tanto en sujetos sanos como en pacientes con brotes recurrentes de inflamación sistémica, desconocemos actualmente su relevancia funcional, pudiendo representar tanto mutaciones de baja penetrancia asociadas a la enfermedad como polimorfismos genéticos silentes.<sup>200–202</sup> Tras un análisis detallado de las posibles características diferenciales de nuestros pacientes con UF portadores de las variantes genéticas detectadas, no se evidenciaron diferencias clínicas relevantes. Las mismas variantes genéticas fueron también identificadas en familiares sanos de los pacientes. Por otro lado, en ninguno de estos pacientes se

---

detectaron parámetros clínicos que permitieran sospechar una EAI subyacente (antecedentes familiares, desarrollo tardío de los síntomas tras la exposición al estímulo frío, aumento de reactantes de fase aguda y/o falta de control de la enfermedad con los tratamientos convencionales de urticaria). En conclusión, en base a nuestros resultados, la UF adquirida no parece relacionarse con variantes patogénicas en línea germinal ni somática de los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* y *PLCG2*. Nuestro estudio ilustra asimismo la importancia de una interpretación precisa y cautelosa de los resultados de estudios genéticos complejos en pacientes sin evidencia clínica de una EAI, con el objetivo de evitar un sobrediagnóstico y la adopción de actitudes terapéuticas no adecuadas, dada la alta tasa de portadores sanos de estas variantes genéticas.

Los mecanismos fisiopatológicos intrínsecos implicados en el desarrollo de lesiones de UC (UCE y UCInd) no están completamente definidos en la actualidad.<sup>49,50,53,54</sup> En relación a la formación del habón, conocemos el papel fundamental del proceso de liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes. Sin embargo, dicha liberación vendría precedida por la interacción de diferentes factores etiológicos (aún no identificados) con los receptores localizados en la superficie de las células efectoras.<sup>5,49,53</sup> Se ha sugerido que diversos estímulos físicos y/o ambientales (tales como el frío, el calor, la presión, la vibración, etc.) podrían también inducir/estimular la expresión *de novo* de estos agentes etiológicos en pacientes con UCInd.<sup>71</sup> En este proceso de interacción que tiene lugar en la superficie celular de las células inflamatorias jugaría un papel importante el receptor FcεRI. La activación de este receptor parece ser un factor imprescindible para el desarrollo de las enfermedades alérgicas y las reacciones de hipersensibilidad inmediata.<sup>61,114-116</sup> Polimorfismos genéticos que afectan a las subunidades α y β de este receptor se han asociado con alteraciones en los niveles séricos de la IgE, con variaciones en la capacidad de liberación de histamina por parte de los basófilos e incluso con el desarrollo de enfermedades atópicas en un mismo individuo como asma, hiperreactividad bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica.<sup>203,204</sup> A pesar de la supuesta participación crucial del receptor FcεRI en el desarrollo de las respuestas de

hipersensibilidad y alergia, no existen estudios previos sobre su papel como potencial biomarcador en pacientes con UC.

Se ha demostrado que en pacientes con dermatitis atópica, asma y/o rinitis alérgica la expresión del receptor FcεRI en la superficie de mastocitos, basófilos y monocitos se encuentra significativamente aumentada en comparación con individuos sanos que no presentan rasgos personales ni familiares de atopia.<sup>57,58</sup> En nuestro estudio demostramos que la expresión de dicho receptor estaría también sustancialmente incrementada en pacientes con UC, tanto en UCE como UCInd. Un aumento en la expresión del receptor FcεRI podría explicar una mayor reactividad de las células inflamatorias de los pacientes con UC activa, ocasionando una mayor sensibilidad de las células efectoras a los diferentes estímulos desencadenantes.<sup>113</sup> Se ha especulado también que una expresión aumentada de este receptor podría alterar la funcionalidad de las células presentadoras de antígeno en el fenómeno de presentación de los alérgenos a los linfocitos T.<sup>58</sup> Estos hallazgos confirmarían la participación del receptor FcεRI en la respuesta inflamatoria compleja que tiene lugar en pacientes con UCE y UCInd, y apoyarían el papel de los basófilos como células efectoras en la UC.

En nuestro estudio hemos detectado algunas características clínicas en pacientes con UC que podrían influir significativamente sobre los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos. Aquellos pacientes que presentan rasgos atópicos concomitantes, resultados negativos del ASST/APST y/o niveles séricos no elevados de anticuerpos antitiroideos podrían presentar unos niveles de expresión aumentados del receptor FcεRI en basófilos. Como se ha comentado previamente, se estima que aproximadamente un 30-60% de los pacientes con UC tendrían una etiología autoinmune.<sup>5,64,66</sup> En estos pacientes, la detección de los autoanticuerpos circulantes potencialmente patogénicos dirigidos contra el receptor FcεRI o -en menor frecuencia- la propia IgE requiere de procedimientos de laboratorio metodológicamente complejos, con porcentajes muy variables de sensibilidad y especificidad, y que no están completamente implementados en la práctica clínica diaria.<sup>205-208</sup> Distintos estudios han

---

podido demostrar que estos autoanticuerpos patogénicos se identifican con mayor frecuencia en pacientes con UC que presentan un resultado positivo del ASST/APST y/o niveles elevados de anticuerpos antitiroideos, lo cual estaría en consonancia con nuestros hallazgos.<sup>208,209</sup> De este modo, se detectarían unos niveles de expresión del receptor FcεRI significativamente más bajos en pacientes con ASST/APST positivo o niveles elevados de anticuerpos antitiroideos debido a que estos autoanticuerpos dirigidos contra el receptor FcεRI (que supuestamente estarían presentes en estos subgrupos de pacientes) podrían interferir en la medición de la expresión del receptor FcεRI, reduciendo los niveles que se detectan mediante citometría de flujo. Por lo tanto, podría afirmarse que la determinación de la expresión basal del receptor FcεRI podría ser un parámetro de utilidad en la identificación de pacientes afectados de UC con base autoinmune, los cuales, como se ha comentado previamente, presentan rasgos clínicos y patrones de respuesta terapéutica diferenciales.<sup>75-77</sup>

Se ha especulado un potencial papel regulador por parte de la IgE sérica sobre los niveles de expresión de su receptor de alta afinidad en la superficie de las células efectoras.<sup>62,210</sup> Esto se debe a la intensa asociación observada (coeficiente de correlación cercano al 1) entre los niveles séricos de IgE y la expresión del receptor FcεRI en una gran variedad de enfermedades, algunas de ellas consideradas clásicamente alérgicas, como la dermatitis atópica y el asma alérgico, pero también en condiciones consideradas dependientes de la IgE, como es el caso del síndrome hiper-IgE o la infestación por helmintos.<sup>57,210</sup> Se ha sugerido que podrían existir unos mecanismos compartidos de regulación de la expresión de la IgE y del receptor FcεRI, o bien que la propia IgE sería la responsable de regular y estabilizar la expresión de su receptor de alta afinidad en la superficie celular.<sup>62</sup> Esta asociación potencial IgE - receptor FcεRI, sin embargo, no ha sido estudiada en pacientes con UC. En nuestro estudio demostramos esta relación en pacientes con UCE y UCInd, aunque dicha asociación sería mucho más débil (coeficiente de correlación  $R = 0.422$ ). Esto sugeriría la participación de mecanismos adicionales (además de la IgE sérica) en la regulación

de la expresión de los niveles del receptor FcεRI en las células efectoras de este grupo de pacientes.

Omalizumab representa el primer fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes con UCE que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos orales.<sup>117</sup> Este fármaco es un anticuerpo monoclonal selectivo contra la IgE, que bloquea la interacción entre la IgE y el receptor FcεRI en la superficie de las células efectoras.<sup>117,118,211</sup> En pacientes con enfermedades alérgicas (asma o rinitis alérgica), se ha relacionado la mejoría clínica observada durante el tratamiento con omalizumab con una reducción de los niveles séricos de la IgE libre y, en consecuencia, a una disminución en la expresión del receptor FcεRI, ya que el receptor FcεRI libre se convertiría en una estructura molecular inestable que es internalizada y degradada.<sup>61,212</sup> Durante el tratamiento con omalizumab, en estos pacientes se puede objetivar una reducción importante de la producción de citoquinas proinflamatorias dependientes de la vía del receptor FcεRI.<sup>111,114,115</sup> Este mecanismo farmacológico también explicaría la rapidez de acción del tratamiento con omalizumab. En pacientes con rinitis alérgica, por ejemplo, se ha podido demostrar que una respuesta clínicamente significativa estaría asociada a una rápida y drástica reducción de los niveles séricos de IgE libre (aproximadamente de un 96%) y de la expresión del receptor FcεRI en basófilos (del 70% aproximadamente) observada en los primeros 3 y 14 días de tratamiento, respectivamente.<sup>114</sup> Nuestro estudio ha podido demostrar que la mejoría clínica observada en pacientes con UCE y UCInd durante el tratamiento con omalizumab también se asocia a una reducción intensa de la expresión del receptor FcεRI en basófilos, que puede objetivarse a las 4 semanas del inicio del tratamiento, tras la primera dosis del fármaco. Estudios recientes centrados en el análisis de la cinética de reducción de la expresión del receptor FcεRI en las células dérmicas de pacientes con UCE durante el tratamiento con omalizumab han podido corroborar estos resultados.<sup>213</sup> Sin embargo, la reducción de la expresión de este receptor en las células dérmicas de estos pacientes precisarían un tiempo más prolongado de tratamiento (unas 12 semanas) para conseguir los niveles observados en sujetos sanos.<sup>213</sup>

---

Dado que la UC representa una enfermedad compleja y multifactorial, sería razonable pensar que un único mecanismo de acción no sería el responsable de la mejoría clínica observada durante el tratamiento con omalizumab en los pacientes con UCE y UCInd. Se han propuesto distintos mecanismos de acción adicionales, entre los que destacarían una reducción en la capacidad de degranulación de los mastocitos tisulares, una mejoría de la funcionalidad del receptor de IgE en la superficie de basófilos circulantes, una reducción de la actividad de los autoanticuerpos IgG dirigidos contra el receptor FcεRI y la propia IgE, una alteración de la expresión de los genes asociados con la infiltración leucocitaria, el estrés oxidativo, la vascularización y el daño tisular, entre otros.<sup>113,214</sup> De este modo, la combinación de más de uno de estos mecanismos explicaría el alivio global de los síntomas y signos de la enfermedad observado durante el tratamiento con omalizumab en pacientes con UC.

La eficacia y seguridad de omalizumab en el tratamiento de la UCE han sido extensamente evaluadas en diversos ensayos clínicos y reportadas en pacientes con UCInd en estudios pivotaes de casos clínicos.<sup>118-120,211</sup> Sin embargo, aproximadamente un 17-23% de los pacientes con UC de la práctica clínica diaria y un 41-48% de los pacientes de ensayos clínicos no consiguen el control de los síntomas bajo este tratamiento.<sup>118-120,123-125</sup> Por este motivo, existe un interés creciente por la investigación de posibles biomarcadores que permitan una predicción fiable y objetiva de la respuesta terapéutica no solo a omalizumab, sino también a los diferentes tratamientos de la UC.<sup>147,215</sup> En el caso de los antihistamínicos, por ejemplo, estudios recientes han podido demostrar que el d-dímero puede ser un parámetro de laboratorio útil como predictor de la respuesta terapéutica a este tratamiento en pacientes con UC.<sup>153,180</sup> Este parámetro, junto al test de liberación de histamina por los basófilos, también se ha asociado con la respuesta terapéutica a ciclosporina.<sup>131,181,182</sup> No obstante, actualmente carecemos de biomarcadores validados en pacientes con UC.<sup>215</sup> En nuestro estudio pudimos observar que el nivel basal de expresión del receptor FcεRI en basófilos circulantes podría ser considerado como un potencial predictor de la respuesta terapéutica a omalizumab tanto en pacientes con UCE como con UCInd. Los pacientes de nuestra cohorte que no

consiguieron respuesta clínica alguna con omalizumab presentaron unos niveles de expresión del receptor FcεRI prácticamente indetectables antes de iniciar el tratamiento. De este modo, se podría especular que unos niveles basales de expresión del receptor FcεRI tan reducidos podrían dar lugar a una regulación (descenso de la expresión) deficiente durante el tratamiento con omalizumab, explicando así la condición de “no respondedor”. Estos hallazgos han sido corroborados por un estudio reciente, donde también se demuestra que los niveles de expresión del receptor FcεRI en pacientes con UC están claramente disminuidos en aquellos que no consiguen una respuesta satisfactoria al tratamiento con omalizumab.<sup>216</sup> La causa de esta expresión casi indetectable no se conoce con exactitud. Una posible explicación sería la presencia de ciertas variantes o polimorfismos genéticos que influyan sobre la expresión de este receptor, ya que se ha demostrado que ciertas modificaciones moleculares experimentales en las subunidades del receptor FcεRI podrían alterar su expresión en la superficie de las células efectoras.<sup>217</sup> En conclusión, a pesar de que se requiere la realización de estudios multicéntricos adicionales para confirmar estos resultados, nuestros hallazgos pueden ser muy relevantes en la práctica clínica diaria ya que podrían permitir identificar precozmente subgrupos de pacientes con UC con una menor probabilidad de responder al tratamiento con omalizumab.

La información que se dispone en relación a los patrones de respuesta a omalizumab en pacientes con UC es actualmente muy escasa.<sup>218</sup> A partir de los datos obtenidos de los ensayos clínicos se ha propuesto, según el patrón de respuesta, la existencia de 2 subtipos de pacientes respondedores al tratamiento: aquellos que consiguen una mejoría clínica significativa tras la primera dosis del fármaco (“respondedores rápidos”) y aquellos que requieren 2 o más dosis del fármaco para lograr el control de la enfermedad (“respondedores lentos”).<sup>218</sup> Sin embargo, los mecanismos farmacológicos responsables de estos patrones de respuestas son desconocidos y tampoco se dispone de marcadores inmunológicos predictivos de estos subtipos de respuesta terapéutica. Algunos autores han sugerido que la autorreactividad sérica, demostrada mediante la prueba de liberación de histamina por parte de basófilos y el ASST, podría asociarse



---

con el tiempo requerido para conseguir el alivio sintomático con omalizumab (un resultado positivo del ASST se podría observar con mayor frecuencia en aquellos pacientes “respondedores lentos”).<sup>77,186</sup> En nuestro estudio (*anexo I*) pudimos también detectar una potencial asociación entre el nivel basal de expresión del receptor FcεRI en basófilos de pacientes con UCE y el tiempo necesario para conseguir una respuesta clínica satisfactoria al tratamiento con omalizumab: aquellos pacientes con unos niveles basales muy aumentados del receptor presentarían una mayor probabilidad de conseguir una mejoría sintomática precoz con el tratamiento específico anti-IgE.<sup>219</sup> Una posible explicación a este fenómeno podría ser que los autoanticuerpos dirigidos contra el receptor FcεRI que estarían presentes en aquellos pacientes catalogados como “respondedores lentos” podrían interferir en la medición de la expresión del propio receptor FcεRI mediante citometría de flujo, causando unos niveles más bajos que en aquellos pacientes “respondedores rápidos”.

En relación a los antihistamínicos orales, se ha sugerido asimismo la existencia de una posible asociación entre ciertos aspectos relacionados con el receptor FcεRI y la respuesta terapéutica en pacientes con UC. Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido que afectan al gen *FCERIA* (el cual codifica la cadena α del receptor FcεRI) que podrían estar asociados con la respuesta terapéutica a los antihistamínicos orales en pacientes con UC.<sup>220</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos demostrar una asociación entre los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos y la respuesta a este tratamiento en pacientes con UCE y UCInd, dado que la expresión del receptor FcεRI no se modificó significativamente durante el tratamiento y tampoco se observaron diferencias clínicamente relevantes entre pacientes respondedores y no respondedores.

El presente proyecto de investigación no se halla exento de ciertas limitaciones. El análisis de los distintos trabajos ha sido realizado a partir de observaciones de la práctica clínica real. Por lo tanto, algunos de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas, especialmente en estudios con una metodología observacional y retrospectiva,

pueden no estar correctamente registrados. Así mismo, algunas comparaciones realizadas entre subgrupos de pacientes pueden no haber alcanzado una significación estadística a consecuencia de un tamaño muestral relativamente pequeño. El número limitado de pacientes con UCInd tratados con omalizumab en nuestra cohorte dificulta también la obtención de conclusiones definitivas con respecto a la expresión del receptor FcεRI como potencial biomarcador de respuesta terapéutica en estos pacientes. Finalmente, una determinación de los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos expresado no solo en unidades de MFI, sino también en unidades de “densidad de receptor”, podría proporcionar unos resultados más extrapolables y no dependientes de las condiciones y de la calibración del propio instrumento de análisis (citómetro).



## CONCLUSIONES



Las **conclusiones** derivadas de las publicaciones que forman parte de la presente tesis doctoral son:

1. El estudio de una amplia cohorte de pacientes con UF adquirida ha permitido definir de forma más precisa las características clínicas y la historia natural de esta enfermedad: La UF representa un subtipo de UCInd que afecta predominantemente a mujeres de edad media, suele cursar con reacciones potencialmente graves en un porcentaje significativo de pacientes y suele presentar una evolución clínica prolongada y una baja tasa de resolución espontánea de los síntomas. Sin embargo, una respuesta clínica significativa a los tratamientos convencionales se puede objetivar en la mayoría de los pacientes.
2. En la práctica clínica diaria pueden identificarse diferentes fenotipos de pacientes con UF que presentan particularidades en relación a la presentación clínica, la respuesta terapéutica y/o la historia natural de la enfermedad. El conocimiento de dichos fenotipos podría contribuir a mejorar el manejo clínico de la UF.
3. La UF adquirida no está relacionada con la presencia de variantes patogénicas en línea germinal o somática de los genes *NLRP3*, *NLRP12*, *NLRC4* y *PLCG2*.
4. La determinación de los niveles de expresión del receptor FcεRI en basófilos contribuiría a la identificación de los pacientes con UC de tipo autoinmune.
5. La expresión del receptor FcεRI en basófilos podría considerarse como un potencial biomarcador de predicción de la respuesta terapéutica a omalizumab en pacientes con UCE y UCInd.



FUTURAS LÍNEAS DE  
INVESTIGACIÓN





El presente proyecto de investigación ha contribuido a ampliar el conocimiento en relación a las bases fisiopatogénicas y las características clínicas más relevantes de la UC en general y de la UF adquirida en particular. Sin embargo, aún quedarían incógnitas de la enfermedad por resolver. **Futuras líneas de investigación** podrían centrarse en:

- El estudio de la prevalencia, las características clínicas y demográficas, el impacto sobre la calidad de vida y la historia natural de la enfermedad en una cohorte amplia de pacientes con UF atípica, condición de la que se disponen muy pocos datos hasta la fecha. Así mismo, debería elucidarse si este subtipo de UF, incapaz de reproducir los síntomas de la enfermedad con los métodos de provocación convencionales, comparte las mismas bases fisiopatogénicas con los otros subtipos de UCInd.
- La identificación de potenciales factores genéticos de susceptibilidad en pacientes con UC. Esto podría contribuir a: i) aumentar nuestro conocimiento sobre las mecanismos patogénicos de la enfermedad, ii) la posible identificación de individuos con mayor riesgo a desarrollar UC, y iii) la identificación de potenciales dianas terapéuticas.
- La investigación de los mecanismos intrínsecos implicados en la expresión casi indetectable del receptor FcεRI identificada en las células efectoras de algunos pacientes con UC.
- La confirmación del papel del receptor FcεRI como un biomarcador de respuesta terapéutica a omalizumab en una cohorte amplia y multicéntrica de pacientes con UC.



## BIBLIOGRAFÍA



1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–87.
2. Deza G, Giménez-Arnau AM. Itch in Urticaria Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:77–85.
3. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(11):997–1007.
4. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9–21.
5. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil’s Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097–106.
6. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):1–5.
7. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1 Pt 2):146–54.
8. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802.
9. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):469–82.
10. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):110–3.
11. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869–73.
12. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol*. 1972;27(3):236–40.

- 
13. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294–301.
  14. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol.* 1998;138(4):635–8.
  15. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol.* 1991;30(6):381–6.
  16. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387–91.
  17. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):641–7.
  18. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317–30.
  19. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(3):220–6.
  20. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp MM, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):267–74.
  21. Jauregui I, Gimenez-Arnau A, Bartra J, Labrador-Horrillo M, de Frutos JO, Silvestre JF, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the once-daily Urticaria Activity Score (UAS) in patients with chronic spontaneous urticaria managed in clinical practice (the EVALUAS study). *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):23.

22. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185–92.
23. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365–72.
24. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073–8.
25. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203–9.
26. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289–98.
27. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):636–44.
28. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241–5.
29. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(6):965–81.
30. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:417–23.



- 
31. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004;113(4):e313-7.
  32. Yee CSK, El Khoury K, Albuhaireh S, Broyles A, Schneider L, Rachid R. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1024-31.e3
  33. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt*. 1996;47(7):510-4.
  34. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1405-11.
  35. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:85.
  36. Santaolalla Montoya M, Martínez Molero MI, Santaolalla San Juana F, Baeza ML, Alonso Lebrero E, Zapatero Remón L. Cold urticaria: review of 12 cases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(5):259-62.
  37. Buss YL, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome--an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):440-1.
  38. Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):106-7.
  39. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):259-86.
  40. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol*. 1976;67(3):327-32.

41. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):198–200.
42. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1224–5.
43. Martínez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):278–82.
44. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197–201.
45. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–16.
46. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):294–8.
47. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):289–95.
48. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169–80.
49. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):465–74.
50. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–87.
51. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(2):90–5.

- 
52. Gilfillan AM, Austin SJ, Metcalfe DD. Mast cell biology: introduction and overview. *Adv Exp Med Biol.* 2011;716:2–12.
  53. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):184–90.
  54. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):47–62.
  55. Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR, Greenspan AJ. Antihistamines and itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;226:257–90.
  56. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203–17.
  57. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(5):699–706.
  58. Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc epsilon RI) on monocytes of atopic individuals. *J Exp Med.* 1994;179(2):745–50.
  59. Kawakami T, Blank U. From IgE to Omalizumab. *J Immunol.* 2016;197(11):4187–92.
  60. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev.* 2015;268(1):222–35.
  61. Wright JD, Chu HM, Huang CH, Ma C, Chang TW, Lim C. Structural and Physical Basis for Anti-IgE Therapy. *Sci Rep.* 2015;5:11581.
  62. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:931–72.
  63. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):777–87.
  64. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do

- not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-81.e1.
65. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.
66. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):1056-62.
67. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.
68. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest*. 1995;96(6):2606-12.
69. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(6):695-704.
70. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1599-607.
71. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-30.
72. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
73. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-68.
74. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus

- 
- plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):705–6.
75. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffaripasand F, Ehsaei MJ. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J.* 2011;104(2):111–5.
76. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology.* 2006;212(2):150–9.
77. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):1059-61.e1.
78. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):811–29.
79. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012;67(12):1465–74.
80. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162–70.
81. Bölükbasi B, Krause K. Cutaneous manifestations of systemic autoinflammatory disorders. *Clin Dermatol.* 2015;33(5):520–6.
82. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2043–9.
83. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, et al. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):3035–41.

84. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, Caroli F, Carta S, Caorsi R, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):830–9.
85. Jéru I, Le Borgne G, Cochet E, Hayrapetyan H, Duquesnoy P, Grateau G, et al. Identification and functional consequences of a recurrent NLRP12 missense mutation in periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1459–64.
86. Vitale A, Rigante D, Maggio MC, Emmi G, Romano M, Silvestri E, et al. Rare NLRP12 variants associated with the NLRP12-autoinflammatory disorder phenotype: an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):155–6.
87. Jéru I, Hentgen V, Normand S, Duquesnoy P, Cochet E, Delwail A, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in NLRP12-associated autoinflammatory disorders and resistance to anti-interleukin-1 therapy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2142–8.
88. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRC4 inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(6):398–404.
89. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet.* 2014;46(10):1135–9.
90. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet.* 2014;46(10):1140–6.
91. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med.* 2014;211(12):2385–96.
92. Aderibigbe OM, Priel DL, Lee CC, Ombrello MJ, Prajapati VH, Liang MG, et al. Distinct Cutaneous Manifestations and Cold-Induced Leukocyte Activation Associated With PLCG2 Mutations. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):627–34.
93. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med.* 2012;366(4):330–8.

- 
94. Zhou Q, Lee GS, Brady J, Datta S, Katan M, Sheikh A, et al. A hypermorphic missense mutation in *PLCG2*, encoding phospholipase  $\text{C}\gamma 2$ , causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2012;91(4):713–20.
  95. Lane T, Lachmann HJ. The emerging role of interleukin- $1\beta$  in autoinflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):361–8.
  96. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2095–102.
  97. Cantarini L, Lucherini OM, Rigante D. Caution Should be Used in the Recognition of Adult-Onset Autoinflammatory Disorders: Facts or Fiction? *Front Immunol.* 2013;4:96.
  98. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, Muscari I, Magnotti F, Brizi G, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Reumatismo.* 2013;65(2):55–62.
  99. Bujan-Rivas S, Basagaña M, Sena F, Méndez M, Dordal MT, Gonzalez-Roca E, et al. Novel evidences of atypical manifestations in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(6):27–31.
  100. Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, Espinosa G, González-Roca E, Mensa-Vilaró A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):9–15.
  101. Khalaf AT, Li W, Jinqun T. Current advances in the management of urticaria. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2008;56(2):103–14.
  102. Phanuphak P, Schocket AL, Arroyave CM, Kohler PF. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65(5):371–5.
  103. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H<sub>1</sub>-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.*

- 2002;32(4):489–98.
104. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321–31.
105. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:41–52.
106. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):27–32.
107. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):676–82.
108. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol*. 2007;17(3):223–8.
109. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):672–9.
110. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):803–4.
111. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;158(3):1438–45.
112. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin*



- 
- Immunol. 2004;114(3):527–30.
113. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):337–42.
  114. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):297–302.
  115. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(4):275–84.
  116. Serrano-Candelas E, Martinez-Aranguren R, Valero A, Bartra J, Gastaminza G, Goikoetxea MJ, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):92–102.
  117. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:25–32.
  118. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35.
  119. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(3):925.
  120. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–9.

121. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-50.e4.
122. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):404–15.
123. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(9):1225–8.
124. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62.
125. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(8):487–90.
126. McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs.* 2014;74(14):1693–9.
127. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, Kaplan AP. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(5):554–9.
128. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800–4.
129. Casolaro V, Spadaro G, Patella V, Marone G. In vivo characterization of the anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human basophils. *J Immunol.* 1993;151(10):5563–73.
130. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(4):664–72.
131. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic “idiopathic”

- 
- urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):365–72.
132. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705–9.
133. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–36.
134. Shi Y, Zhou S, Zheng Q, Huang Y, Hao P, Xu M, et al. Systematic reviews of pharmacological and nonpharmacological treatments for patients with chronic urticaria: An umbrella systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15711.
135. Sanada S, Tanaka T, Kameyoshi Y, Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2005;297(3):134–8.
136. Stanaland BE. Treatment of patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):233–41.
137. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006;45(10):1224–7.
138. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):191–4.
139. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(2):212–4.
140. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237-42.
141. Bishnoi A, Parsad D, Vinay K, Kumaran MS. Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-

- blinded comparative study. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):62–70.
142. Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):993–9.
143. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapson. *Allergy*. 1999;54(7):765–6.
144. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(1):71.
145. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:1.
146. Maurer M, Vena GA, Cassano N, Zuberbier T. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(8):1131–9.
147. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19–36.
148. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964–71.
149. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–73.
150. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):197–204.
151. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
152. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al.

- 
- Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010;65(5):649–56.
153. Kolkhir P, Pogorelov D, Olishova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(4):189–92.
154. Cugno M, Tedeschi A, Borghi A, Bucciarelli P, Asero R, Venegoni L, et al. Activation of Blood Coagulation in Two Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129456.
155. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(7):795–800.
156. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(2):201–5.
157. Wang D, Tang H, Shen Y, Wang F, Lin J, Xu J. Activation of the Blood Coagulation System in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin Lab*. 2015;61(9):1283–8.
158. Lu T, Jiao X, Si M, He P, Zou J, Zhang S, et al. The Correlation of Serums CCL11, CCL17, CCL26, and CCL27 and Disease Severity in Patients with Urticaria. *Dis Markers*. 2016;2016:1381760.
159. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):162–7.
160. Triwongwanat D, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pinkaew S. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(2):100–5.
161. Criado PR, Antinori LCL, Maruta CW, Reis VMS dos. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial

- vasculitis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):355–60.
162. Zhu H, Liang B, Li R, Li J, Lin L, Ma S, et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):43–50.
163. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J, Yoshida K, Yoshioka A, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66(3):428–33.
164. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*. 2008;63(2):176–80.
165. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Misiolek M, Mazur B, Machura E. Pentraxin-3 as a local inflammatory marker in chronic spontaneous urticaria. *Cytokine*. 2015;76(2):566–8.
166. Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Jochem J, Kasperski J, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm Lond*. 2014;11(1):2.
167. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-reactive protein levels with severity of chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2014;59(6):636.
168. Rajappa M, Chandrashekar L, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet oxidative stress and systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1789–94.
169. Ucmak D, Akkurt M, Toprak G, Yesilova Y, Turan E, Yıldız I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):146–51.
170. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10(1):22.
171. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Serum eotaxin levels

- 
- in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(5):188–92.
172. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(6):875–81.
173. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(10):1386–91.
174. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):705–10.
175. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1113–7.
176. Rasool R, Ashiq I, Shera IA, Yousuf Q, Shah ZA. Study of serum interleukin (IL) 18 and IL-6 levels in relation with the clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir (North India). *Asia Pac Allergy.* 2014;4(4):206–11.
177. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):504–8.
178. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of mean platelet volume levels with severity of chronic urticaria. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2015;19(1):9–14.
179. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets.* 2014;25(3):162–5.

180. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):983–6.
181. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):19.
182. Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to ciclosporin in severe chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1401–3.
183. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in CSU patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705–12.
184. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*. 2018;73(12):2406–8.
185. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano AV. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):776–7.
186. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):918–24.
187. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):454–5.
188. Gangemi S, Saitta S, Lombardo G, Patafi M, Benvenga S. Serum thyroid autoantibodies in patients with idiopathic either acute or chronic urticaria. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(2):107–10.
189. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution



- 
- in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1236–42.
190. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.
191. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):56–9.
192. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095–9.
193. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1245–50.
194. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3625–32.
195. Lasigliè D, Mensa-Vilaro A, Ferrera D, Caorsi R, Penco F, Santamaria G, et al. Cryopyrin-associated Periodic Syndromes in Italian Patients: Evaluation of the Rate of Somatic NLRP3 Mosaicism and Phenotypic Characterization. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1667–73.
196. de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, Enriquez-Merayo E, González-Roca E, Magri G, et al. Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):484-7.e2.
197. Rowczenio DM, Trojer H, Omoyinmi E, Aróstegui JI, Arakelov G, Mensa-Vilaro A, et al. Brief Report: Association of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome With Gonosomal Mosaicism of a Novel 24-

- Nucleotide TNFRSF1A Deletion. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):2044–9.
198. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, et al. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):447–59.
199. Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14(5):307–20.
200. Aróstegui JI, Aldea A, Modesto C, Rua MJ, Argüelles F, González-Enseñat MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4045–50.
201. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):301–14.
202. Verma D, Lerm M, Blomgran Julinder R, Eriksson P, Söderkvist P, Särndahl E. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: relation to common inflammatory diseases? *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):888–94.
203. Kraft S, Rana S, Jouvin MH, Kinet JP. The role of the FcεpsilonRI beta-chain in allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(1):62–72.
204. Potaczek DP, Sanak M, Mastalerz L, Setkiewicz M, Kaczor M, Nizankowska E, et al. The α-chain of high-affinity receptor for IgE (FcεRIα) gene polymorphisms and serum IgE levels. *Allergy.* 2006;61(10):1230–3.
205. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE h, et al. Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):492–9.
206. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonRIα

- 
- autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest*. 1998;101(1):243–51.
207. Lee MF, Lin TM, Liu SW, Chen YH. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria. *PLoS One*. 2014;9(10):e109565.
208. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients [published online ahead of print November 14, 2017]. *J Microbiol Immunol Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.10.003>.
209. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA. Assessment of circulating FcεRIα in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. *Immunobiology*. 2018;223(12):807–11.
210. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW. The relationship between serum IgE and surface levels of FcεR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcεRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):514–20.
211. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638–49.
212. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1147–54.
213. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics*. 2017;7(5):1266–76.
214. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72(4):519–33.
215. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers

- and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1108–17.
216. Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W, et al. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(2):196–204.
217. Cruse G, Yin Y, Fukuyama T, Desai A, Arthur GK, Bäumer W, et al. Exon skipping of FcεRIβ eliminates expression of the high-affinity IgE receptor in mast cells with therapeutic potential for allergy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(49):14115–20.
218. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):474–81.
219. Deza G, Bertolín-Colilla M, Sánchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R, et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2313-6.e1.
220. Guo A, Zhu W, Zhang C, Wen S, Chen X, Chen M, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of non-sedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(2):183–90.



ANEXOS



## ANEXO 1

### **Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria**

---

**Gustavo Deza;** Marta Bertolín Colilla; Silvia Sánchez; Dulce Soto; Ramon María Pujol; Ramón Gimeno; Ana María Giménez Arnau.

The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018; 141(6):2313-16.e1

DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.021

Factor de Impacto 2018 (*Journal Citation Reports*): 14.110

1<sup>er</sup> decil de la categoría *Allergy*





## ANEXO 2

### **Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines in Chronic Spontaneous Urticaria**

---

**Gustavo Deza; Peter A. Ricketti; Ana M. Giménez Arnau; Thomas B. Casale.**

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018; 6(4):1108-17

DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.024

Factor de Impacto 2018 (*Journal Citation Reports*): 7.550

1<sup>er</sup> decil de la categoría *Allergy*



*La realización del presente proyecto de investigación ha sido posible gracias al apoyo financiero de las siguientes fuentes:*

- *Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España (referencia P117/00198).*
- *Sección Catalana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) y Societat Catalana de Dermatologia de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya, Barcelona, España (Beca 2017 al mejor proyecto de investigación para dermatólogos jóvenes).*

