

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

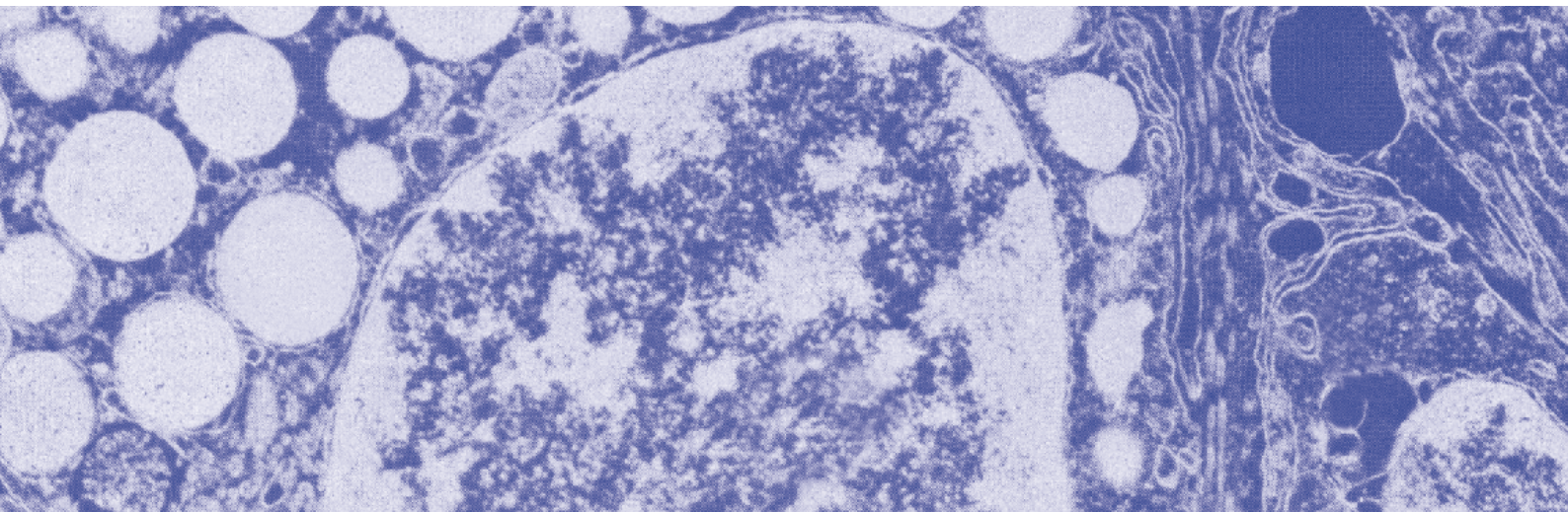
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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>

Universitat Autònoma de Barcelona
Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina

Tesi doctoral

Urticària crònica espontània. Caracterització fenotípica i genètica



Autora
Laia Curto Barredo

Tutor de la tesi
Ramon M. Pujol Vallverdú

Directors de la tesi
Ana M. Giménez Arnau
Ramon M. Pujol Vallverdú

Barcelona, 2020

La Dra. Ana M. Giménez Arnau, Professora Associada de Medicina i el Dr. Ramon M. Pujol, Professor Titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei de Dermatologia de l'Hospital del Mar de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi Doctoral titulada “Urticària crònica espontània. Caracterització fenotípica i genètica”, presentada per Laia Curto Barredo, per accedir al títol de Doctora en Medicina, s’ha realitzat sota la seva direcció, considerant que reuneix els requisits formals i científics adequats per a la seva preceptiva lectura i defensa públiques.

Ramon M. Pujol
Director i tutor de la tesi

Ana M. Giménez Arnau
Directora de la tesi

Laia Curto Barredo
Doctoranda

A mons pares,
a Jordi i al Biel

Agraïments

*Si vols arribar ràpid, camina sol;
si vols arribar lluny, fes-ho en grup.*

Proverbi Africà

Vull agrair especialment a la Dra. Ana M. Giménez Arnau i al Dr. Ramon M. Pujol, els meus directors de tesi i mentors, per l'acompanyament durant aquest procés. A l'Ana, per la seva generositat a l'hora de confiar-me la revisió i recollida de dades dels seus malalts amb urticària crònica, classificats amb cura durant anys. La seva passió per la urticària i la seva enorme capacitat de treball han estat una font d'inspiració. Gràcies també per encoratjar-me en els moments difícils de dubte i desànim, i per totes les oportunitats professionals que m'has brindat des del principi de la meva residència. Al Ramon, pel seu entusiasme per la dermatologia i per ensenyar-me tant. Gràcies per la teva supervisió constant, el teu enorme rigor científic i per totes les hores que ens dediques als que treballem al teu costat.

Als meus companys de residència amb qui he compartit llargues tardes de feina al servei i llargues nits de festa. Al Dani, el meu R gran, el meu referent. Gràcies

per tot el que m'has ensenyat i sobretot gràcies per fer-me costat en moments difícils de la meua vida com aquell viatge a Tortosa d'urgència que mai oblidaré. Al Nacho, amic i company de viatge, perquè fer aquest camí junts l'ha fet molt més planer. Per moltes Grècies i sirtakis més que puguem compartir. A la Irene, confident i amiga, per totes les experiències viscudes i per les que vindran. Al Roger, per ser tan genuí i honest. Al Pablo, per fer-nos riure sempre. A la Lúdia, que és tot cor. Corregeixo, als meus amics de residència.

També vull agrair a la resta d'adjuntes i adjunts del servei per compartir amb mi els seus coneixements i ajudar-me a ser millor dermatòloga. Al personal administratiu i d'infermeria perquè treballar amb un equip de gent tan professional i ben avinguda fa que tot sigui molt més fàcil. Especialment a la Lluïsa i a la Sílvia, per ensenyar-m'ho tot sobre els assajos clínics, alleujar el pes de la feina i estar sempre allà per ajudar-me tant en el camp professional com en el personal. Als pacients, sense la generositat i altruisme dels quals seria molt difícil la realització d'aquests treballs.

A Cinta, més que amiga, família. Poques persones saben escoltar com tu. Tot i ser de mons completament diferents, sempre intentes entendre les meves preocupacions i ajudar-me a resoldre-les des del teu punt de vista fresc i creatiu.

A les meves amigues perennes de la universitat. A l'Àfrica, pel teu sentit de l'humor àcid i incompa-

rable i per compartir amb mi universos infinits. A la Irene, per la teua autenticitat i per tots els exàmens compartits. A l'Aina, per estar sempre allà i per aquest punt salat que ens aportes. A la Paula, per ser tan independent i tan imprescindible; i per haver-me ajudat a fer realitat el projecte més important de la meua vida, el Biel.

A les meves "muvis" estimades, Joana i Marta, perquè des del principi heu estat el meu oasi de pau dintre i fora de l'hospital. Gràcies per estar sempre presents i disponibles, malgrat la distància.

A la Mañé, pels karaokes i els anti-karaokes, per les caminades terapèutiques per Montjuïc i per fer extraordinàries les coses ordinàries.

Als meus pares i a la meua germana, per ser-hi, motivar-me, recolzar-me i estimar-me sempre. M'ho heu donat tot i ho heu seguit fent cada dia. Sou el meu far i el meu refugi.

Als meus iaïos, sempre presents.

Al Jordi, perquè em complementes i em millores. Pel teu amor i suport incondicional, per aguantar els meus dies baixos i compartir les meves alegries com si fossin teves, perquè en realitat ho són.

Al Biel, el meu fill, per capgirar-ho tot. Gràcies per ensenyar-me que existeix una forma brutal d'estimar i per donar-li un nou sentit a la meua vida.

Abreviatures

aAS	Àcid acetilsalicílic
AAS	<i>Angioedema Activity Score</i>
AEH	Angioedema hereditari
AE-QoL	<i>Angioedema QoL Questionnaire</i>
AH	Antihistamínics
AINEs	Antiinflamatoris no esteroïdals
APST	<i>Autologous plasma skin test</i> o prova del plasma autòleg
ASST	<i>Autologous serum skin test</i> o prova del sèrum autòleg
BAT	<i>Basophil activation test</i> o prova d'activació del basòfil
BHRA	<i>Basophil histamine release assay</i> o prova d'alliberació d'histamina pel basòfil
cis-UCA	Àcid cis-urocanic
CsA	Ciclosporina A
CU-Q2oL	<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
DD	Dímer D
DHEA-S	Sulfat de dehidroepiandrosterona
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
FcεRI	Receptor d'alta afinitat de la Immunoglobulina E
FLG	Filagrina
FvW	Factor von Willebrand
HLA	Antigen leucocitari humà
HR	<i>Histamine Receptor</i>

IECA	Inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IL	Interleucina
Ig	Immunoglobulina
MYC	<i>v-myc myelocytomatosis viral</i> <i>oncogene homolog (avian)</i>
PAF	Factor activador de plaquetes
PCA	<i>Pyrrolidone-5-carboxylic acid</i>
PCR	Proteïna C reactiva
qPCR	<i>Quantitative real-time polymerase</i> <i>chain reaction</i>
TEWL	<i>Transepidermal Water Loss</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TNF	Factor de necrosi tumoral
trans-UCA	<i>Trans rocanic acid</i>
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
UAS	<i>Urticaria Activity Score</i>
UAS7	<i>Urticaria Activity Score</i> setmanal
UAS3w	<i>Urticaria Activity Score</i> de les 3 setmanes prèvies
UCA	Urticària crònica autoimmune
UCE	Urticària crònica espontània
UCInd	Urticària crònica induïble
USS	<i>Urticaria Severity Score</i>
UCT	<i>Urticaria Control Test</i>
VEGF	Factor de creixement de l'endoteli vascular
VPM	Volum plaquetari mig

1	Resum	12
2	Introducció	16
2.1.	Classificació de la urticària	17
2.2.	Epidemiologia	19
2.3.	Fisiopatogènia	20
2.3.1.	Teoria de l'autoimmunitat	23
2.3.2.	Teoria de la disfunció de mastòcits i basòfils	25
2.3.3.	Teoria de les alteracions en la coagulació	26
2.3.4.	Bases genètiques i moleculars	26
2.4.	Diagnòstic	27
2.5.	Diagnòstic diferencial	29
2.6.	Avaluació de la urticària crònica	30
2.7.	Impacte psicosocial i econòmic	31
2.8.	Factors pronòstics de gravetat i duració	32
2.9.	Tractament	32
2.9.1.	Antihistamínics	32
2.9.2.	Omalizumab	33
2.9.3.	Ciclosporina A	34
3	Hipòtesi	36
4	Objectius	38

5	Publicacions	40
5.1.	Article 1: “Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement.”	41
5.2.	Article 2: “Chronic Spontaneous Urticaria: Clinical features potentially useful to define disease prognosis and standardized treatment refractoriness.”	56
5.3.	Article 3: “Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response.”	64
6	Resum global dels resultats	74
7	Discussió	80
8	Conclusions	94
9	Perspectives de futur	96
10	Bibliografia	98
11	Annex 1 Altres publicacions relacionades	114
12	Annex 2 Finançament	130

.01

Resum

*Quan parles, només repeteixes el que ja saps;
però si escoltes pot ser que aprenguis alguna cosa nova.*

Dalai Lama

La urticària crònica espontània (UCE) és una malaltia inflamatòria cutània que es caracteritza per l'aparició de faves pruriginoses i/o angioedema sense causa aparent durant 6 setmanes o més. El picor pot arribar a ser intens, interferir en les activitats diàries i donar lloc a un impacte significatiu en la qualitat de vida dels pacients que la pateixen. L'angioedema, per la seva banda, pot arribar a canviar la fisonomia del malalt quan afecta, per exemple, als llavis o a les parpelles. A més a més, el patró d'aparició espontània i el fet que el pacient no pugui detectar una causa o motiu pel qual està patint aquests signes i símptomes produeix incertesa i angixa.

La UCE és una malaltia heterogènia amb diferents graus d'intensitat clínica, duració i resposta al tractament. Els pacients poden presentar tant brots recurrents de lesions al llarg de tota la vida, com un únic episodi d'UCE amb un número de lesions i una simptomatologia pruriginosa molt variables. Així mateix, alguns pacients responen de forma ràpida i completa a dosis estàndard d'antihistamítics i el procés sol resoldre's en pocs mesos, mentre que altres presenten una malaltia refractària a múltiples tractaments i que pot persistir durant molts anys.

Malgrat aquesta gran variabilitat observada a la pràctica clínica diària, no s'han definit de forma precisa els diferents perfils fenotípics de la urticària crònica i existeix un important desconeixement dels mecanismes patogènics i moleculars implicats en aquesta

gran variabilitat clínica, evolutiva i de resposta terapèutica. L'objectiu d'aquest treball de tesi és caracteritzar la urticària crònica des del punt de vista fenotípic i de genotipat.

En el primer article hem estudiat la signatura genètica dels pacients amb urticària crònica espontània greu refractaris al tractament amb antihistamítics. Hem pogut observar com la pell de pacients amb UCE sense lesions urticariformes clínicament visibles expressa gens relacionats amb l'homeòstasi epidèrmica i la reparació dèrmica. En el mateix sentit, la pell lesional mostra una sobreexpressió molt important de múltiples gens relacionats amb diverses funcions biològiques com la diferenciació epidèrmica, la inflamació, la senyalització intracel·lular i la coagulació. Observem un gradient uniforme quant a la sobreexpressió o expressió disminuïda de gens des de la pell de controls sans fins a la fava, passant per la pell no lesional dels pacients amb urticària crònica.

L'objectiu de la segona part d'aquest treball de tesi ha estat identificar factors pronòstics, pel que fa al curs de la malaltia i resposta a tractaments, en pacients amb urticària crònica espontània. Hem observat que els factors de mal pronòstic, quant a duració o activitat de la malaltia són: (1) la presència de múltiples episodis d'urticària crònica, (2) el debut tardà, (3) la presència d'una urticària crònica induïble (UCInd) associada i (4) la presència d'autoreactivitat sèrica. D'altra banda, els pacients amb una UCInd associada, necessiten tractament antihistamínic durant més temps i a dosis més altes que aquells que presenten una urticària crònica espontània pura.

En relació amb la resposta al tractament, l'únic factor capaç de predir la refractarietat a antihistamítics és el valor de l'escala d'activitat *Urticaria Activity Score* dels 7 dies previs (UAS7) realitzada al moment del diagnòstic de la malaltia.

Arrel d'aquestes observacions inicials hem pogut definir 5 fenotips diferents: (1) urticària crònica espontània pura, (2) urticària crònica espontània amb urticària crònica induïble associada, (3) urticària crònica espontània recurrent, (4) urticària crònica espontània de debut tardà i (5) urticària crònica espontània amb presència d'autoreactivitat sèrica.

Summary

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is an inflammatory skin condition characterized by the appearance of itchy wheals and/or angioedema for longer than six weeks. CSU may cause a significant impact in the quality of life of the patients. Itching can become intense and interfere with daily activities, causing sleep disturbances and leading to irritability, anxiety and depression. Angioedema can change the physical appearance of the patients when it affects the lips or the eyelids. On the other hand, the non-predictable behaviour and evolution of the disease produces uncertainty and distress.

CSU is a heterogeneous disease with variable clinical intensity, duration and response to treatment. Patients may have recurrent episodes of CSU along their lifetime or just a single episode with varying number of lesions. Some patients show a fast response to licensed doses of H1-antihistamines, with a resolution of the disease in a few months, whereas others may present a refractory disease resistant to multiple treatments that may persist for many years.

Despite this variability, the different clinical phenotypic profiles of chronic urticaria have not been precisely defined. Additionally, there is a significant lack of understanding of the pathogenic and molecular mechanisms involved in this variable clinical evolution and therapeutic response. The objective of the present research project is to identify the different possible clinical phenotypes of the disease and to elucidate the genetic expression profiles present in patients with chronic urticaria.

The first study focuses on the analysis of the genetic signature of patients with severe CSU refractory to antihistamine treatment. Lesional skin exhibited a significant overexpression of multiple genes related to different biological functions, such as epidermal differentiation, inflammation, intracellular signal function, transcriptional factors cell cycle differentiation or coagulation. Overexpression of multiple genes related to epidermal homeostasis and dermal repair was also detected in clinically not involved skin. A differential genetic expression throughout the process of wheal development was detected.

The second study attempts to identify prognostic factors in patients with CSU that can predict the evolution of the disease and response to standard treatments. Factors associated with a worse prognosis of CSU included: (1) multiple episodes of CSU, (2) late-onset CSU, (3) CSU with a concomitant chronic inducible urticaria (CIndU) and (4) functional serum autoreactivity. After 5 years of evolution, patients with CSU+CIndU required more frequently therapy and higher doses of 2nd generation H1-antihistamines. Baseline CSU activity (UAS7) was the only factor found to be predictive for refractoriness to H1-antihistamines treatment.

We have been able to identify 5 different chronic urticaria phenotypes including: (1) isolated CSU, (2) CSU with concomitant CIndU, (3) recurrent CSU, (4) late-onset CSU and (5) CSU with presence of serum autoreactivity.

.02

Introducció

Amb les pedres que em tiren construeixo casa meva.

Aforisme Tibetà

La urticària és una malaltia cutània que es caracteritza per l'aparició de faves i/o angioedema. Les faves són pàpules o plaques eritematoses i edematoses, intensament pruriginoses i de naturalesa evanescent (de menys de 24 hores de durada). Presenten una distribució, número i mida variables; mostren una pal·lidesa central secundària a l'edema dèrmic superficial i es resolen completament sense deixar lesions residuals (púrpura).

L'angioedema es caracteritza per un edema més profund, afectant a la dermis profunda i/o al teixit cel·lular subcutani, que pot aparèixer a múltiples localitzacions però predomina en zones on la pell és més laxa com els llavis o les parpelles. A diferència de les faves, l'angioedema acostuma a ser més dolorós que pruriginós i la seva durada pot ser més llarga (fins a 72 hores). (1,2)

Figura 1. A) Imatge clínica de faves típiques, eritematoses i amb centre blanquinós degut a l'edema dèrmic. B) Angioedema del llavi superior, causat per edema a la dermis profunda.



2.1. Classificació de la urticària

La urticària es pot classificar en funció de la duració dels símptomes en aguda o crònica (depenent de si les faves i/o l'angioedema duren més o menys de 6 setmanes); i en funció del factor desencadenant en espontània o induïble.

Urticària aguda

La urticària aguda és aquella que persisteix un màxim de 6 setmanes i és el subtipus més freqüent. Es calcula que entre un 15 i un 25% de la població general patirà algun episodi d'urticària aguda durant la seva vida. (3) Aquesta pot desenvolupar-se com a conseqüència de reaccions al·lèrgiques a

fàrmacs o aliments, infeccions víriques o parasitàries, picades d'insecte o estrès, entre altres. (2,4,5)

Alguns fàrmacs freqüentment associats a l'aparició d'urticària aguda són els antibiòtics (sobretot els betalactàmics i les sulfonamides), els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), l'àcid acetilsalicílic (aAS) i els opiacis. És freqüent l'associació amb angioedema i, ocasionalment, pot arribar a acompanyar-se de dificultat respiratòria. En aquests pacients, és molt important realitzar una bona anamnesi per detectar el factor desencadenant i eliminar-lo sempre que es pugui identificar. Hi ha pacients que poden tenir episodis recurrents d'urticària aguda, el que s'ha anomenat clàssicament urticària aguda intermitent. Aproximadament un terç dels pacients amb urticària aguda de causa no identificada, pot progressar a una UCE. (4)

Urticària crònica espontània

La urticària crònica espontània (UCE), tradicionalment anomenada urticària crònica idiopàtica, és una malaltia inflamatòria cutània caracteritzada per l'aparició espontània, diària o quasi diària, de faves, angioedema o la combinació d'ambdós, durant un període perllongat de temps (≥ 6 setmanes). Les lesions apareixen sense un estímul desencadenant aparent. L'etiologia de la urticària crònica espontània no és ben coneguda. En alguns pacients pot establir-se un origen autoimmune com a causa de l'aparició dels símptomes. Altres hipòtesis alternatives inclouen les alteracions en el comportament, número i funció dels basòfils i mastòcits o una activació aberrant de la cascada extrínseca de la coagulació. (6)

Tot i que, clàssicament, l'angioedema es descrivia només ocasionalment en els pacients amb urticària crònica, estudis recents han mostrat que aproximadament la meitat dels pacients amb UCE pateixen episodis d'angioedema. (7) L'angioedema de la UCE es pot manifestar associat a les faves o de forma aïllada. En aquest últim supòsit, el diagnòstic d'urticària no sempre és fàcil i acostuma a ser d'exclusió.

Urticària crònica induïble

Les urticàries cròniques induïbles (UCInd) són un grup de processos en els que les faves i/o l'angioedema són recurrents, duren 6 setmanes o més i són induïdes per desencadenants ben definits. Aquests desencadenants poden ser estímuls físics (p. ex. fricció, pressió, vibració, etc.) o no físics (p. ex. augment de la temperatura corporal, contacte o exercici). Les faves i l'angioedema en les UCInd apareixen només en resposta a l'estímul específic per a cada condició (p. ex. fricció en la urticària dermatogràfica o fred en la urticària per fred) i romanen limitades a les zones de pell exposades al desencadenant. No obstant, ocasionalment poden observar-se reaccions sistèmiques o generalitzades que, en alguns casos, poden comprometre la vida dels pacients. L'exemple clàssic el trobem en la urticària per fred. (8,9) A diferència de la UCE, l'aparició dels símptomes en les UCInd sol ser immediat i durar pocs minuts, excepte en la urticària per pressió retardada, en la qual les faves i/o angioedema solen aparèixer de forma retardada (fins a 4-6 hores després de l'estímul). (10,11)

El subtipus d'UCInd més freqüent és el dermatografisme simptomàtic o urticària dermatogràfica, que apareix arrel de la fricció d'algun objecte sobre la pell (*dermatografisme: del grec "dibuixar sobre la pell"*).

Els diferents tipus d'UCInd estan desglossats a la **Taula 1**.

Taula 1. Classificació de la urticària.

URTICÀRIA		
Urticària aguda	Urticària crònica	
Aparició de faves, angioedema o els dos durant < 6 setmanes. Pot haver-hi dificultat respiratòria. Causes freqüents: · Aliments · Fàrmacs · Infeccions · Picades d'insecte	Urticària crònica espontània	Urticària crònica induïble
	Aparició espontània de faves, angioedema o els dos durant ≥ 6 setmanes, degut a causes conegudes (p. ex. autoimmunitat) o desconegudes.	· Dermografisme simptomàtic · Urticària per pressió retardada · Urticària per fred · Urticària solar · Urticària per calor · Angioedema vibratori · Urticària colinèrgica · Urticària per contacte · Urticària aquagènica

Figura 2. **A)** Pacient amb urticària dermatogràfica. Lesions provocades mitjançant la fricció d'un depressor lingual de fusta sobre la pell. **B)** Pacient amb urticària per fred desencadenada mitjançant el TempTest®. Pot observar-se l'aparició de faves a temperatures des de 4 fins a 26°C.



2.2. Epidemiologia

Urticària crònica espontània

La UCE té una prevalença que varia entre el 0.3 i l'1.8% de la població general amb una incidència anual de l'1.4%.

(12–15) Pot presentar-se a qualsevol edat encara que, clàssicament, s'ha descrit com més freqüent en dones i en adults joves, amb un pic entre els 20 i els 40 anys. (1,10,13–19) Aquest predomini femení podria estar relacionat amb els mecanismes autoimmunes implicats en un percentatge significatiu de casos d'UCE (50%) i amb el fet que les malalties autoimmunes són més freqüents, de forma general, en

les dones. (14) La prevalença de la UCE en l'edat pediàtrica sembla que seria més baixa que l'observada en individus adults. (17,20)

La UCE és una malaltia crònica però autolimitada en el temps i sol durar entre 1 i 5 anys en la majoria dels pacients. No obstant, aquesta durada pot ser molt més llarga en funció d'algunes variables com, per exemple, la presència d'angi-oedema concomitant. (11,21) Es calcula que un 50% dels casos d'UCE es resoldran en els primers 6 mesos, un 20% durant els primers 3 anys i un 20% entre els 5 i els 10 anys posteriors al debut de la malaltia. En casos excepcionals, la durada de la malaltia pot perllongar-se en el temps i arribar a persistir fins a 50 anys. (13,19,22) La remissió espontània succeeix de forma independent al tractament, que serà simptomàtic (no curatiu) en la majoria dels pacients.

Urticària crònica induïble

La prevalença estimada de la urticària crònica induïble és del 0.5%. (9) En adults, hi ha també un clar predomini femení arribant a representar pràcticament el 75% dels casos. (28)

Un mateix pacient pot patir diversos tipus d'urticària induïble alhora (p. ex. urticària dermatogràfica i per pressió retardada) així com una urticària induïble associada a una urticària crònica espontània. (24,25) De fet, aproximadament un 20-30% de pacients amb urticària crònica espontània associen algun tipus d'urticària crònica induïble, essent les formes més freqüents el dermatografisme simptomàtic i la urticària per fred. (10,23,26)

2.3. Fisiopatogènia

Les principals cèl·lules efectores tradicionalment implicades en la urticària crònica són el mastòcit cutani i el basòfil, si bé el mastòcit juga un paper principal per la seva diferenciació tissular. Aquestes cèl·lules expressen diferents receptors de membrana que poden activar-se per múltiples factors, tant immunològics (p.ex. anticossos de tipus IgG o IgE) com no immunològics. Dintre dels factors no immunològics trobem components de la via clàssica del complement (C5a i, en menor mesura,

C3a), el factor activador plaquetari o PAF, neuropèptids com la substància P, endorfines, encefalines i la somatostatina; múltiples citocines i alarmines com IL-33, TSLP, IL-3, IL-18; factors físics (p. ex. fricció, pressió o fred en les urticàries induïbles), processos infecciosos (a través de receptors *Toll-like* (TLR)) i fàrmacs com els opioides i els antiinflamatoris no esteroïdals, entre altres.

Els mastòcits cutanis activats alliberen, de forma immediata (en pocs minuts), mediadors vasoactius i proinflamatoris preformats i emmagatzemats als grànuls citoplasmàtics com la histamina, la triptasa o la quimasa. Posteriorment s'alliberen altres mediadors lipídics com els leucotriens i les prostaglandines (LTB₄, PGD₂) i, per últim, múltiples citocines i quimiocines (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-5, IL-13, IL-10, IL-8, entre altres). Aquests mediadors, sintetitzats *de novo*, són els responsables del reclutament de cèl·lules inflammatòries del torrent sanguini a la pell (neutròfils, eosinòfils, macròfags i limfòcits T) que amplifiquen i perpetuen la resposta inflammatòria. (Figura 3) (27)

En la urticària crònica espontània, s'ha observat una resposta mixta Th1/Th2 i Th17 (i en menor mesura Th9 i Th22). Algunes de les citocines Th1 més rellevants són IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-12 i TNF- α . Aquestes estan implicades en les respostes proinflamatòries presents en les malalties autoimmunes. Pel que fa a les citocines Th2, cal destacar les següents: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. (28) Tant les respostes Th2 com les Th9 estan implicades en les malalties al·lèrgiques. D'altra banda, les respostes Th17 i Th22 estan implicades tant en les malalties inflammatòries com autoimmunes.

Els limfòcits T reguladors (Tregs CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺) produeixen IL-10 i TGF- β , citocines antiinflamatòries amb un paper protector contra les respostes autoimmunes. Aquests limfòcits T reguladors estan disminuïts en pacients amb UCE, recolzant la hipòtesi autoimmune. (29)

Els mediadors considerats com els més importants en el desenvolupament de les lesions d'urticària inclouen els següents:

- **Histamina:** La histamina és el principal mediador implicat en l'aparició dels signes i símptomes de la urticària. Es troba preformada dintre dels grànuls citoplasmàtics dels mastòcits cutanis i s'allibera ràpidament

després de l'activació dels mateixos. La histamina actua principalment a través de 2 mecanismes: 1) la vasodilatació i l'augment de la permeabilitat vascular, causant edema i eritema (faves) i 2) l'estimulació de les fibres amielíniques del grup C dels nervis sensorials produint el picor a través dels receptors d'histamina HR1 i HR4.

- **Leucotriens (LTC4, LTB4):** Mediadors lipídics preformats amb accions similars a la histamina. Implicats en la vasodilatació, permeació vascular i contracció del múscul llis.

- **Prostaglandines (PGD2):** Mediadors lipídics preformats implicats en l'activació i quimiotaxis de basòfils, neutròfils i eosinòfils. Polimorfismes en el seu receptor (CRTH2) s'han associat a UCE resistent a antihistamínics. (30)

- **PAF:** Mediator fosfolipídic implicat en l'agregació plaquetària, la constricció de la via aèria i l'augment de la permeabilitat vascular. És una proteïna sintetitzada *de novo* per part del mastòcit cutani que contribueix al desenvolupament de les faves a través de l'augment de la permeabilitat vascular. (31)

- **VEGF:** És una proteïna senyalitzadora implicada en l'angiogènesi. VEGF és un potent vasodilatador i juga un paper important en l'increment de la permeabilitat vascular. S'ha implicat en la patogènia de la UCE arrel de l'observació de l'augment dels nivells plasmàtics i tissulars (en pell lesional) en pacients amb UCE, així com l'augment de la seva expressió en cèl·lules de l'infiltrat inflamatori com els eosinòfils. (32)

- **TNF- α :** És una citocina proinflamatòria i amb un paper important en la regulació de l'apoptosi i la inhibició de la tumorogènesi. L'alliberació de TNF- α en la urticària crònica es produeix de forma immediata ja que es troba preformada als grànuls citoplasmàtics dels mastòcits cutanis tot i que també es sintetitza *de novo*. TNF- α regula l'expressió de molècules d'adhesió a les cèl·lules endotelials afavorint la migració dels neutròfils del torrent sanguini fins a la pell. També és responsable de la sobreexpressió de gens com MMP-9 i TIMP1. Aquestes dues molècules es troben elevades en el plasma dels pacients amb UCE i nivells elevats de MMP-9 s'han relacionat amb la gravetat de la malaltia. (33)

- **IFN:** Citocina Th1 amb un paper important tant en la immunitat innata com adaptativa. Se l'ha relacionat amb la patogènia de múltiples malalties autoimmunes ja que té la capacitat d'induir la producció d'autoanticossos patogènics de tipus IgG2 i IgG3. També pot activar la via del complement i estimular a les molècules d'adhesió, afavorint el reclutament cutani de cèl·lules inflamatòries. En el plasma de pacients amb UCE s'han observat nivells elevats d'IFN- λ 1. (34)

- **IL-6:** És una de les interleucines més estudiades en la urticària crònica. Es tracta d'una citocina amb funcions pro i antiinflamatòries que és produïda per diverses cèl·lules, principalment del sistema immune innat, entre elles els mastòcits cutanis. És un potent estimulador de la síntesi de reactants de fase aguda com la proteïna C reactiva i el fibrinogen i, per aquest motiu, se la considera com un marcador d'inflamació sistèmica. En sang i pell de pacients amb UCE es detecten nivells elevats d'IL-6 en comparació amb controls sans i aquests disminueixen amb la remissió clínica. Els nivells elevats d'IL-6 s'han relacionat amb l'activitat de la malaltia i amb la falta de resposta a antihistamínics. IL-6 s'ha proposat com un possible biomarcador d'activitat de la urticària crònica espontània. (35,36) Recentment, s'ha observat també una expressió elevada d'IL-6 en biòpsies cutànies de pacients amb prova del sèrum autòleg positiva, suggerint que IL-6 és una citocina que s'allibera en les fases inicials de la formació de la fava. (37)

- **IL-1 β :** Citocina relacionada amb el sistema immune innat, està implicada en l'activació de cèl·lules com els limfòcits T i els mastòcits. També és secretada per part dels mastòcits i indueix l'expressió genètica i síntesi de molècules inflamatòries com prostaglandines o PAF. A més a més, té un paper rellevant en la quimiotaxis dels neutròfils. És una citocina cabdal en la fisiopatogènia de malalties autoinflamatòries com les criopirinopaties, que tenen com a manifestació cutània principal lesions urticariformes similars a les dels pacients amb urticària crònica espontània.

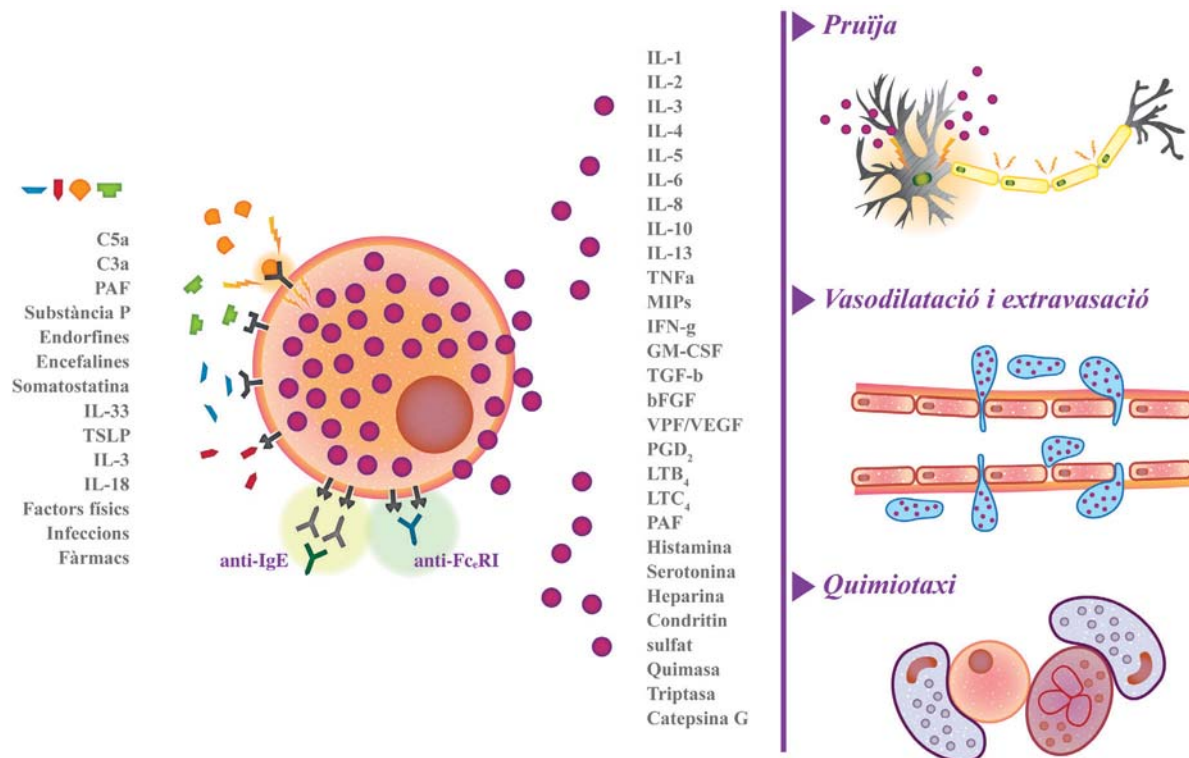
En un estudi recent, s'ha observat que l'expressió d'IL-1 β , juntament amb IL-6, es troba significativament elevada en la pell dels pacients amb UCE, i més elevada en els pacients amb prova del sèrum autòleg (ASST) positiva. (37)

- **IL-10:** És una interleucina antiinflamatòria produïda pels limfòcits T reguladors (Tregs). Té un paper protector contra respostes autoimmunes i uns nivells baixos s'han associat a l'aparició de malalties autoimmunes.
- **IL-25, IL-33, TSLP:** Citocines proinflamatòries secretades per part dels queratinòcits. Formen part del sistema immune innat i són conegudes també com a alarmines. Aquestes alarmines actuen sobre els limfòcits innats de tipus 2 produint citocines Th2 com IL-4, IL-5 i IL-13. La pell lesional dels pacients amb UCE expressa aquestes citocines, suggerint un paper de la immunitat innata en la formació de la fava. (38)
- **IL-4, IL-5, IL-13:** Citocines Th2 implicades en el reclutament d'eosinòfils. IL-4 i IL-13 indueixen la diferenciació dels limfòcits B a cèl·lules productores d'IgE i tenen un paper regulador sobre el receptor d'alta afinitat de la IgE.
- **IL-8/CXCL8:** Quimiocina implicada en l'estimulació de molècules d'adhesió cel·lular i en la migració transendotelial de neutròfils, limfòcits T i monòcits del torrent sanguini a la pell. Altres quimiocines implicades en la quimiotaxis i ampliació i manteniment de la inflamació en la UCE són CXCR3, CXCL9, CXCL10, CCL2. Els nivells d'aquestes quimiocines en sèrum no s'han pogut relacionar amb la positivitat de l'ASST o la prova d'alliberació d'histamina per part del basòfil (BHRA), ni amb la presència o absència d'angioedema. (39)
- **CCL2:** Quimiocina implicada en el desenvolupament de respostes adaptatives de tipus Th2 i també en l'activació i desgranulació de mastòcits i basòfils. (39)
- **IL-17, IL-22, IL-23:** Citocines produïdes per cèl·lules Th17. IL-17 té la capacitat de produir autoanticossos i de reclutar neutròfils al lloc de la inflamació. IL-17 s'ha trobat ocasionalment elevada en alguns estudis amb pacients amb UCE. IL-22 i IL-23 han estat poc estudiades en pacients amb UCE, tot i que sembla que podrien estar elevades en el sèrum dels pacients amb urticària crònica, sobretot en aquells amb ASST positiva. (28,40)
- **IL-9:** Interleucina produïda per cèl·lules Th9, implicada en el reclutament de mastòcits.

L'etiopatogènia de l'activació patològica dels mastòcits cutanis i els basòfils a la UCE és poc coneguda però es considera que és el resultat de la interacció de diversos mecanismes immunes complexos com l'autoimmunitat, alteracions en la senyalització intracel·lular de basòfils i mastòcits, coagulació i inflamació. S'han postulat diferents teories per explicar el desenvolupament de les lesions d'urticària, entre les que destaquen:

- 1) La teoria autoimmune.
- 2) La teoria de la disfunció de mastòcits i basòfils.
- 3) La teoria de les alteracions en la coagulació.

Figura 3. Activació i desgranulació del mastòcit cutani. Mecanismes que donen lloc a la formació de la fava: la vasodilatació i extravasació que condueix a la inflamació (eritema, edema) i l'activació neuronal que dona lloc al picor. Figura cortesia del Dr. Marcus Maurer, adaptada amb permís.



Abreviatures: C5a, complement component 5a; C3a, complement component 3a; PAF, platelet-activating factor; IL, interleukin; TSLP, Thymic Stromal Lymphopoietin; TNFα, tumor necrosis factor alpha; MIPs, Macrophage inflammatory protein; IFNγ, interferon gamma; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; TGF-β, transforming growth factor beta; bFGF, basic fibroblast growth factor; VPF, vascular permeability factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; PGD2, prostaglandin D2; LTB4, leukotriene B4; LTC4, leukotriene C4.

2.3.1. Teoria de l'autoimmunitat

És la teoria més acceptada per explicar l'activació persistent i patològica dels mastòcits cutanis i, de fet, actualment sabem que en un percentatge gens menyspreable de pacients amb UCE (~ 40%), l'origen de la urticària és autoimmune.

Aquesta teoria es va proposar arran de l'observació que alguns pacients amb UCE desenvolupaven una fava després d'injectar-los el seu propi sèrum, suggerint l'existència d'algun o alguns mediadors sèrics capaços de desencadenar l'aparició d'aquestes lesions. (41) Aquests mediadors correspondrien a autoanticossos amb capacitat per activar els mastòcits cutanis i els basòfils, fonamentalment mitjançant dos tipus de mecanismes immunològics: les reaccions d'hipersensibilitat o autoimmunitat de tipus I i de tipus II. (42)

Autoimmunitat de tipus II

L'autoimmunitat de tipus IIb és aquella mediada per anticossos de tipus IgG. En un 30-40% dels pacients, aquests anticossos van dirigits contra els receptors d'alta afinitat de la IgE (FcεRI) presents a la superfície de mastòcits i basòfils i, en un percentatge menor (5-10%), contra la pròpia IgE. Aquesta acció dels autoanticossos IgG és la responsable de l'estimulació crònica i persistent del mastòcit cutani. (43,44)

Els autoanticossos presents al sèrum de pacients amb urticària crònica autoimmune (UCA) es poden estudiar tant amb tècniques *in vitro* (a través de la prova d'alliberació d'histamina per part del basòfil o *Basophil Histamine Release Assay* (BHRA) o de la prova d'activació del basòfil o *Basophil Activation Test* (BAT)) com *in vivo* (a través de la prova del sèrum i plasma autòleg o *Autologous Serum/Plasma Skin Test* (ASST/APST)).

La prova més utilitzada a la pràctica clínica és la prova del sèrum autòleg, una prova estandaritzada que ajuda a identificar pacients amb una urticària crònica de base autoimmunitària (autoimmunitat tipus II). Consisteix en la injecció, de forma intradèrmica, de sèrum del propi pacient per veure si es produeix una fava. La solució salina s'utilitza com a control negatiu i un *prick test* amb histamina com a control positiu. La prova del sèrum autòleg es considera positiva si apareix una fava al punt d'injecció almenys 1.5 mm més gran que el control negatiu als 30 minuts. Aquesta prova resulta positiva aproximadament en el 50% de pacients amb UCE i ens proporciona una evidència indirecta de la presència de factors funcionals al sèrum d'alguns pacients amb UCE. (45)

La positivitat de l'ASST és un bon indicador de gravetat de la malaltia (46–49), negativitzant-se sovint quan el pacient entra en remissió clínica; i un marcador de possible associació amb altres malalties autoimmunitàries com la tiroïditis autoimmunitària o el vitil·lig. (50) No obstant, s'han descrit casos de prova del sèrum autòleg positiva en pacients amb altres malalties com la rinitis al·lèrgica o algunes al·lèrgies medicamentoses i, fins i tot, en controls sans.

Alguns autors han suggerit que la prova del plasma autòleg (APST) seria més sensible que l'ASST per al diagnòstic de la UCE, ja que el plasma inclou tant autoanticossos com factors de la coagulació. (47,51,52)

La prova d'alliberació d'histamina per part del basòfil (BHRA), és una tècnica que s'utilitza només amb fins d'investigació ja que no està disponible a la pràctica clínica habitual. Aquesta prova permet detectar que el sèrum del malalt és funcional, suggerint la presència d'autoanticossos dirigits contra la IgE o FcεRI. Es realitza enfrontant el sèrum del pacient amb una suspensió de leucòcits de donant estimulats amb IL-3 i es mesura, a continuació, la histamina alliberada mitjançant tècniques de fluorimetria. (53)

Per últim, la prova d'activació del basòfil (BAT) és una altra prova d'estudi de la funcionalitat del sèrum *in vitro* disponible per al diagnòstic de la UCA. Tècnicament és una prova més senzilla de realitzar i s'està començant a utilitzar de rutina a la pràctica clínica habitual. Aquesta prova consisteix en la detecció, mitjançant citometria de flux, de l'expressió de proteïnes com CD63 o CD203c que s'expressen a la superfície dels basòfils quan aquests s'activen. (54)

L'observació d'una freqüència augmentada d'antígens d'histocompatibilitat clàssicament relacionats amb altres malalties autoimmunitàries com HLA-B44, DR4 i DQ8 també recolza la teoria autoimmunitària. En aquest sentit, s'ha demostrat una associació de l'HLA-DR4 en pacients amb ASST i/o BAT positives. (33,55)

Els pacients amb UCA tenen una freqüència augmentada d'altres malalties autoimmunitàries ($\geq 1\%$ en la majoria de treballs *vs* $\leq 1\%$ en la població general). Les malalties autoimmunitàries més freqüentment associades a la UCE solen ser òrgan-específiques, incloent la tiroïditis de Hashimoto i l'anèmia perniciosa ($\geq 5\%$), el vitil·lig ($\geq 3\%$), la malaltia de Graves ($\geq 2\%$), la diabetis mellitus tipus I, la psoriasi, la celiaquia i l'artritis reumatoide ($\geq 1\%$). (56)

L'associació de la urticària crònica amb les malalties tiroïdals d'origen autoimmunitària és, potser, la més ben coneguda i estudiada. En alguns pacients amb UCE eutiroïdals es poden

detectar anticossos antitiroperoxidasa (anti-TPO) i anti-tiroglobulina circulants. La troballa d'aquests anticossos en absència de malaltia tiroïdal, no s'ha relacionat amb la gravetat de la malaltia.

En alguns d'aquests pacients també s'ha observat nivells elevats d'anticossos de tipus IgE anti-TPO, suggerint una activació del mastòcit cutani per un mecanisme d'autoal·lèrgia. (57)

Altres marcadors serològics de malaltia autoimmunitària observats en els pacients amb urticària crònica espontània són els anticossos antinuclears (ANA), el factor reumatoide (FR), els anticossos antitransglutaminasa IgA o els anticossos anti-cèl·lules parietals gàstriques.

Pel que fa als factors de risc per patir alguna comorbiditat autoimmunitària en aquests pacients, el sexe femení i la història familiar de malalties autoimmunitàries són els més rellevants. (33,56)

Autoimmunitat de tipus I

L'autoimmunitat de tipus I es produeix quan el pacient presenta una reacció d'hipersensibilitat mediada per autoanticossos de tipus IgE dirigits contra antígens propis (p. ex. tiroperoxidasa).

Aquest subtipus d'autoimmunitat s'ha anomenat autoal·lèrgia i als antígens diana, "autoal·lèrgens" per la seva similitud amb els processos al·lèrgics clàssics. L'autoimmunitat mediada per IgE s'ha implicat en diferents malalties, tant cutànies (dermatitis atòpica, pemfigoide ampular) com sistèmiques (lupus eritematosus sistèmic). (58)

La hipòtesi que l'autoal·lèrgia pot jugar un paper en l'etiopatogènia de la UCE sorgeix de l'observació que alguns pacients amb urticària crònica presentaven anticossos de tipus IgE contra antígens tiroïdals propis, concretament la tiroperoxidasa. (57,59) Posteriorment es va observar la presència d'IgE anti-*dsDNA* en pacients amb UCE i es va demostrar que aquest autoal·lèrgen (*dsDNA*) era capaç d'activar els basòfils induint la sobreexpressió de CD63. (60) Recentment s'han identificat més de 200 autoantígens de tipus IgE en pacients amb UCE (no trobats en controls sans). D'aquests autoantígens, la IgE anti-IL-24 s'expressa-

va en tots els pacients amb UCE estudiats, suggerint que es tracta d'un autoantigen o autoal·lèrgen funcional i específic en aquests pacients. A més a més, els nivells sèrics d'IgE anti-IL-24 s'han associat amb l'expressió d'IL-6, l'activitat de la malaltia (mitjançant l'UAS) i amb la presència de basopènia. (61) La IL-24 està present a la pell lesional dels pacients amb UCE però no en les faves provocades mitjançant la injecció de sèrum autòleg, suggerint que IL-24 apareix a la fava de forma tardana i, per tant, no seria necessària per a la gènesi de la mateixa. La IL-24 podria ser secretada pels queratinòcits estimulats per citocines implicades en el procés inflamatori com la IL-1 β o el TNF- α ; o per les pròpies cèl·lules inflamatòries presents a l'infiltrat. (62)

2.3.2. Teoria de la disfunció de mastòcits i basòfils

Tot i conèixer el paper protagonista dels mastòcits en la urticària crònica, no s'ha pogut demostrar clarament que el número de mastòcits o basòfils (identificats mitjançant tècniques d'immunohistoquímica en biòpsies cutànies de pacients amb UCE) estiguin elevats a la pell lesional. Alguns pacients amb UCE presenten una disminució en el número de basòfils circulants (basopènia). Aquesta troballa ha estat atribuïda a la migració o reclutament dels basòfils a la pell durant la fase aguda de la formació de la fava, que perpetuaria la resposta inflamatòria i es relacionaria directament amb l'activitat de la malaltia. (6,63)

Els basòfils i mastòcits cutanis d'alguns pacients amb UCE presenten una desregulació en les vies de senyalització intracel·lular que conduirien a alteracions en la seva funció. Segons aquesta teoria, l'activació patològica de molècules com SYK (*Spleen Tyrosine Kinase*) o la inhibició de reguladors negatius com SHIP (*Src homology 2 (SH2) containing inositol phosphatase*), promouria la desgranulació espontània dels mastòcits cutanis en els pacients amb UCE, independentment de la presència i/o nivells d'autoanticossos.

SYK és una proteïna que té una funció reguladora central en l'estimulació de l'alliberació d'histamina i en la síntesi de citocines, leucotriens i prostaglandines. Aquesta s'activa a través de la seva unió a la cadena gamma

del receptor d'alta afinitat de la IgE. La sobreexpressió d'aquesta proteïna pot predisposar a una desgranulació patològica del mastòcit cutani.

SHIP és una inositol polifosfat 5'-fosfatasa responsable de la regulació negativa del mastòcit. SHIP-1 i SHIP-2 disminueixen la desgranulació dependent d'IgE. Per tant, la disminució inapropiada de les mateixes conduiria, igualment, a una desgranulació descontrolada dels mastòcits cutanis. En pacients amb UCE, s'ha observat que els nivells d'aquestes proteïnes estan alterats durant la malaltia activa i es normalitzen durant la remissió.

Per altra banda, s'han definit dos tipus de pacients amb UCE segons la resposta dels basòfils als anticossos anti-IgE:

1. **Responedors.** Els basòfils d'aquests pacients són capaços d'alliberar, *in vitro*, més del 10% del contingut en histamina després de l'estimulació amb anticossos anti-IgE. En aquests pacients, els nivells de SYK estan augmentats i els de SHIP-1 disminuïts.
2. **No responedors.** Presents en el 50% de pacients amb UCE estudiats. Presenten <10% de desgranulació del contingut en histamina després de ser estimulats amb anticossos anti-IgE. Aquests pacients tenen nivells elevats de SHIP-2, molècula que exerceix una regulació negativa.

Per tant, el perfil de proteïnes de senyalització juntament amb els diferents fenotips de basòfils, indiquen que la funció anormal dels basòfils i mastòcits cutanis pot ser un factor clau en la patogènia de la urticària crònica espontània. (6,33) De fet, es creu que els mastòcits dels pacients amb urticària crònica no serien intrínsecament anormals, sinó que serien més sensibles o inestables com a resultat de l'acció de diverses citocines de l'ambient.

2.3.3. Teoria de les alteracions en la coagulació

Alguns autors han proposat que el plasma autòleg dels pacients amb urticària crònica, produeix respostes autoreactives positives en un percentatge superior a les produïdes pel sèrum autòleg en els mateixos pacients. (51) La dife-

rència entre el plasma i el sèrum autòleg consisteix en que el primer conté factors de la coagulació i complement. La implicació dels factors de la coagulació, sobretot de la via extrínseca, en la fisiopatogènia de la urticària crònica s'ha suggerit arrel de diverses observacions:

- La trombina generada arrel de l'activació de la via extrínseca de la coagulació és capaç de produir directament la desgranulació del mastòcit cutani i d'augmentar la permeabilitat vascular a través d'un efecte sobre les cèl·lules endotelials. (64) La trombina també induïx la generació d'anafilotoxina C5a.
- El plasma de pacients amb UCE presenta nivells elevats del fragment 1+2 de la protrombina.
- El dímer D, un marcador plasmàtic de fibrinòlisi, està elevat en els pacients amb UCE suggerint una activació de la fibrinòlisi.
- Pacients amb nivells plasmàtics elevats de DD i fragment F1+2 presenten sovint formes d'UCE més greus. (65,66)
- Alguns fàrmacs anticoagulants i antifibrinolítics (warfarina, heparina i àcid tranexàmic) poden millorar els símptomes d'alguns pacients amb UCE.

Tot i aquesta possible activació de la cascada de la coagulació en els pacients amb UCE, no s'ha detectat una major freqüència d'esdeveniments trombòtics en aquests pacients. (6)

2.3.4. Bases genètiques i moleculars

Les bases genètiques i moleculars de la urticària crònica espontània són encara molt poc conegudes. En pacients amb UCE s'han descrit polimorfismes a la regió promotora del TNF- α i el gen de la IL-6, suggerint que podrien estar relacionats amb l'augment d'expressió d'aquestes molècules proinflamatòries. (67)

Patel i col·laboradors van estudiar les alteracions en l'expressió genètica mitjançant *microarrays* o matrius d'expressió en pell lesional i no lesional de 8 pacients amb UCE i pell sana de 6 controls. (68) Van detectar la

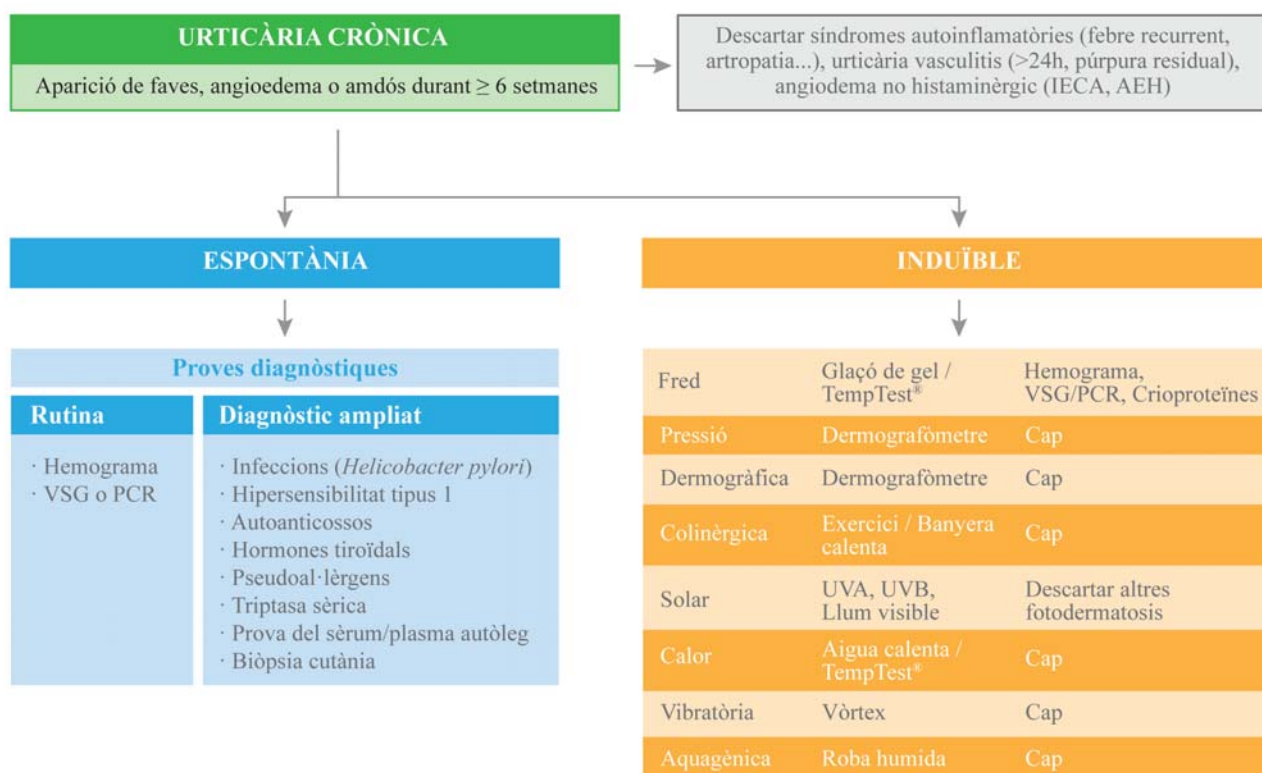
sobreexpressió de 506 gens relacionats amb l'adhesió cel·lular (Selectina E), l'activació cel·lular (CD69) i la quimiotaxis (CCL2) i varen confirmar la sobreexpressió de la quimiocina CCL2 en pacients amb UCE, juntament amb CXCL8/IL-8, detectada en un estudi previ. (39)

Es va objectivar la sobreexpressió de múltiples gens relacionats amb l'activació del mastòcit cutani com CCL4, CD69, MYC o IL1R1, entre altres; i també, tot i que en menor mesura, gens relacionats amb la via del complement. També van identificar patrons d'expressió incloent una resposta inflamatòria intensa (amb la sobreexpressió d'interferó, IL-9, IL-10, síntesi d'òxid nítric i gens relacionats amb la via dels glucocorticoides), quinases intracel·lulars (RAN i JAK) i augment de la proliferació cel·lular (RAN, control del cicle cel·lular). Quant a les funcions cel·lulars, les que mostraven més expressió eren aquelles associades amb infeccions (específicament amb infeccions víriques) i les relacionades amb el creixement i la proliferació cel·lular. La petita mida de la mostra i la manca de confirmació/validació dels resultats mitjançant qPCR (per falta d'RNA) foren les limitacions més importants d'aquest estudi.

2.4. Diagnòstic

El diagnòstic de la UCE és clínic i es basa en una anamnesi completa i una bona exploració física. En la gran majoria dels casos, el diagnòstic és senzill i no és necessària la realització d'exploracions complementàries més enllà d'un hemograma i la determinació de reactants de fase aguda. No obstant, dintre del diagnòstic ampliat, en alguns casos serà d'interès sol·licitar altres exploracions complementàries com una biòpsia cutània o les hormones tiroïdals. (2) (**Figura 4**)

Figura 4. Algoritme diagnòstic de la urticària crònica espontània i induïble.

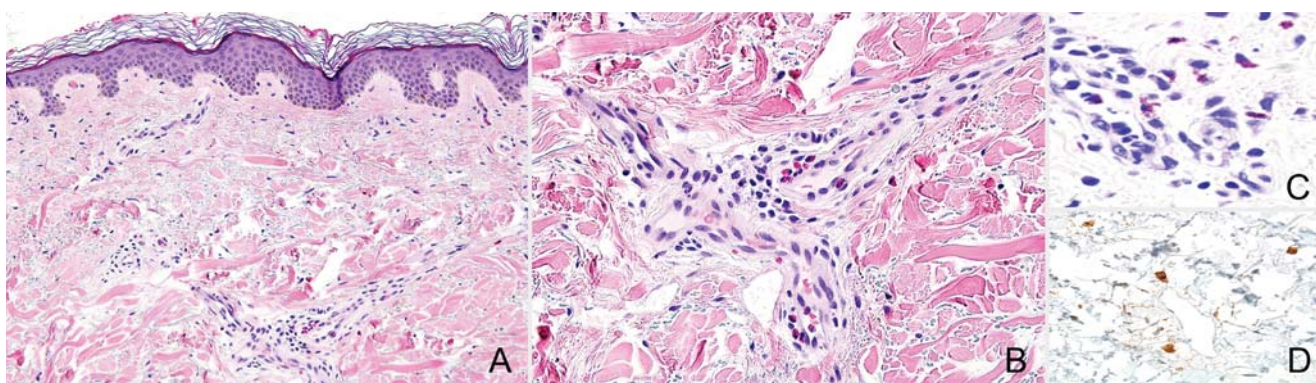


Histologia de la fava

Histològicament, la lesió elemental de la urticària (fava) es caracteritza per edema dèrmic, vasodilatació i la presència d'un infiltrat inflamatori mixt compost predominantment per neutròfils, eosinòfils, limfòcits T, macròfags i alguns mastòcits i basòfils. Les cèl·lules de l'infiltrat inflamatori van variant en funció del temps, amb la presència predominant de neutròfils i eosinòfils a les fases inicials i limfòcits T i macròfags activats en fases més tardanes. (6,69,70) (**Figura 5**)

En biòpsies de pacients amb UCE s'ha detectat un augment d'expressió de molècules d'adhesió endotelial com P-selectina, E-selectina, ICAM-1 i VCAM-1. (71) El perfil de citocines identificades a la fava mitjançant tècniques d'immunohistoquímica permet detectar un augment de la IL-4, IL-5 i IFN- γ , suggerint una resposta mixta Th1 i Th2. La sobreexpressió de molècules d'adhesió cel·lular també està present a la pell lesional i alguns autors han observat l'expressió de gens involucrats en la recuperació de la barrera cutània i la reparació dèrmica. (72) Així mateix, a la pell sense faves de pacients amb urticària crònica s'ha observat la sobreexpressió d'alguns marcadors d'inflamació com citocines, molècules d'adhesió cel·lular i limfòcits, suggerint una activitat inflamatòria generalitzada i no present només a la fava. (69)

Figura 5. Imatge histològica d'una fava. **A)** Es pot observar, a petit augment, una epidermis intacta, discret edema dèrmic i un infiltrat inflamatori perivascular i intersticial. (Hematoxilina-Eosina x100). **B)** A més gran augment, aquest infiltrat està compost per limfòcits, neutròfils i eosinòfils (Hematoxilina-Eosina x200). **C)** Tinció de Giemsa on es poden observar els mastòcits cutanis presents a l'infiltrat inflamatori. **D)** Tinció específica de basòfils mitjançant immunohistoquímica amb BB1. Es pot observar la presència aïllada d'algun basòfil a l'infiltrat inflamatori.



Biomarcadors útils en el diagnòstic

En pacients amb UCE s'ha detectat nivells sèrics significativament més elevats o disminuïts d'alguns biomarcadors respecte a controls sans. Aquells biomarcadors que es troben més elevats i que podrien ser d'utilitat per al diagnòstic i diagnòstic diferencial de

la UCE inclouen la IgE anti-IL24, el DD, la PCR, la metal·loproteïnasa de matriu-9 (MMP-9), el VPM, el factor VIIa, fragments de la Protrombina 1+2 i el TNF. En canvi, trobarem nivells més baixos de DHEA-S i de vitamina D. (36,73) No obstant, aquests biomarcadors no solen utilitzar-se a la pràctica clínica per al diagnòstic de la UCE.

Urticària crònica induïble

En aquells pacients que presenten una urticària induïble pura o concomitant a la UCE, serà important realitzar proves de provocació per tal de confirmar el diagnòstic i determinar els llindars. Aquesta informació serà de gran utilitat a l'hora de monitoritzar als pacients i objectivar la resposta als tractaments.

Existeixen proves de provocació validades per a tres subtipus d'UCInd: la urticària dermatogràfica, la urticària per pressió retardada i la urticària per fred.

En les dues primeres, s'utilitza un instrument en forma de llapis que exerceix una pressió predefinida i reproducible sobre la pell dels pacients que s'anomena dermatògraf. Per a la provocació de la urticària per fred, s'utilitza la prova del glaçó de gel que consisteix en posar un glaçó dintre d'una bossa de plàstic en contacte amb l'avantbraç del pacient durant 5 minuts i veure si es desenvolupa una fava. Si se'n disposa, també es pot utilitzar el TempTest®, un aparell electrònic basat en el principi de Peltier, amb el que és possible determinar tant el llindar de temps a 4°C per a que el pacient desenvolupi una fava, com el llindar de temperatura (a quina temperatura el pacient desenvolupa faves, entre 2 i 26°C).

Per als altres tipus d'UCInd hi ha proves de provocació no validades que també resulten útils per al maneig d'aquests pacients. (25) (**Figura 4**)

A part de les proves de provocació, en alguns pacients caldrà realitzar també estudis complementaris per descartar altres malalties, per exemple, anàlisi sanguini amb crioglobulines en els pacients amb urticària per fred o anticossos antinuclears en els pacients amb urticària solar. (9)

2.5. Diagnòstic diferencial

Tot i que el diagnòstic d'urticària sol ser fàcil i ràpid, sempre cal tenir en compte altres possibles diagnòstics diferencials.

Cal diferenciar les faves (pàpules o plaques pruriginoses i evanescents) d'altres lesions d'aspecte edematós però no evanescents i que poden deixar hiperpigmentació residual o púrpura. Dintre d'aquest grup s'inclouen un grup heterogeni d'entitats: vasculitis urticariforme, eritema polimorf, síndromes autoinflamatoris, reaccions a fàrmacs, etc. Ocasionalment, alguns d'aquests processos poden associar-se a simptomatologia sistèmica com febre o artràlgies.

Hem de diferenciar l'angioedema de la UCE de l'edema present en altres malalties. En aquests casos, l'edema sol ser més persistent, acompanyar-se d'altres lesions elementals o d'altra simptomatologia com febre, malestar general, edemes perifèrics, síndrome constitucional, dolor local intens o dolor abdominal, entre altres. Els principals diagnòstics diferencials que cal tenir en compte són l'edema facial (secundari p. ex. a una síndrome nefròtica), l'angioedema hereditari i l'angioedema mediat per IECAs. (2)

2.6. Avaluació de la urticària crònica

Existeixen diverses escales d'avaluació validades per a estudiar diferents aspectes de la urticària crònica. Aquestes les podem dividir en dos grups: les escales d'activitat i control (UAS, AAS, UCT) i les escales de qualitat de vida (DLQI, CU-Q2OL, AE-QoL).

Taula 2. Escales d'avaluació de la urticària crònica.

ESCALES D'AVALUACIÓ	
Activitat / Control	Qualitat de vida
· Urticaria Activity Score (UAS, UAS7, UAS3w) · Angioedema Activity Score (AAS) · Urticaria Control Test (UCT)	· Dermatology Quality of Life Index (DLQI) · Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) · Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)

Urticaria Activity Score (UAS)

L'UAS és una eina fiable per a determinar l'activitat de la urticària. És una escala molt fàcil i ràpida de realitzar en la que el mateix pacient avalua el número de faves diàries (puntuant-les de 0 a 3) i la intensitat de la pruija (0-3), essent 6 la màxima puntuació (més de 50 faves diàries i pruija intensa). L'escala està validada al castellà i, utilitzada una vegada al dia, ha demostrat un rendiment psicomètric robust en pacients amb UCE. (74)

L'UAS7 és la suma del valor de l'UAS durant 7 dies i ens dona una visió més precisa de l'activitat de la malaltia. Es tracta d'una escala prospectiva que ha de realitzar el pa-

cient al seu domicili, una vegada al dia. L'UAS7 és l'escala més utilitzada tant a la pràctica clínica habitual com als assajos clínics realitzats en urticària crònica. Ens dona una puntuació entre 0 i 42, essent 42 la màxima activitat de la malaltia. (75) Segons la puntuació de l'UAS7 s'han definit estats de malaltia considerant-se bon control entre 1 i 6 punts, malaltia lleu entre 7-15, moderada entre 16-27 i greu entre 28-42. (76) **(Figura 5)** Una altra variant és l'UAS3w que és la suma de l'UAS durant 3 setmanes.

Les principals limitacions de l'UAS són que no és útil per a l'avaluació inicial del pacient (ja que és una escala prospectiva) i no permet avaluar l'angioedema ni les urticàries induïbles.

Taula 3. Urticaria Activity Score (UAS).

PUNTUACIÓ	FAVES	PICOR
0	Absents	Absent
1	Lleu <20 faves/24h	Lleu Pruïja present però sense resultar irritant o molesta
2	Moderada 20-50 faves/24h	Moderada Pruïja molesta però sense interferir en les activitats diàries o en el son
3	Greu >50 faves/24h	Greu Pruïja greu, suficientment molesta com per a interferir en les activitats diàries i en el son

Figura 6. Estats de malaltia en la UCE definits a través de l'escala UAS7.

Angioedema Activity Score (AAS)

L'AAS és un qüestionari validat útil per avaluar l'activitat de l'angioedema recurrent. És una eina prospectiva i senzilla de realitzar, que ha d'emplenar el propi pacient.(77)

Urticaria Control Test (UCT)

L'UCT és un qüestionari senzill que ens permet avaluar el control de la urticària crònica. És una escala complementària a l'UAS7 que ajuda en la presa de decisions terapèutiques.

A diferència de l'UAS7, l'UCT és una escala retrospectiva que avalua diferents aspectes relatius al control de la malaltia en les 4 setmanes prèvies a la seva realització. Es realitza durant la consulta i és fàcil i ràpida d'emplenar. Com avantatges sobre l'UAS7, l'UCT es pot realitzar ja des de la primera visita i és útil per valorar tant l'angioedema com les urticàries induïbles. (78) Aquest qüestionari ha estat adaptat transculturalment al castellà pel nostre grup de treball. (79)

Ecales de qualitat de vida

Existeixen diferents escales de qualitat de vida que es poden utilitzar per avaluar la UCE. Una de les més utilitzades és el *Dermatology Quality of Life Questionnaire* (DLQI), una escala general d'avaluació de qualitat de vida en dermatologia. És una escala senzilla d'utilitzar però no és específica de la urticària crònica. El qüestio-

nari de qualitat de vida específic d'urticària crònica és el CU-Q2oL que inclou 23 preguntes organitzades en 6 dimensions. És una escala que ha d'omplir el pacient i és una mica laboriosa. (80) Aquest qüestionari ha estat adaptat i validat al castellà. (81) L'AE-QoL és una eina validada per mesurar l'impacte en la qualitat de vida de l'angioedema recurrent. (82)

2.7. Impacte psicosocial i econòmic

La UCE té un impacte molt important en la qualitat de vida dels pacients que la pateixen. Segons alguns treballs previs, aquesta seria comparable amb formes greus de malaltia coronària, amb la psoriasi o amb la dermatitis atòpica moderada-greu. (83–85) Un dels factors més determinants en l'alteració de les escales de qualitat de vida d'aquests pacients és la pruija intensa i constant i, un altre de molt important, l'alteració de la imatge corporal (sobretot en aquells pacients que pateixen episodis recurrents d'angioedema facial). Hi ha altres factors presents en aquests pacients que impacten de forma directa en la seva qualitat de vida com els atacs imprevisibles, els trastorns del son, la fatiga i els trastorns emocionals. Segons alguns estudis recents, els pacients amb UCE tenen una alta prevalença de dificultats per a dormir, ansietat i depressió. (86)

L'impacte econòmic de la UCE també és elevat tant per un augment en els costos directes (derivats del sistema de salut: visites a urgències, exploracions complementàries, consultes a especialistes, etc.) com indirectes (per pèrdua de productivitat laboral, entre altres). Els pacients amb UCE presenten més absentisme i presentisme labo-

ral que les persones que no pateixen urticària. Tot això comporta uns costos econòmics elevats derivats de la malaltia. (86–88)

2.8. Factors pronòstics de gravetat i duració

Alguns factors clínics s'han relacionat amb un pitjor pronòstic de la UCE en termes de duració de la malaltia com la combinació de la urticària crònica espontània amb una urticària induïble (11,21), la presència d'angioedema, els valors basals elevats d'UAS7 o una prova del sèrum autòleg positiva. (16,19,89)

En canvi, no disposem actualment de bons biomarcadors per predir la duració de la malaltia.

També s'han descrit factors clínics i biomarcadors relacionats amb el pronòstic de la UCE quant a l'activitat. Entre els factors clínics, l'edat avançada al moment del debut, el sexe femení, la duració de la malaltia més enllà d'un any o l'associació amb exacerbacions mediades per AINEs, podrien predir també una malaltia més greu o activa. (73) Alguns dels biomarcadors de gravetat que s'han descrit són el DD, la PCR, la IL-6, factors plaquetaris i els fragments 1 i 2 de la protrombina. Tots aquests marcadors s'han detectat més elevats en pacients amb UCE greu. (43,59) Altres marcadors amb menor evidència com la substància P o la IL-8 també s'han relacionat amb la gravetat de la UCE. (90,91)

2.9. Tractament

En aquest apartat parlaré només dels tractaments recomanats per les guies internacionals EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (2) ja que són els únics tractaments que tenen evidència científica en la UCE. A l'annex 1 s'adjunta un article de revisió que inclou altres tractaments emprats en la urticària crònica espontània tot i tenir menor evidència científica, així com nous fàrmacs en desenvolupament. (92)

L'objectiu del tractament en la urticària crònica espontània és la resolució completa dels símptomes i signes mitjançant la prescripció de fàrmacs efectius i segurs.

2.9.1. Antihistamínics H1

La histamina és el mediador més important en la fisiopatogènia de la urticària. Aquesta actua mitjançant la unió a algun dels seus 4 receptors: HR1, HR2, HR3 i HR4.

Els antihistamínics H1 s'han utilitzat clàssicament en el tractament de tots els subtipus d'urticària ja que redueixen el picor, el número i la mida de les faves. Aquests actuen com agonistes inversos dels receptors H1 ubicats a les cèl·lules endotelials i als nervis perifèrics. Alguns antihistamínics tenen també propietats antiinflamatòries. (93)

Els antihistamínics de primera generació, també anomenats sedants, no es recomanen actualment per al tractament de la UCE ja que travessen la barrera hematoencefàlica i poden produir efectes secundaris com sedació i efectes anticolinèrgics. A més a més, interfereixen en la fase REM del son generant un impacte negatiu en l'aprenentatge i l'eficiència laboral, tenen múltiples interaccions amb altres fàrmacs i amb l'alcohol, i poden produir efectes secundaris greus. (94)

Els antihistamínics de segona generació o no sedants, per contra, són molt més selectius per als receptors H1 perifèrics de la histamina i, per tant, millor tolerats. A més a més, els efectes antipruriginosos duren més i la posologia és més còmoda (normalment 1 comprimit al dia). Hi ha assajos clínics randomitzats, doble cecs i controlats per placebo en nens. (2,95,96)

Per tots aquests motius, els antihistamínics recomanats per al tractament de la UCE, com a primera i segona línia, segons les guies EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (2) són els de segona generació o no sedants.

1) Primera línia de tractament: Antihistamínics H1 de segona generació (no sedants) a dosis estàndard, administrats de forma contínua.

El fet de prendre els antihistamínics de forma contínua (enlloc de fer-ho a demanda) s'ha demostrat que és més efectiu. (97,98) No obstant, amb aquesta primera línia de tractament, només entre el 20 i el 50% dels pacients aconseguixen controlar la malaltia. (19,46,99–101) Aquest percentatge augmenta considerablement quan es tracta de pacients amb urticària crònica induïble, arribant a representar un 80-90%. (25)

2) Segona línia de tractament: Antihistamítics H1 de segona generació a dosis altes, fins a 4 vegades la dosi estàndard, administrats de forma contínua.

L'augment de dosi fins a 4 vegades la dosi estàndard s'ha demostrat beneficiosa en alguns estudis, tot i que encara existeix una certa controvèrsia en aquest aspecte.

Els autors d'una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent van observar que l'augment de dosi dels antihistamítics millorava el control del picor però no disminuïa el número de faves. (99,100) Existeixen estudis que mostren benefici i seguretat de l'augment de dosi per als següents antihistamítics: (102–108)

- Cetirizina fins a 30mg al dia (x3)
- Levocetirizina fins a 20mg al dia (x4)
- Desloratadina fins a 20mg al dia (x4)
- Ebastina fins a 20mg al dia (x2)
- Fexofenadina fins a 540mg al dia (x3)
- Rupatadina fins a 20mg al dia (x2)
- Bilastina fins a 80 mg al dia (x4)

Predictors de resposta a antihistamítics

S'han proposat alguns paràmetres clínics i de laboratori com a factors pronòstics de resposta a antihistamítics en pacients amb UCE. Dintre dels factors clínics, un UAS basal baix, l'absència de comorbiditats associades (per exemple malalties al·lèrgiques, malalties tiroïdals o pressió arterial elevada) i una duració curta de les faves indicarien millor resposta a antihistamítics. Pel que fa als paràmetres de laboratori, l'absència d'autoreactivitat sèrica mesurada per la prova del sèrum autòleg o la prova d'activació de basòfils i els nivells sèrics baixos de dímer D, serien predictors d'una millor resposta a antihistamítics. (109)

Per contra, els nivells elevats de la fracció sèrica del complement C5a, una activitat de la malaltia més gran, una duració més llarga de les faves i la positivitat de l'ASST, s'han proposat com marcadors de resistència al tractament amb antihistamítics. (110)

2.9.2. Omalizumab

La tercera línia de tractament segons les guies actuals proposa afegir omalizumab als antihistamítics. Omalizumab és un anticòs monoclonal humanitzat recombinant anti-Immunoglobulina E aprovat per al tractament de la UCE des de 2014 que ha demostrat una eficàcia i seguretat excel·lents en els assajos clínics fase III (ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL). (111–113) Posteriorment, aquests resultats s'han ratificat i mostrat fins i tot millors en estudis de pràctica clínica habitual. Malgrat això, fins a un 15-20% de pacients segueixen sense aconseguir un bon control de la malaltia tot i el tractament amb omalizumab. (114,115)

Mecanisme d'acció d'omalizumab

Omalizumab actua unint-se de forma específica al domini C3 de la cadena pesada de la IgE, la regió d'unió al receptor d'alta afinitat de la IgE a la superfície de mastòcits i basòfils. D'aquesta manera, omalizumab disminueix els nivells d'IgE lliure circulant i, de forma secundària, la densitat de receptors de la IgE (FcεRI) a la superfície de basòfils i mastòcits cutanis, prevenint la seva activació i desgranulació per autoanticossos IgG anti-FcεRI o anti-IgE.

No obstant, el mecanisme d'acció exacte en la UCE és més complex i no és ben conegut.

Omalizumab podria actuar també reduint la formació d'IgE a través dels limfòcits B (116,117) i reduint la seva activitat "anormal", estabilitzant els mastòcits i basòfils, revertint la basopènia i millorant la funció del receptor d'IgE als basòfils, reduint l'activitat dels autoanticossos de tipus IgG contra el receptor d'alta afinitat de la IgE i la pròpia IgE, reduint l'activitat dels autoanticossos de tipus IgE contra un autoantigen encara desconegut, disminuint el paper de la coagulació (118) o disminuint la producció d'algunes citocines inflamatòries com IL-2, IL-4, IL-8 o IL-13. (87) Això explicaria que aquest fàrmac actuï independentment dels nivells d'IgE sèrica i l'autoimmunitat o autoreactivitat sèrica (ASST, BHRA o BAT negatius). (115,121,122)

La dosi aprovada d'omalizumab per a pacients amb UCE és de 300 mg subcutanis cada 4 setmanes. Aquesta pauta sovint es modifica a la pràctica clínica habitual en funció de la resposta de cada pacient. L'augment de dosi (450 o 600mg cada 4 setmanes) pot allargar la supervivència del fàrmac, tot i que aquesta pràctica no està recomanada per les actuals guies. (2,123,124) D'acord amb l'experiència clínica de grups d'experts, s'han proposat alguns algoritmes per al maneig d'omalizumab en aquests pacients. (125,126)

Predictors de resposta a omalizumab

Alguns factors predictors de resposta a omalizumab descrits a la literatura mèdica inclouen els nivells d'IgE (en pacients que responen bé a omalizumab, els nivells sèrics basals d'IgE són més elevats (127–129)), els nivells basals de FcεRI (els pacients amb nivells basals elevats de FcεRI presenten una bona i ràpida resposta a omalizumab (130,131)), la prova d'activació del basòfil amb CD203c (132) i la prova del sèrum autòleg o el BHRA (la presència d'autoreactivitat sèrica s'ha relacionat amb una resposta més lenta al tractament amb omalizumab (133)).

2.9.3. Ciclosporina A

La quarta línia de tractament inclou la ciclosporina A, un fàrmac clàssic i amplament utilitzat per al maneig de la urticària crònica espontània prèviament a l'aprovació d'omalizumab. La Ciclosporina A (CsA) és un fàrmac immunosupressor que, a diferència d'omalizumab, no està aprovat per al tractament de la UCE i que presenta un pitjor perfil de seguretat i efectivitat. No obstant, múltiples estudis han mostrat l'eficàcia de la CsA en la UCE. La resposta global és aproximadament del 60%. (134–136)

La dosi òptima en la UCE no està clarament establerta però sembla que serien suficients dosis baixes de CsA, entre 1 i 3mg/kg/dia. (134,137–139) Els principals efectes secundaris derivats de l'ús de la CsA són la nefrotoxicitat, que és dosi-depenent en la majoria dels casos, i l'augment de la pressió arterial. Per aquest motiu, l'ús de CsA no es recomana de forma contínua més enllà de 2 anys i ha d'haver-hi una monitorització estricta d'aquests efectes secundaris. Tot i això, la CsA segueix sent una bona opció de tractament per a la UCE sobretot en pacients amb presència d'autoreactivitat sèrica (prova del sèrum autòleg positiva). (140)

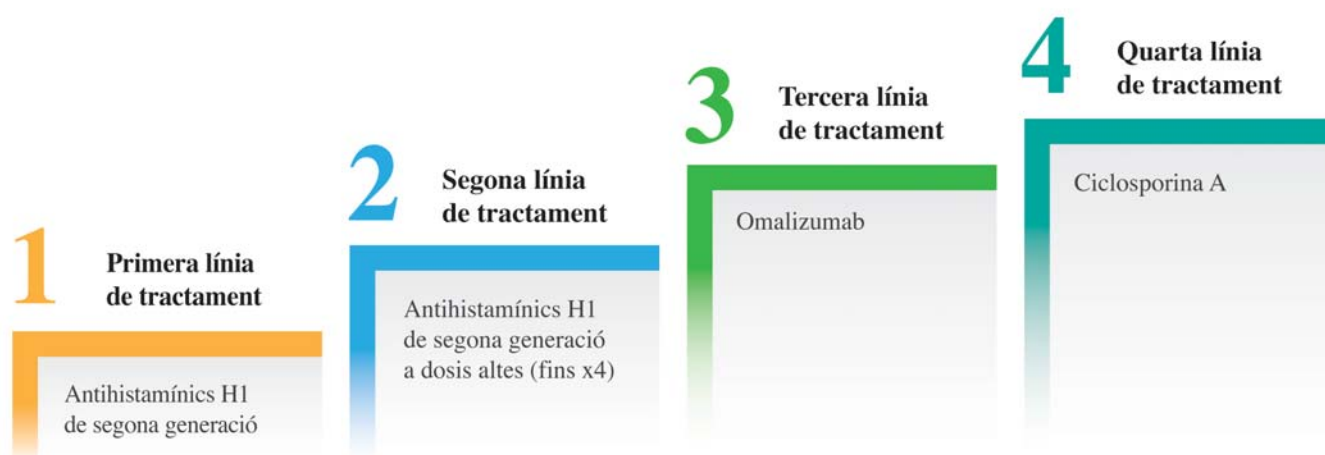
Mecanisme d'acció de la Ciclosporina A

La Ciclosporina A és un inhibidor de la calcineurina que té efectes immunomoduladors i actua prevenint l'activació dels limfòcits T, la formació d'anticossos i l'alliberació de mediadors per part dels mastòcits cutanis. (141)

Predictors de resposta a Ciclosporina A

S'han descrit, com a factors predictors de bona resposta a ciclosporina, els següents paràmetres clínics i de laboratori: 1) més gravetat inicial mesurada per UAS7; 2) una duració curta de la UCE; 3) uns BAT/BHRA positius; 4) uns nivells basals normals de dímer D. (109)

Figura 7. Algoritme de tractament de la UCE segons les recomanacions de les guies EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.



A part dels tractaments clàssics, actualment hi ha múltiples fàrmacs en desenvolupament per als pacients amb UCE refractaris al tractament. (92,142,143)

.03

Hipòtesi

Allò essencial és invisible als ulls.
Antoine de Saint-Exupéry

El coneixement dels mecanismes patogènics de la urticària crònica espontània és limitat i existeixen molt pocs estudis sobre la base genètica de la malaltia. A la pell no lesional dels pacients amb UCE podria existir una expressió augmentada de gens implicats en la resposta inflamatòria que, en cas de confirmar-se, implicaria que la UCE correspon a una malaltia sistèmica amb presència d'inflamació clínica i subclínica.

El coneixement de l'expressió (augmentada o disminuïda) dels gens en la pell lesional i no lesional a la UCE pot significar un pas més en el coneixement i delimitació dels mecanismes implicats en el desenvolupament i persistència de les lesions d'urticària. Una expressió genètica diferencial entre la pell aparentment sana i la pell afectada (i en relació a controls sans) pot ajudar al disseny de biomarcadors i de tractaments més específics.

La UCE és una malaltia heterogènia i els malalts presenten particularitats en relació a les manifestacions clíniques, les comorbiditats associades, el curs de la malaltia i la resposta als tractaments. Postulem que aquestes diferències poden condicionar el pronòstic de la malaltia, essent útil definir diferents fenotips de pacients amb UCE que ens permetin conèixer els factors de mal pronòstic en relació a la duració, l'activitat de la malaltia i la resposta als tractaments habituals.

.04

Objectius

Si un persegueix dos conills, tots dos se li escapen.

Proverbi xinès

L'objectiu principal d'aquest projecte d'investigació consisteix en identificar el perfil d'expressió genètica dels pacients amb urticària crònica espontània mitjançant *microarrays* o matrius d'expressió en teixit (pell sana i afecta) i sang perifèrica i caracteritzar el fenotip dels pacients diagnosticats d'urticària crònica espontània.

Els objectius secundaris són:

1. Identificar possibles vies de senyalització i potencials factors expressats de forma anormal a la UCE potencialment modulables a partir dels resultats dels estudis d'expressió genètica.
 - Estudiar l'empremta genètica de la pell malalta i també de la pell aparentment sana dels pacients amb UCE per veure si hi ha sobreexpressió de gens relacionats amb la inflamació.
 - Estudiar una possible expressió diferencial del receptor d'alta afinitat de la IgE.
2. Identificar les característiques clíniques i demogràfiques en una ampla cohort de pacients amb UCE.
 - Descriure les característiques clíniques, la història natural de la malaltia i la resposta terapèutica.
 - Identificar factors clínics que condicionin la falta de resposta al tractament amb antihistamínics.
 - Identificar paràmetres de laboratori que, actuant com a biomarcadors, puguin contribuir a pronosticar l'activitat de la malaltia, l'evolució de la mateixa i la resposta al tractament.
 - Estudiar el subgrup de pacients amb urticària crònica d'origen autoimmune.
 - Identificar diferents fenotips de la malaltia.

.05

Publicacions

*Hi ha una força motriu més poderosa que el vapor,
l'electricitat i l'energia atòmica: la voluntat.*

Albert Einstein

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecamet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 1

Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement

Ana Giménez-Arnau*, **Laia Curto-Barredo***, Lara Nonell, Eulàlia Puigdecenet, Jose Yelamos, Ramon Gimeno, Silvia Rüberg, Lluís Santamaria-Babi* i Ramon M Pujol*

** A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Santamaria-Babi, R.M.Pujol contributed in the same way and at the same level to this study*

Allergy. 2017 Nov;72(11):1778-1790

DOI: 10.1111/all.13183

Factor d'impacte 2017 (*Journal Citation Reports*): 6.048

1r quartil de la categoria *Allergy*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 2

Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment

Laia Curto-Barredo, Laura Riba-Archilla, Guillem Roura-Vives, Ramon M Pujol i Ana M Giménez Arnau

Acta Derm Venereol. 2018 Jul 11;98(7):641-647

DOI: 10.2340/00015555-2941

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.531

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

ARTICLE 3

Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response

Laia Curto-Barredo, Ramon M Pujol, Guillem Roura-Vives i Ana M Giménez-Arnau

Eur J Dermatol. 2019 Dec 1;29(6):627-635

DOI: 10.1684/ejd.2019.3674

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 3.094

1r quartil de la categoria *Dermatology*

Resum global dels resultats

*Un dia el meu avi em va dir que hi ha dos tipus de persones:
les que treballen, i les que busquen el mèrit.
Em va dir que tractés d'estar en el primer grup: hi ha menys competència aquí.*
Indira Gandhi

La primera part del projecte de recerca s'ha centrat en la caracterització del perfil genètic dels pacients amb UCE mitjançant la realització de *microarrays* o matrius d'expressió en mostra de teixit i sang. Els pacients seleccionats per a aquest treball foren 20 pacients amb UCE greu (UAS7 mitjà 33.6) i no responedors a antihistamínics de segona generació a dosis altes. Un 35.0% eren també refractaris al tractament amb ciclosporina A. La majoria de les pacients estudiades eren dones (14/20, 70.0%) de 51.55 ± 15.7 anys d'edat mitjana i amb una duració de la malaltia llarga, de 4.9 ± 9 anys. Un 20.0% referien la presència concomitant d'angioedema, un 25.0% associava una urticària crònica induïble (urticària dermatogràfica o urticària per pressió retardada) i un

55.0% tenia la prova del sèrum autòleg positiva. Onze pacients presentaven alguna malaltia autoimmunitària associada a la urticària crònica, essent la més freqüent, la tiroïditis de Hashimoto. Els controls sans (n=10) eren 5 homes i 5 dones d'edat mitjana 27.5 ± 5.4 anys.

En les biòpsies cutànies lesionals processades per a hematoxilina-eosina, s'observava una histologia típica de les faves amb edema dèrmic i la presència d'un infiltrat inflamatori mixt perivascular i intersticial.

Es van realitzar 3 comparacions: (**Figura 7**)

1. Sang perifèrica de pacients amb UCE respecte sang perifèrica de controls sans.
2. Pell no lesional de pacients amb UCE respecte pell de controls sans.
3. Pell no lesional respecte pell lesional de cada pacient amb UCE.

En l'estudi comparatiu de sang perifèrica no es van poder objectivar diferències entre grups.

En l'estudi comparatiu de la pell no lesional de pacients amb UCE amb la pell de controls sans, es van objectivar 299 gens diferencialment expressats determinats per *microarrays* o matrius d'expressió. D'aquests, es van seleccionar 39 gens per confirmació mitjançant qPCR i se'n van confirmar 31 (79.5%), la gran majoria relacionats amb una resposta inflamatòria (IL-36, IL-37, IL-1, CD1A), la funció barrera (p.ex. SPINK5, FLG, queratina 10, entre altres) i la reparació dèrmica (p.ex. arginasa 1, proteïna de la matriu extracel·lular 1 o matril·lina).

En l'estudi comparatiu de la pell lesional (fava) amb la pell no lesional de pacients amb UCE es van objectivar 433 gens diferencialment expressats en l'anàlisi de mostres aparellades. D'aquests se'n van seleccionar 142 i se'n van confirmar 103 per qPCR (72.5%).

En aquesta comparació es van identificar múltiples gens relacionats sobretot en la inflamació (p.ex. IL-6, IL-1 β , TNFAIP6, CD69, metal·loproteïnases i múltiples quimiocines com CCL2, CXCL2, CCL4, CCL18, CCL, CCL8,

CXCR2), la coagulació (p.ex. THBS1, receptor de PAF, activador del plasminogen (PLAUR), fVW), la barrera cutània (p.ex. KRT16, KRT86, IVL, AQP3), l'adhesió cel·lular (SELE, ICAM1), la senyalització intracel·lular (FOSB, MYC, regulador de senyalització de proteïnes G: RGS16, RGS1) i la reparació dèrmica (HAS3, FGFBP1).

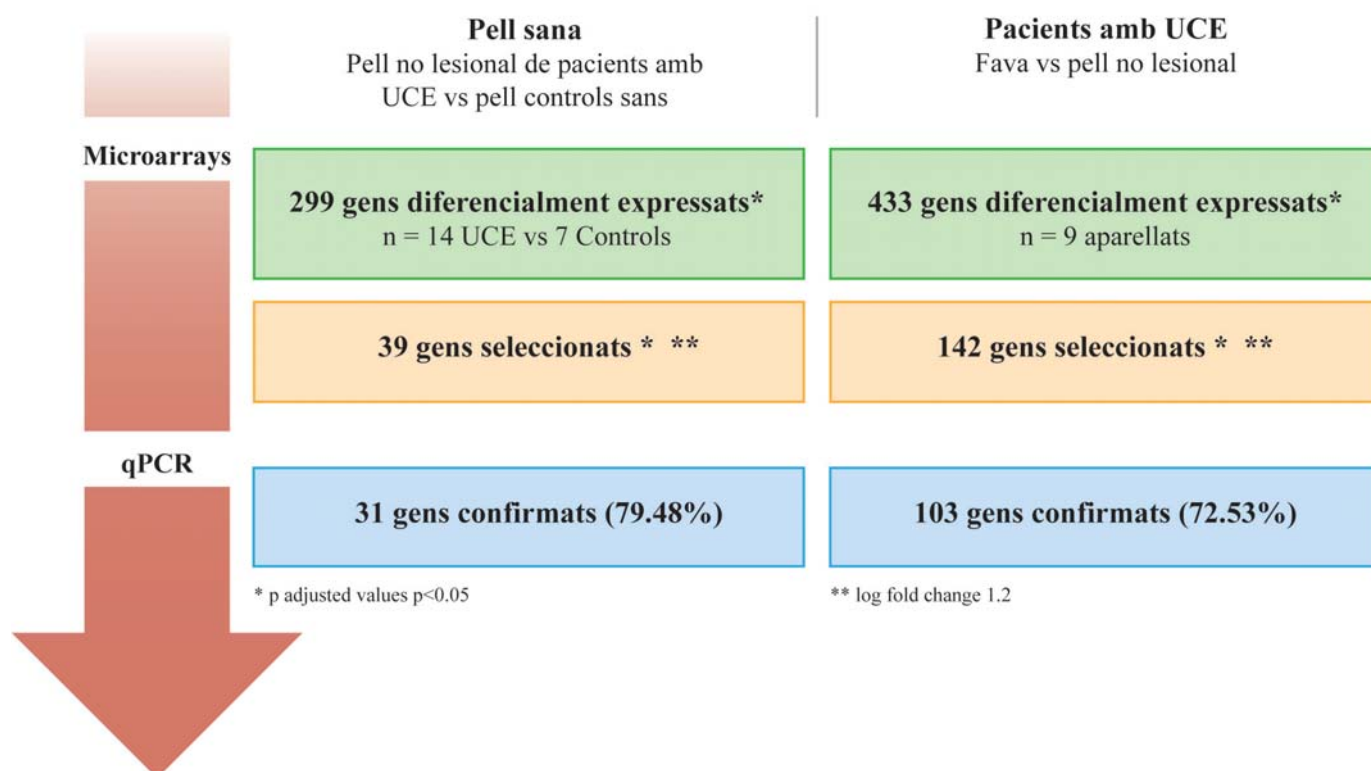
Hem observat la sobreexpressió de gens relacionats amb el receptor d'alta afinitat de la IgE (FcεRI) com FCER1A i FCER1G tant en pell lesional com en pell no lesional al considerar el valor de p no ajustat. No obstant, posteriorment no hem pogut confirmar aquesta sobreexpressió mitjançant qPCR. Altres receptors cel·lulars que si que hem trobat sobreexpressats són el receptor de la IL-4, *Toll Like Receptor 2* (TLR2), receptor 1 del component 5a del complement (C5AR1) i receptors d'immunoglobulines com el fragment FC de IgG, el receptor d'alta afinitat I-b (CD64) o el receptor de baixa afinitat III-a (CD16a).

Amb aquests resultats hem pogut crear diferents xarxes funcionals a través del programari *Ingenuity Pathway*

Analysis (IPA). IPA és una eina que ens permet analitzar i entendre sistemes biològics complexos al buscar interaccions i connexions derivades de la llista dels gens diferencialment expressats. Aquestes xarxes funcionals estan construïdes al voltant d'IL1A, IL-6 (relacionats amb el moviment cel·lular, la resposta inflammatòria i el sistema hematològic); i CCL2 i FOSB (relacionats amb malalties del teixit connectiu, malalties inflammatòries i malalties musculoesquelètiques).

Quan avaluem el número de gens relacionats amb una funció en concret, per exemple la inflamació, en les tres mostres d'estudi (pell de controls sans, pell no lesional i pell lesional de pacients amb UCE greu) podem observar un nombre creixent o decreixent de gens sobreexpressats des de la pell sana fins a la fava. En aquest sentit, trobem 3.039 gens diferencialment expressats que han pogut ser agrupats en 4 grups. Dos d'ells mostren una tendència ascendent i els altres dos, una tendència descendent, però en tots els casos es pot apreciar aquest gradient. (144)

Figura 8. Distribució dels gens estudiats.



La segona part d'aquest treball ha estat centrada en l'estudi de les característiques clíniques i demogràfiques, l'evolució de la malaltia i la resposta als diferents tractaments en una gran cohort de pacients amb urticària crònica espontània. S'han revisat, de forma retrospectiva, les històries clíniques de 1056 pacients amb urticària visitats al nostre centre entre els anys 2001 i 2014. D'aquests, 549 pacients tenien una urticària crònica espontània. El 73.0% (n=402) eren dones amb una edat mitjana de 51.5 ± 15.8 anys. L'edat mitjana al moment de l'inici de la malaltia era de 47.3 ± 16.2 anys. Un 21.7% dels pacients amb UCE debutaven més enllà dels 65 anys d'edat. L'angioedema estava registrat en 89 pacients, representant un 16.4% dels pacients amb UCE. Un 20.2% (n=111) associava alguna UCInd, essent la més freqüent la urticària dermatogràfica, seguida de la urticària per pressió retardada i la urticària colinèrgica. Els pacients que associaven una UCInd, eren més joves que aquells amb urticària crònica espontània exclusiva (49.3 ± 15.4 vs 52.0 ± 15.9 anys; $p=0.0564$).

Pel que fa a l'evolució de la malaltia, el 20.0% dels pacients havien patit més d'un episodi d'UCE durant la seva vida, essent aquest curs recurrent més freqüent en pacients amb UCE sense UCInd associada. D'altra banda, els pacients amb UCE + UCInd, requerien tractament antihistamínic durant períodes més llargs de temps i dosis elevades amb més freqüència (43.0% vs 31.3%; $p<0.05$).

El 15.5% dels pacients amb UCE presentava alteracions tiroïdals, sobretot corresponents a hipotiroidisme subclínic (83.2%). Aquesta associació era més freqüent en pacients amb UCE pura que en pacients amb UCE + UCInd (18.0% vs 5.4% respectivament; $p=0.001$). En canvi, la història personal d'atòpia era més freqüent en pacients amb UCE + UCInd que en pacients amb UCE pura (27.9% vs 16.9%; $p=0.0083$). Les comorbiditats psiquiàtriques, sobretot la depressió, estaven presents en el 4.6% dels pacients amb UCE.

La majoria de pacients amb UCE no sabien què desencadenava o empitjorava l'aparició de faves (64.1%). Quan aquests factors eren coneguts, els més freqüents eren els AINEs i l'estrès.

Els pacients de la nostra cohort tenien un UAS7 mitjà de 20.1 ± 13.2 (rang 0–42) a l'inici de la malaltia. L'UAS3w era superior en els pacients amb UCE +

UCInd respecte aquells amb UCE pura (53.9 ± 28.0 vs 33.5 ± 35.1 ; $p=0.0005$).

No es va observar cap troballa significativa en les proves de laboratori. La prova del sèrum autòleg (ASST) va esdevenir positiva en el 54.2% dels pacients estudiats i la prova del plasma autòleg, en el 46.1%. D'aquells pacients en els quals es van realitzar les dues proves (n=227), només el 6.6% tenien la prova del plasma autòleg positiva de forma exclusiva ($p < 0.0001$). Aquells pacients amb prova d'activació del basòfil (BAT) i ASST +, mostraven valors d'UAS7 més elevats que aquells amb ASST+/BAT- (26.57 ± 10.56 vs 18.40 ± 12.05 ; $p=0.004$).

Un 77.7% de pacients eren refractaris a dosis estàndard d'antihistamínics de segona generació. Aquests pacients refractaris tenien valors d'UAS7 més alts que els no refractaris (21.3 ± 13.3 vs 17.7 ± 12.2 ; $p=0.0359$).

En l'anàlisi multivariant per detectar factors implicats en la falta de resposta a antihistamínics, el valor basal de l'UAS7 es va mostrar com l'únic factor capaç de predir aquesta refractarietat. En pacients amb UAS7 basal >16 , el 84.6% requerien tractaments de tercera línia per al control de la malaltia respecte al 15.4% d'aquells amb UAS7 basal <16 .

Arrel d'aquestes observacions, en el tercer article hem estudiat les següents comparacions per intentar definir diferents fenotips clínics de pacients amb UCE:

1. Urticària crònica espontània vs urticària crònica induïble

La urticària crònica induïble més freqüentment observada va ser la urticària dermatogràfica (31.0%) seguida de la urticària per fred (28.2%), la urticària colinèrgica (23.0%) i la urticària per pressió retardada (11.3%). El 42.3% dels pacients amb UCInd eren homes, un percentatge més elevat que en el grup de la UCE exclusiva que era de 26.8%. Els pacients amb UCInd eren més joves i presentaven una duració més llarga de la malaltia. Aquests també presentaven menys comorbiditats tiroïdals i psiquiàtriques. La bona resposta a antihistamínics de segona generació a dosis estàndard era més

freqüent en pacients amb UCInd que en pacients amb UCE (65.9% vs 49.4%).

En els pacients amb UCE, els fàrmacs i l'estrès eren factors desencadenants i exacerbants freqüents i presentaven més angioedema.

2. Urticària crònica espontània pura vs urticària crònica espontània amb urticària induïble associada

Els subtipus més freqüents d'urticària induïble associada a la UCE foren la urticària dermatogràfica (74.7%) i la urticària per pressió retardada (33.2%). Aquests pacients amb UCE + UCInd presentaven valors d'UAS3w més elevats que els pacients amb UCE exclusiva (53.9 vs 33.5; $p=0.0005$), més atòpia, nivells més elevats d'eosinòfils i IgE total. També presentaven menys malaltia tiroïdal que els pacients amb UCE pura.

3. Un episodi d'urticària crònica espontània vs més d'un episodi

Els pacients amb un sol episodi d'UCE descrivien més comorbiditats psiquiàtriques i més UCInd associada (21.9% vs 13.3%). Els pacients amb més d'un episodi d'UCE, per contra, presentaven una duració més llarga de la malaltia i l'estrès tenia un paper molt important com a desencadenant dels brots. No vam observar diferències quant al resultat de l'ASST o la resposta al tractament entre els dos grups.

4. Edat d'inici de la malaltia <45 anys vs ≥45 anys vs ≥65 anys

L'edat mitjana a l'inici de la malaltia va ser de 37.7 ± 8.6 anys en els pacients de debut <45 anys. Aquests pacients presentaven associació amb alguna UCInd amb més freqüència que els pacients amb debut ≥45 anys (27.3% vs 14.7%; $p=0.0003$).

En els pacients amb debut ≥45 anys, l'edat mitjana fou de 62.4 ± 10.9 . Aquests pacients presentaven més

malalties concomitants (malalties tiroïdals, hipercolesterolèmia i diabetis mellitus).

En els pacients amb debut ≥ 65 anys, trobàvem una associació més freqüent a hipertensió arterial i diabetis mellitus i menys atòpia (21.6% vs 8.1%; $p=0.002$). En aquest subgrup, els fàrmacs eren el principal factor exacerbant. En aquests pacients, observàvem també una menor positivitat per a la prova del sèrum autòleg.

5. Urticària crònica espontània amb autoreactivitat sèrica positiva vs negativa

La majoria de pacients amb autoreactivitat sèrica positiva eren dones (80.4%). Aquestes pacients mostraven valors més elevats d'UAS7 (22.9 vs 17.1; $p=0.0001$) i UAS3w (46.5 vs 29.6; $p=0.0002$). Els fàrmacs eren un factor exacerbant freqüent.

.07

Discussió

*Hi ha dues paraules meravelloses: Per què?, que els nens, tots els nens, pronuncien.
Quan deixen de fer-ho, la raó més freqüent és que ningú es va molestar a respondre.
Ningú va fomentar ni conrear el sentit – innat del nen – de l'aventura vital.*

Eleonor Roosevelt

cel·lular i la coagulació. Hi ha una progressió (ascendent o descendent) en l'expressió genètica, des de la pell sana de controls fins a la fava.

És interessant remarcar que la pell aparentment sana, presenta també múltiples canvis des del punt de vista de l'expressió genètica. A més a més, hem identificat possibles mecanismes prèviament poc implicats en la fisiopatogènia de la UCE com els relacionats amb la barrera cutània.

Estudi comparatiu de la pell no lesional de pacients amb UCE amb la pell de controls sans

En aquesta comparació es van confirmar 31 gens diferencialment expressats, la gran majoria relacionats amb una resposta inflamatòria, la funció barrera i la reparació dèrmica.

Pel que fa a la **inflamació**, hem pogut observar sobreexpressió de múltiples citocines i interleucines implicades en la maduració de les cèl·lules dendrítiques com per exemple la IL-37, factors del complement, proteïnes relacionades amb la immunitat innata com CD1a i IL-36γ i també proteïnes relacionades amb la senyalització intracel·lular.

La IL-36γ és una citocina de la família de la IL-1 que s'ha relacionat amb la hiperplàsia epidèrmica en malalties cutànies com la psoriasi o la dermatitis de contacte i s'ha proposat com a biomarcador de diagnòstic per diferenciar la psoriasi de l'èczema. (145,146)

La IL-37 és també una citocina de la família de la IL-1 amb un paper antiinflamatori implicada en la comunicació entre la immunitat innata i adaptativa. IL-37 té la capacitat de suprimir respostes immunes excessives i té, per tant, un paper protector davant de malalties autoimmunes.(147)

La pell no lesional (aparentment sana) de pacients amb UCE mostra, doncs, un estatus inflamatori subclínic permanent. Aquest fenomen havia estat descrit prèviament en altres malalties inflamatòries dermatològiques com la psoriasi o la dermatitis atòpica i també en la urticària crònica espontània, tot i que amb menor evidència.

7.1. Caracterització genètica dels pacients amb urticària crònica espontània

Arrel d'aquest treball d'investigació, hem pogut observar com en la pell no lesional, sense faves, dels pacients amb UCE hi ha sobreexpressió de diversos gens relacionats amb l'homeòstasi epidèrmica i la reparació dèrmica. Aquesta signatura genètica no s'observa en la pell dels controls sans.

A l'estudiar la pell lesional, amb faves, dels pacients amb UCE i comparar-la amb la pell no lesional (aparentment sana), hem observat la sobreexpressió de múltiples gens implicats en diferents funcions biològiques com la diferenciació epidèrmica, la inflamació, la senyalització intra-

Caproni i col·laboradors van demostrar que la pell sense faves de pacients amb urticària crònica espontània amb autoreactivitat sèrica mostrava sobreexpressió d'alguns marcadors d'inflamació com citocines, molècules d'adhesió cel·lular i limfòcits en biòpsies cutànies, suggerint una activitat inflammatòria generalitzada en la pell no lesional. (69) Metz i col·laboradors en un estudi molt recent, en canvi, no troben una signatura genètica específica a la pell no lesional dels pacients amb UCE. Aquests autors només troben 9 gens diferencialment expressats en aquesta comparació. Els gens que troben sobreexpressats són: CD209 (gen relacionat amb les cèl·lules dendrítiques), C1QB (complement), MPEG1 (cicle cel·lular) i IL10RA (inflamació). Entre els gens amb expressió disminuïda trobem SLC47A2 (transportador), CRABP1 (proteïna de la família de la vitamina A) i EDNRB (receptor de l'endotel·lina). Cap d'aquests gens coincideixen amb els trobats en el nostre estudi. (148)

D'altra banda, diversos autors han descrit també l'augment d'expressió de molècules d'adhesió cel·lular solubles com ELAM i VCAM en pell no lesional de pacients amb UCE indicant la presència d'un estat inflamatori latent que s'ha denominat "estat urticarial". (149,150) En el nostre treball no hem pogut demostrar la sobreexpressió dels gens relacionats amb aquestes molècules.

La **funció barrera** no és, *a priori*, una via coneguda implicada en la fisiopatogènia de la UCE a diferència d'altres malalties inflamatòries cutànies com, per exemple, la dermatitis atòpica o la psoriasi. No obstant, en la pell aparentment sana dels pacients amb UCE hem observat una sobreexpressió molt marcada de gens relacionats amb la diferenciació epidèrmica. Dels 31 gens confirmats per qPCR, 19 estaven relacionats amb aquesta funció. Entre ells trobem la sobreexpressió de gens tan importants com el de la filagrina (FLG), la queratina 10, el gen SPINK5 o múltiples gens implicats en la síntesi de proteïnes de l'estrat corni (família *Late Cornified Envelope*, [LCE]).

La filagrina és una proteïna essencial per al control de la pèrdua transepidèrmica d'aigua (TEWL) i el manteniment de la hidratació de l'estrat corni mitjançant la producció del factor natural d'humidificació o *Natural Moisturizing Factor*. Aquest factor natural hidratant està compost per àcids orgànics derivats de la filagrina com

trans-UCA i PCA. El dèficit de filagrina produeix una alcalinització del pH normal de la pell que predispone a la sobreinfecció cutània per bacteries com l'*Estafilococ daurat* o *S. aureus*.

El gen de la FLG, localitzat al cromosoma 1q21, està mutat i amb una expressió disminuïda fins en un 30% de pacients amb dermatitis atòpica. Aquest dèficit de filagrina és un dels factors causals més coneguts de la disfunció de la barrera cutània.

A diferència de la dermatitis atòpica, en els nostres pacients amb UCE hem observat una sobreexpressió del gen de la filagrina en la pell no lesional al comparar-la amb la pell de controls sans. En un estudi previ, Ye i col·laboradors, van observar també un augment de l'expressió de la filagrina en la pell lesional i no lesional de pacients amb UCE, tant a nivell genètic com d'expressió proteica. En aquest treball, a més a més, la sobreexpressió de la FLG s'associava de forma directa a una activitat més intensa de la malaltia mesurada mitjançant l'escala UAS. Al comparar la pèrdua transepidèrmica d'aigua entre pacients atòpics, pacients amb urticària i controls sans, van observar un augment de TEWL en pacients atòpics però no en pacients amb urticària ni tampoc en controls sans. D'altra banda, van observar que els pacients amb urticària crònica i sobreexpressió del gen de la filagrina tenien un pH cutani inferior al dels controls sans. Aquesta troballa podria explicar per què, tot i el rascat crònic dels pacients amb UCE, les infeccions per *S. aureus* són anecdòtiques, i més si es comparen amb les que pateixen els pacients amb dermatitis atòpica.

Aquests autors proposen que l'augment de *cis*-UCA, un metabòlit de la FLG, podria estar implicat en l'aparició de les faves pels següents mecanismes:

- Inducció potent de la síntesi de prostaglandines (PGE2) i algunes citocines com el TNF- α , IL-6 i IL-8, totes elles implicades en la patogènia de la urticària crònica.
- Efecte sinèrgic amb la histamina en la producció de PGE2 per part dels queratinòcits humans.
- Estimulació directa i indirecta (a través de la inducció de l'alliberació de neuropèptids per part dels nervis sensitius de la pell) de l'activació del mastòcit cutani.

D'altra banda, la FLG és una proteïna rica en histidina i podria estar relacionada amb un augment en la síntesi d'histamina a través de l'histidina decarboxilasa dels mastòcits. (72)

En la pell no lesional dels pacients amb UCE també hem objectivat la expressió diferencial d'altres gens relacionats amb la funció barrera com el gen que codifica per la queratina 10 o el gen SPINK5, entre altres. A diferència del que observem en la urticària crònica on existeix una sobreexpressió d'aquests gens, la pèrdua de funció dels mateixos s'ha associat a diverses malalties on la barrera cutània està malmesa com diferents tipus d'ictiosis i quadres eczematosos similars a la dermatitis atòpica.

La queratina 10 pertany a la superfamília de proteïnes dels filaments intermedis que formen part del citoesquelet de les cèl·lules epitelials. Mutacions de pèrdua de funció en aquest gen s'han associat a diferents subtipus d'ictiosis com la hiperqueratosi epidermolítica, la ictiosi de Curth-Macklin, la ictiosi en confeti i la ictiosi epidermolítica anular. D'altra banda, el gen SPINK5 codifica per inhibidors de serin proteases i juga un paper important en l'homeòstasi de la pell. Mutacions i polimorfismes genètics en SPINK5, produeixen fenotips tipus dermatitis atòpica. Un clar exemple el trobem en la síndrome de Netherton, malaltia genètica causada per mutacions en el gen SPINK5 que es manifesta des del punt de vista cutani amb lesions eczematoses greus tipus dermatitis atòpica, entre altres.

En la pell no lesional dels pacients amb UCE trobem sobreexpressades algunes **proteïnes d'adhesió cel·lular relacionades amb la diferenciació epidèrmica** com la desmocolina 1, l'epiplaquina, la corneodesmosina o la proteïna *Gap Junction* beta 4.

També hem pogut observar, en la pell no lesional dels pacients amb UCE, un augment de l'expressió de gens relacionats amb la reparació i remodelació de la dermis com l'arginasa 1, la proteïna de la matriu extracel·lular 1 o la matril·lina.

Estudi comparatiu de la pell lesional (fava) amb la pell no lesional de pacients amb UCE

En aquesta comparació hem pogut identificar 103 gens diferencialment expressats relacionats sobretot amb la inflamació, la coagulació, la barrera cutània, la senyalització intracel·lular i la reparació dèrmica. Alguns dels gens que hem trobat diferencialment expressats coincideixen amb les troballes realitzades per Patel i col·laboradors i Metz i col·laboradors. Entre ells SELE, CCL2, CCL4, CD69, ADAMTS, STEAP4, MYC, TNFAIP6, S100A8, S100A9, KRT6A, KRT16. (68,148)

Hem identificat múltiples gens relacionats amb **la immunitat i la inflamació**. La llista de citocines, interleucines, molècules d'adhesió cel·lular, estrès oxidatiu, etc. és llarga i es pot consultar completa a l'article corresponent. (144) A destacar, hem observat la sobreexpressió d'IL-6, IL-1 β , TNFAIP6 i múltiples quimiocines com CCL2, CXCL2, CCL4, CCL18, CCL, CCL8, CXCR2.

IL-6 és una de les interleucines que més s'han implicat en la fisiopatogènia de la urticària crònica. S'han trobat nivells elevats d'IL-6 a sang i pell de pacients

amb UCE i aquests nivells s'han relacionat de forma directa amb l'activitat de la malaltia. (35,36) En un estudi recent, s'ha observat que l'expressió d'IL-1 β també es troba significativament elevada en la pell dels pacients amb UCE, i més elevada en els pacients amb ASST positiva. (37) A més a més, IL-1 β és una interleucina molt important en algunes síndromes autoinflamàtories en les quals tractaments biològics anti-IL1 com anakinra, canakinumab i rilonacept han canviat radicalment el pronòstic d'aquests pacients. De la mateixa manera, doncs, aquesta podria ser una diana terapèutica en alguns pacients amb UCE. Hi ha en marxa diversos assajos clínics per avaluar l'eficàcia de fàrmacs anti-IL-1 en la UCE com rilonacept i canakinumab. (143)

CCL2 és una quimiocina secretada per monòcits, macròfags i cèl·lules dendrítiques i està implicada fonamentalment en la quimiotaxis. A més a més, té la capacitat d'induir l'alliberació d'histamina per part dels basòfils i mastòcits. La seva sobreexpressió a nivell genètic ha estat descrita per diversos autors, suggerint un rol important en la patogènia de la UCE. (68,148)

Altres gens relacionats amb el TNF- α (TNFAIP6) i els seus receptors (TNFRSF10C, TNFRSF12A) també estan sobreexpressats en els nostres pacients, suggerint una implicació en la gènesi de la fava. Patel i col·laboradors també van observar una sobreexpressió en TNFAIP6. (68) La presència de polimorfismes en la regió promotora de TNF- α s'ha relacionat amb malalties inflamàtories cròniques pruriginoses de la pell com la dermatitis de contacte o la urticària induïda per àcid acetilsalicílic. Tavakol i col·laboradors, a més a més, van identificar polimorfismes en la regió promotora de TNF- α en pacients amb UCE. (67)

La IL-4, interleucina implicada en les respostes de tipus 2, és una molècula molt important en algunes malalties inflamàtories cutànies com la dermatitis atòpica. Dupilumab és un anticòs monoclonal dirigit contra la subunitat α del receptor de la IL-4 i ha mostrat molta eficàcia en els pacients amb dermatitis atòpica moderada-greu. En la urticària crònica s'han observat nivells sèrics elevats tant d'IL-4 com d'IL-13. Dupilumab podria esdevenir, doncs, una opció terapèutica en alguns pacients amb UCE. En aquest sentit s'ha demostrat efectiu en alguns pacients refractaris a omalizumab i actualment hi ha dos

assajos clínics fase 2a per avaluar l'eficàcia i seguretat de dupilumab en la urticària crònica. (143,151)

Altres gens que hem trobat sobreexpressats en la pell lesional dels pacients amb UCE greu són metal·loproteïnases (ADAMTS4, ADAMTS1, ADAMTS8), CD69 (molècula relacionada amb l'activació de limfòcits T) i reguladors de senyalització de proteïnes G (RGS16, RGS1). Alguns d'aquests, com ADAMTS i CD69, coincideixen amb el que s'ha observat en altres estudis. (68,148)

També hem pogut objectivar un augment o disminució d'expressió d'alguns gens relacionats amb la **funció plaquetària i la coagulació**.

Les plaquetes són activades durant els processos inflamatoris i tenen la capacitat de modular la resposta immune mitjançant l'alliberació de diversos mediadors inflamatoris. En la UCE, les plaquetes podrien tenir un paper en la síntesi de mediadors inflamatoris implicats en l'alliberació d'histamina per part de basòfils i mastòcits. Així mateix, s'ha observat que les plaquetes humanes també alliberen histamina i expressen els receptors d'alta i baixa afinitat de la IgE. (152)

Els pacients amb UCE tenen nivells significativament més elevats de volum plaquetari mig (VPM o MVP per les seves sigles en anglès) i amplitud de distribució plaquetària (ADP o PDW per les seves sigles en anglès) que els controls sans i aquests marcadors plaquetaris podrien indicar un pitjor pronòstic de la malaltia en termes de gravetat de la mateixa calculat mitjançant l'escala *Urticaria Severity Score* (USS). (36,153) També s'ha pogut identificar més activació plaquetària en pacients amb autoreactivitat sèrica (APST positiu). (153)

Els gens sobreexpressats relacionats amb la coagulació són els següents:

- Trombospondina 1 (THBS1). La trombospondina 1 és una proteïna d'unió a l'heparina amb activitat antiangiogènica i que s'ha implicat també en múltiples fases de la resposta inflamàtòria i en algunes malalties autoimmunes. Recentment s'ha relacionat amb la fisiopatogènia de la urticària pel seu paper en la vasodilatació i extravasació endotelial. Puxeddu i col·laboradors han observat nivells elevats de trombospondina 1 i endos-

tatines en pacients amb urticària crònica espontània de forma independent a la gravetat de la malaltia. (154)

- Receptor de PAF (PTAFR). El factor d'activació plaquetària (PAF) és un potent mediador de l'agregació plaquetària i altres funcions biològiques com la mediació de reaccions al·lèrgiques. PAF és capaç d'induir la desgranulació dels mastòcits, l'activació de macròfags i neutròfils i la quimiotaxi i activació dels eosinòfils. (31) S'ha observat que la injecció intradèrmica de PAF produeix una fava pruriginosa que és independent de l'alliberació d'histamina i la desgranulació dels mastòcits cutanis. (155) La troballa del receptor sobreexpressat a la fava és interessant des del punt de vista terapèutic ja que disposem d'un antihistamínic de segona generació amb funció anti-PAF, la rupatadina, que podria tenir rellevància en el tractament d'aquests pacients amb UCE.
- Activador de plasminogen (PLAUR) i membres de la família d'inhibidors de la Serpin peptidasa (SERPINB3, SERPINA1, SERPINE1). Aquests gens també han estat identificats per altres autors. (148)

El gen del factor Von Willebrand (fVW), en canvi, es trobava diferencialment poc expressat.

El factor de von Willebrand és una proteïna que es sintetitza a les cèl·lules endotelials i megacariòcits i s'emmagatzema als grànuls alfa de les plaquetes, entre altres. La funció del fVW és transportar i estabilitzar el Factor VIII i forma part de la funció d'adhesió i agregació de les plaquetes. El fVW s'ha relacionat amb la presència d'angioedema en diversos treballs, sobretot en l'angioedema mediat per bradikinina (hereditari i secundari a IECAs). (156–158)

Pel que fa a la **funció barrera**, la pell lesional dels pacients amb UCE mostra sobreexpressió de múltiples gens (21/103) reafirmant la troballa realitzada en la comparació prèvia i, a més a més, suggerint un gradient quant a la sobreexpressió de gens relacionats amb la funció barrera en aquests pacients des de la pell no lesional fins a la fava.

Els principals gens i famílies de gens relacionats amb la diferenciació epidèrmica i la reparació dèrmica en aquesta comparació són els següents:

- Queratina 16 (KRT16), queratina 86 (KRT86; KRT81), queratina 6C (KRT6C). Relacionades amb el manteniment de la barrera cutània i la reparació dèrmica. Aquests gens també han estat identificats per Metz i col·laboradors. (148)
- Involucrina (IVL). Codifica la involucrina, una proteïna citoplasmàtica relacionada amb la queratinització que juga un paper important en la diferenciació epidèrmica.
- Aquaporina (AQP3). Codifica per una proteïna transmembrana que regula el flux d'aigua i altres partícules a través de la membrana cel·lular.
- Família *Small Proline-Rich Protein* (SPRR 2D, 2A, 2F, 2C, 1B, 2G, 1A, 2B)
- Família de proteïnes associades a la queratina (KR-TAP 3-1, 1-5, 1-1, 9-4, 4-, 26-1, 4-7)
- Inhibidor de la peptidasa 3 (PI3) (148)
- Reparació dèrmica: HAS3 (*Hyaluronan Synthase 3*), FGFBP1 (*Fibroblast Growth Factor Binding Protein 1*)

Pel que fa a les molècules d'**adhesió cel·lular**, en aquesta comparació si que trobem sobreexpressió d'alguns gens que codifiquen per molècules implicades prèviament en la fisiopatogènia de la urticària crònica com la Selectina (SELE) i ICAM1. Aquestes molècules d'adhesió juguen un paper important en la migració de les cèl·lules inflammatòries al lloc de la inflamació. (68,148)

Per últim, hem pogut identificar la sobreexpressió de múltiples factors implicats en la **senyalització i la transcripció intracel·lulars** com FOSB, MYC o reguladors de la senyalització de les proteïnes G com RGS 16 i 1; i en el metabolisme lipídic com la fosfolipasa A2 o la sintetasa prostaglandin-endoperoxid 2.

L'expressió genètica diferencial és ascendent o descendent i uniforme des de la pell sana (control sa) fins a la fava, passant per la pell aparentment sana del pacient amb UCE; mostrant una clara relació entre els diferents estats no només des del punt de vista clínic, sinó també en l'empremta genètica. En l'estudi de la fava o pell lesional, és on trobem una expressió diferencial més important de gens implicats en múltiples funcions, indicant la presència d'un procés inflamatori molt actiu. D'altra banda, la pell sana dels pacients amb UCE greu, lluny de tenir una expressió genètica semblant a la dels controls, mostra també una signatura genètica particular amb múltiples gens diferencialment expressats relacionats principalment amb la diferenciació epidèrmica, la inflamació i la reparació dèrmica. Aquesta troballa recolza la idea que la pell "aparentment sana" dels pacients amb urticària crònica espontània greu, no ho és en realitat. Per tant, en aquests pacients amb urticàries cròniques molt actives, tota la pell en conjunt estaria alterada i mostraria signes subclínic d'inflamació.

La comparació aparellada entre pell lesional i pell no lesional de pacients amb UCE mostra doncs, un ample espectre de gens involucrats en la resposta inflamatòria, corroborant així que en la urticària crònica espontània hi ha una inflamació crònica i persistent molt important.

Metz i col·laboradors, han demostrat que aquesta empremta genètica en la pell lesional dels pacients amb UCE es reverteix després del tractament amb omalizumab i això va lligat a l'efectivitat clínica del fàrmac. Aquest canvi en l'expressió genètica a la pell lesional o fava, podria ser degut a una menor activació del mastòcit mitjançant la interacció de la IgE sèrica i el receptor d'alta afinitat de la IgE que comportaria una menor desgranulació i alliberació/síntesi *de novo* de mediadors proinflamatoris. D'altra banda, aquests autors no observen canvis en l'expressió genètica de la pell no lesional després de 12 setmanes de tractament. (148)

7.2. Caracterització fenotípica dels pacients amb urticària crònica espontània

La UCE és una malaltia heterogènia que pot variar molt d'un pacient a un altre pel que fa a l'activitat de la malaltia, la duració i la resposta als diferents tractaments. Hi ha descrits a la literatura alguns paràmetres clínics indicadors de pitjor pronòstic de la UCE en termes de més duració i/o gravetat com serien el sexe femení, l'activitat basal de la malaltia, la presència d'angioedema concomitant, l'associació amb algun tipus d'urticària crònica induïble, la presència d'autoreactivitat sèrica o la presència d'hipersensibilitat a AINEs. (19,21)

Dades epidemiològiques

En la nostra sèrie de pacients hem pogut corroborar que la majoria de pacients amb UCE són dones però, en canvi, en les nostres pacients l'edat mitjana a l'inici de la malaltia és més elevada que la descrita prèviament en la literatura i l'edat mitjana en el moment de la primera visita, encara més. Segons la literatura mèdica, la UCE és una malaltia que afecta

a adults joves amb un pic d'incidència entre els 20 i els 40 anys i que afecta de forma predominant a les dones. (1,10,13–19) Aquesta diferència entre l'edat al primer episodi i l'edat a la primera visita ens dona una idea de la demora en el diagnòstic de les pacients amb UCE.

En els nostres pacients, aquesta demora en el diagnòstic és de 12 mesos de mediana. Per altra banda, el temps que passa des del primer símptoma d'UCE fins a arribar a una consulta especialitzada d'urticària crònica és de més de 4 anys. Aquestes dificultats en el correcte diagnòstic dels pacients amb UCE i l'arribada a la consulta especialitzada es pot explicar pel desconeixement de la malaltia per part d'alguns especialistes com metges d'atenció primària i metges d'urgències, sovint primer punt de contacte del pacient amb el sistema de salut.

Quant a l'edat dels nostres pacients, també hem pogut identificar un grup no menyspreable que debuten més enllà dels 65 anys. Aquest debut tardà ha estat prèviament descrit a la literatura com una situació molt més infreqüent que afectaria entre el 4.4 i el 9.4% del total de pacients amb UCE. (159,160) Segons les nostres dades, la urticària de l'ancià, com s'ha anomenat en la literatura mèdica quan debuta en pacients que tenen més de 60-65 anys, representa un subgrup/fenotip diferent que requereix ser estudiat.

Característiques clíniques

Tots els pacients de la nostra sèrie presentaven faves de mida i duració variable com a signe guia de la seva UCE. L'angioedema, en canvi, només estava present en el 16.2% dels pacients, segons les històries clíniques. Aquest percentatge és molt inferior al descrit a la literatura, on fins un 50% de pacients amb UCE associen angioedema. (7) Creiem que aquest percentatge tan baix no és real i que podria explicar-se per un biaix d'informació donat que es tracta d'un estudi retrospectiu i, possiblement, no sempre s'interrogava per aquest signe de la UCE. Aquest fet podria justificar el baix percentatge de pacients amb angioedema registrat ja que sovint el propi pacient no relaciona l'aparició de les faves amb l'aparició ocasional d'angioedema, per exemple, labial o palpebral. Derivat de l'estudi ASSURE en el que es van estudiar a 673 pacients amb UCE sabem que en molts casos el

personal sanitari no registrava l'angioedema a les històries clíniques. Concretament, d'un 30% de pacients amb UCE que referien haver tingut angioedema no se'n tenia constància a la seva història clínica. Podem dir, per tant, que la incidència de l'angioedema en els pacients amb UCE probablement s'ha infraestimat durant molt de temps malgrat el seu impacte en la qualitat de vida dels pacients que el pateixen. (7)

Una cinquena part dels pacients amb UCE presentaven, de forma concomitant, alguna forma d'urticària crònica induïble, una dada concordant amb la literatura. La més freqüent en la nostra sèrie és la urticària dermogràfica, seguida per la urticària per pressió retardada i la urticària colinèrgica (a la literatura: 1^a urticària demogràfica i 2^a urticària al fred). (10,23,26)

Altres comorbiditats observades en els nostres pacients amb UCE són les malalties tiroïdals, predominantment l'hipotiroïdisme i les malalties atòpiques (considerant dintre d'aquest grup la rinoconjuntivitis al·lèrgica, l'asma i la dermatitis atòpica). La freqüència d'aquestes associacions és diferent en funció de si els pacients amb UCE tenen alguna UCInd associada o no. Els pacients amb UCE i una UCInd associada, presenten menys malaltia tiroïdal i més malaltia atòpica. En aquest sentit, Altrichter i col·laboradors han estudiat l'associació entre atòpia i urticària colinèrgica i han observat que un 57% dels pacients que pateixen aquest subtipus d'urticària induïble associen algun tipus de comorbiditat atòpica. Aquests mateixos autors també han observat que la presència d'atòpia en pacients amb urticària colinèrgica s'associa amb una malaltia més greu, més activa i amb més impacte en la qualitat de vida. (161)

Per últim, quant a l'activitat de la malaltia mesurada mitjançant l'UAS7, els nostres pacients tenien una urticària crònica espontània moderada, amb un UAS7 mitjà de 20.1. (76) S'ha de tenir en compte que es tracta de pacients seguits a una consulta especialitzada d'urticària crònica, el que explicaria l'elevada activitat dels mateixos.

Evolució natural de la malaltia

La urticària crònica espontània és considerada una malaltia de curs autolimitat en el temps i en la majoria de pacients els símptomes es resolen entre 1 i 5 anys. En la nostra

sèrie, la gran majoria dels pacients estaven lliures de malaltia als 5 anys de seguiment però un 8.4% encara seguien rebent tractament per a la UCE més enllà del cinquè any. (11,21) Aquest percentatge resultava menor en els pacients amb urticària crònica induïble pura però, en canvi, els pacients que associaven els dos tipus d'urticària (UCE + UCInd), requerien tractament i seguiment durant més temps.

D'altra banda, una cinquena part dels pacients amb UCE referien haver tingut més d'un episodi d'urticària crònica espontània al llarg de la seva vida (UCE recurrent). El temps que ha de transcórrer entre dos episodis d'UCE per a considerar la malaltia com una UCE recurrent no està ben definit. Kim i col·laboradors consideren que una UCE té un curs recurrent quan el pacient desenvolupa un nou brot de la malaltia havent transcorregut almenys 6 mesos sense tractament des de l'últim episodi d'UCE. (162) Nosaltres vam considerar que havien de passar un mínim de 12 mesos sense tractament entre dos episodis d'UCE per poder classificar-la com a urticària recurrent. Aquest subgrup de pacients representa un fenotip particular d'UCE poc descrit a la literatura.

Factors pronòstics clínics o de laboratori de duració de la malaltia

De la nostra sèrie, aquells pacients amb una duració més llarga de la malaltia presentaven com a característiques diferencials una edat superior als 45 anys en el moment de debut de la malaltia, alguna UCInd associada o una urticària crònica espontània de curs recurrent. De forma particular, els pacients d'aquest últim grup, presentaven una duració menor de cada episodi individual però en global, una durada més llarga de la malaltia.

No hem pogut relacionar la presència o absència d'autoreactivitat sèrica ni l'angioedema amb la duració de la malaltia. En el cas de l'angioedema, aquesta manca de relació possiblement sigui deguda a la petita mida mostral disponible (n=89). (19,163)

Factors pronòstics clínics o de laboratori d'activitat de la malaltia

Els factors que hem identificat associats a una malaltia més greu en termes d'activitat són la presència d'autoreactivitat sèrica (ASST i/o BAT positius) i aquells que associaven alguna UCInd. (46) Quant a l'autoreactivitat sèrica, en un treball realitzat pel nostre grup vam poder observar com els pacients que presentaven una prova del sèrum autòleg positiva i concomitantment una sobreexpressió de CD63 per part dels basòfils, tenien valors més elevats d'UAS, UAS7 i UAS3w i patien, per tant, una malaltia més activa. (54)

En l'estudi PURIST es van estudiar 182 pacients amb UCE amb les tres exploracions complementàries utilitzades per demostrar una causa autoimmunitària en la urticària crònica (ASST, BAT i BHRA) i els autors van classificar els pacients en 3 grups: 1) urticària crònica autoimmunitària (els que tenien les tres proves positives, 8%); 2) urticària crònica autoimmunitària parcial (pacients amb una o dues proves positives, 80%) i 3) pacients amb UCE no autoimmunitària (12%). Aquests autors van observar que en els pacients amb UCA (grups 1 i 2), els nivells d'IgE eren més baixos però, en canvi, tenien nivells més elevats

d'IgG anti-TPO. Els pacients amb UCA mostraven també més activitat (UAS7) però no van mostrar diferències en la duració de la malaltia, la presència d'angioedema i les escales de qualitat de vida. (164)

No hem pogut relacionar la gravetat de la malaltia mesurada mitjançant l'activitat de la mateixa amb altres factors que havien estat mencionats prèviament com la presència d'angioedema, les malalties tiroïdals ni cap paràmetre de laboratori (DD, IgE, PCR, VSG, ANA, anticossos anti-tiroïdals, etc.). (19,163,165,166) El sexe femení o la hipersensibilitat a AINEs tampoc els hem pogut relacionar amb un pitjor pronòstic de la malaltia.

Taula 4. Factors relacionats amb un pitjor pronòstic en pacients amb urticària crònica espontània.

MÉS DURACIÓ DE LA UCE	MÉS ACTIVITAT DE LA UCE
· Debut ≥ 45 anys · UCE + UCInd · UCE recurrent	· Autoreactivitat sèrica (ASST+/BAT+) · UCE + UCInd

Factors pronòstics clínics o de laboratori de resposta al tractament amb antihistamínics

Dels pacients de la nostra sèrie, més del 75% eren refractaris a dosis estàndard d'antihistamínics (primera línia de tractament de la UCE). (2)

En l'anàlisi multivariant incloent 42 variables clíniques i de laboratori vam detectar, com a únic factor que ens pot ajudar a saber si un pacient respondrà o no al tractament amb AH, el valor de l'UAS7 basal. De fet, en pacients amb UAS7 basal entre 0 i 15 (malaltia lleu segons els estats de salut proposats per Stull i col·laboradors (76)), pràcticament el 60% responien a antihistamínics a dosis estàndard. En canvi, quan el valor de l'UAS7 basal era superior a 16 (malaltia moderada o greu), el 85% de pacients requerien tractaments de tercera línia per al control de la malaltia segons les guies europees publicades a 2014, les vigents en el moment de realitzar aquest treball (Omalizumab, Ciclosporina o Montelukast). (1)

Definició de fenotips

Basant-nos en les dades obtingudes arrel del segon estudi d'aquest treball de tesi, hem agrupat els pacients i hem

realitzat diverses comparacions per intentar identificar fenotips de la malaltia basant-nos en criteris estadístics. Les comparacions realitzades són les següents:

1. Urticària crònica induïble pura vs Urticària crònica espontània pura

La presència d'una urticària crònica induïble s'ha proposat com un factor pronòstic important tant a la literatura mèdica com en el nostre primer treball. (19,21,46) A part d'una duració i una activitat més elevades en els pacients amb UCE i alguna UCInd associada, hem pogut observar també altres característiques pel que fa a comorbiditats i factors desencadenants.

Per tal d'afinar una mica més en les característiques de les UCInd i la UCE, hem volgut fer una nova comparació entre pacients UCE pura (sense UCInd associada) i pacients amb UCInd pura i hem pogut observar algunes diferències significatives entre aquests dos grups de pacients pel que fa a epidemiologia, comorbiditats, factors desencadenants o exacerbants i duració de la malaltia. Les principals troballes s'enumeren a la **taula 5**.

Taula 5. Principals diferències segons el tipus d'urticària crònica: urticària crònica espontània pura (UCE), urticària crònica induïble pura (UCInd) i UCE + UCInd.

UCE + UCInd (vs UCE pura)	UCInd pura (vs UCE pura)
· No diferències en dades sociodemogràfiques · Més atòpia · Menys malalties tiroïdals · No diferències en angioedema · Menys efecte de l'estrès com a desencadenant · No diferències en autoreactivitat sèrica · Més activitat i duració més llarga de la malaltia	· Pacients més joves · No diferències en quant al gènere · Menys comorbiditats tiroïdals i psiquiàtriques · Menys angioedema · Duració més llarga de la malaltia · Els fàrmacs i l'estrès tenen un paper més discret com a desencadenants o exacerbants

2. Urticària crònica espontània no recurrent vs recurrent

Els pacients amb urticària crònica recurrent no mostren diferències en les dades sociodemogràfiques respecte als pacients amb un episodi únic. No obstant, sí que hem observat diferències rellevants quant a les comorbiditats.

Els pacients amb UCE recurrent referien menys malalties o trastorns psiquiàtrics i menys UCInd associades.

A més a més, el principal factor desencadenant dels nous episodis era l'estrès.

Pel que fa a la duració de la malaltia, aquesta era globalment més llarga però formada per episodis d'UCE i èpoques de remissió completa. Per tant, cada episodi per separat durava menys temps, però en global, la malaltia persistia més.

No vam poder identificar diferències quant a l'autoreactivitat sèrica, angioedema ni altres factors clínics ni de laboratori en aquest subgrup de pacients. No obstant, amb les dades obtingudes, considerem que la urticària crònica espontània recurrent representa un fenotip diferencial dintre de la UCE amb unes característiques pròpies a tenir en compte.

3. Urticària crònica espontània de debut tardà (≥ 45 anys) i de l'ancià (≥ 65 anys)

Els pacients amb UCE de debut tardà presenten unes característiques pròpies com una duració més llarga de la malaltia i l'associació més freqüent amb algunes comorbiditats relacionades amb la UCE (p. ex. malaltia tiroïdal) i també amb altres malalties no relacionades directament amb la UCE (p. ex. hipertensió arterial, diabetis mellitus). Els pacients de debut més enllà dels 45 anys presenten menys UCInd associades que els pacients que debuten abans; i els de debut més enllà dels 65 anys menys autoreactivitat sèrica mesurada per ASST. Aquesta menor reactivitat sèrica s'ha proposat que podria tenir a veure amb un fenomen d'immunosenesència, pel qual, el sèrum d'aquests pacients seria menys reactiu degut a l'edat avançada.

Alguns treballs previs proposen que en pacients > 60 anys, la distribució per gènere s'iguali, no obstant, en els nostres pacients de debut en edat superior als 65 anys, segueix havent-hi un clar predomini femení. (159,160,167) En aquest últim grup de pacients també hem pogut observar que els fàrmacs són el principal factor exacerbant de la malaltia, probablement per la pròpia polimedicació de les persones d'edat avançada. Quant a la gravetat/activitat de la urticària, no hem observat diferències en els valors d'UAS7 en aquest grup de pacients.

Amb aquestes troballes, podem definir diferents característiques de la malaltia en funció de l'edat de debut de la mateixa. Les principals troballes s'enumeren a la **taula 6**.

Taula 6. Principals diferències de la UCE segons l'edat de debut.

UCE DE DEBUT TARDÀ I DE L'ANCIÀ (vs DEBUT ADULTS JOVES)	
≥45 anys	≥65 anys
No diferències quant a gènere o activitat	
Més incidència d'hipertensió arterial i diabetis mellitus	
· Més malalties tiroïdals associades · Menys UCInd associada	· Menys atòpia · Menys autoreactivitat sèrica · Fàrmacs com factor exacerbant

4. Pacients amb autoreactivitat sèrica

En pacients amb presència d'autoreactivitat sèrica hi havia, novament, un clar predomini femení. Aquestes pacients presentaven malalties més greus o més actives amb valors més elevats d'UAS7 i UAS3w. No obstant, com s'ha comentat prèviament, no vam poder identificar diferències quant a la duració de la malaltia o la freqüència d'angioedema.

En aquest grup de pacients, els fàrmacs, bàsicament l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) i àcid acetilsalicílic, es van mostrar com el principal factor exacerbant.

Finalment, i basant-nos en les dades obtingudes d'aquestes comparacions, hem definit 5 fenotips clínics de la urticària crònica.

- 1) **Urticària crònica espontània pura**
- 2) **Urticària crònica espontània amb urticària crònica induïble associada**
- 3) **Urticària crònica espontània recurrent**
- 4) **Urticària crònica espontània de debut tardà**
- 5) **Urticària crònica espontània amb presència d'autoreactivitat sèrica**

Les característiques més rellevants que defineixen cada fenotip estan representades a la **figura 9**, adaptada de l'article original. (168)

Dintre del fenotip d'UCE de debut tardà, podem diferenciar dos subgrups en funció si l'edat de debut de la malaltia és més enllà dels 45 anys o dels 65 anys ja que existeixen algunes diferències rellevants com, per exemple, que els pacients ancians presenten una menor freqüència d'autoreactivitat sèrica.

Figura 9. Representació gràfica de les principals característiques dels fenotips de la UCE. Marcades en verd, aquelles característiques presents; i en vermell, les que són menys freqüents.

	UCE	UCInd	UCE + UCInd	UCE recurrent	≥ 45 anys	≥ 65 anys	ASST +
Predomini femení	+	-	+	+	+	+	++
Pacients més joves		+					
UCInd concomitant			+	-	-		
Malaltia tiroïdal	+	-			+		
Atòpia			+			-	
Comorbiditats psiquiàtriques	+	-		-			
Síndrome metabòlica					+	+	
Estrès (Desencadenant/Exacerbant)	+	+	-	-	+	+	
Fàrmacs (Desencadenant/Exacerbant)	+	+	-	-		+	+
Infecció (Desencadenant/Exacerbant)					+		
Angioedema	+	-					
Més duració de la malaltia		+	+	+	+		
Més activitat de la malaltia			+				+
Autoreactivitat sèrica						-	+
Resposta a AH		+					

A part dels cinc fenotips proposats en aquest treball de tesi, hi ha altres possibles fenotips de pacients amb UCE que han estat estudiats a la literatura mèdica. Dos exemples importants són: 1) pacients amb UCE i atòpia i 2) la urticària crònica en pacients amb intolerància a àcid acetilsalicílic o antiinflamatoris no esteroïdals (induïda o exacerbada per aquests fàrmacs). (169)

L'associació de la UCE amb la dermatitis atòpica és un tema controvertit. No obstant, en treballs epidemiològics recents s'ha observat una associació entre aquestes dues patologies. (170,171) Nosaltres no hem pogut identificar que l'atòpia fos un factor de risc ni una comorbiditat clara en els pacients amb urticària crònica que ens permetés definir-la com un fenotip a part. Pel que fa als pacients amb UCE que presenten exacerbacions freqüents relacionades amb AINEs, tampoc hem pogut definir un fenotip clarament diferenciat, però sí que hem observat que és més

freqüent en alguns fenotips que hem definit com per exemple en la urticària crònica de debut tardà (≥ 65 anys) i pacients amb autoreactivitat sèrica. (168)

Cal remarcar que els fenotips proposats no són mutualment excloents i poden existir diverses combinacions com, per exemple, pacients amb UCE + UCInd i AAST positiva. En aquests supòsits, que són múltiples, les característiques clíniques de cada fenotip es superposarien donant lloc a nous subgrups de pacients. No obstant, considerem que amb les característiques de cada un dels 5 fenotips, tenim una informació fiable que ens ajuda a predir el curs, l'activitat de la malaltia i la resposta als tractaments en la majoria dels pacients amb UCE. El coneixement d'aquests fenotips ens permetrà, a la pràctica clínica habitual, oferir una informació acurada i millorar el maneig dels nostres pacients.

.08

Conclusions

*La veritat sempre resplendeix al final,
quan ja se n'ha anat tothom.*

Julio Cerón

Les conclusions derivades de les publicacions que conformen aquesta tesi doctoral són les següents:

1. La pell no lesional dels pacients amb UCE té una signatura genètica específica no trobada en la pell dels controls sans amb la sobreexpressió de gens relacionats amb l'homeòstasi epidèrmica i la reparació dèrmica.
2. En la comparació de la pell lesional (fava) amb la pell no lesional (aparentment sana) de pacients amb UCE s'observen múltiples gens diferencialment expressats amb diferents i variades funcions biològiques: diferenciació epidèrmica, inflamació, senyalització intracel·lular, diferenciació cel·lular i coagulació. Hem identificat la sobreexpressió marginal d'alguns gens relacionats receptor d'alta afinitat de la IgE.
3. L'estudi d'una gran cohort de pacients amb UCE ens ha permès definir les característiques clíniques i l'evolució de la malaltia de forma més precisa. Existeixen alguns predictors clínics de durada de la malaltia com l'inici tardà de la urticària crònica espontània (en majors de 45 anys), el fet de tenir una urticària crònica induïble associada i un curs recurrent (és a dir, pacients amb múltiples episodis d'urticària crònica espontània durant la seva vida). Hem detectat també factors clínics que poden predir més activitat de la malaltia. Aquests són una urticària induïble associada i la presència d'autoreactivitat sèrica (mesurada mitjançant la prova del sèrum autòleg).
4. Més del 75% de pacients amb urticària crònica espontània són refractaris a la primera línia de tractament (antihistamínics a dosis estàndard). El valor basal de l'UAS7 és l'únic factor que pot predir aquesta falta de resposta a antihistamínics. Així doncs, pacients amb valors basals d'UAS7 > 16 necessitaran fàrmacs de tercera línia per al control de la malaltia.
5. L'autoreactivitat sèrica està present sobretot en dones amb més activitat de la malaltia. Els fàrmacs, específicament els antiinflamatoris no esteroïdals, són factors exacerbants freqüent en aquestes pacients.
6. L'estudi de la cohort ha permès delimitar grups de pacients (fenotips) amb característiques clíniques, evolutives i de resposta terapèutica definides: (1) urticària crònica espontània pura, (2) urticària crònica espontània amb urticària crònica induïble associada, (3) urticària crònica espontània recurrent, (4) urticària crònica espontània de debut tardà i (5) urticària crònica espontània amb presència d'autoreactivitat sèrica.

.09

Perspectives de futur

Peus, per a què us vull si tinc ales per volar?
Frida Kahlo

Així mateix, aquest treball obre noves vies per a la recerca de possibles dianes terapèutiques. Un projecte en marxa derivat d'aquest treball és l'estudi de l'expressió cutània del receptor de PAF a la pell lesional (fava) i a la pell no lesional de pacients amb UCE mitjançant PCR quantitativa i immuno-histoquímica, observant-se una sobreexpressió de PAF a la pell lesional, un fenomen que podria posicionar aquest receptor com una potencial diana terapèutica (tractaments anti-PAF).

- Giménez-Arnau AM, Andrades E, Claros M, Nonell L, González M, Curto-Barredo L, Rozas E, Gimeno R, Puigdecenet E, Barranco C, Pujol RM. *Transcriptome and immunohistochemistry expression of platelet activating factor receptor (PAF-R) in lesional skin (wheal) of chronic spontaneous urticaria (CSU)*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Lisboa, 1-5 juny 2019.
- Andrades E, Clarós M, Nonell L, González M, Curto-Barredo L, Rozas E, Gimeno R, Pujol R, Puigdecenet E, Barranco C, Giménez-Arnau AM. Platelet Activating Factor receptor (PAF-R) in Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Global Urticaria Forum (GUF) 2018, Berlin, 5-6 desembre 2018
- Andrades E, Clarós M, Curto-Barredo L, Rozas E, Nonell L, Pujol RM, Gimeno R, Puigdecenet E, Barranco C, Giménez-Arnau AM. *Factor de Activación Plaquetar (PAF) y Receptor de PAF (PAF-R) en Urticaria Crónica Espontánea (UCE)*. 63ª Reunión del Grupo Español en Investigación de Dermatitis de contacto y Alérgia Cutánea (GEIDAC). Toledo, 27-29 setembre de 2018. (Comunicació oral)

La caracterització genètica dels pacients amb UCE greu (UAS7>16 i refractaris a tractaments) ha aportat nova informació que podria ser d'utilitat per a entendre millor els mecanismes etiopatogènics implicats en el desenvolupament de la UCE. El següent pas en el que estem treballant és el d'establir una correlació entre les troballes genètiques i les característiques clíniques dels malalts i avaluar possibles canvis en l'expressió genètica en relació amb la gravetat de la malaltia (UCE lleu-moderada vs UCE greu) i a la resposta a possibles nous tractaments.

La definició de diferents fenotips de pacients amb urticària crònica espontània, pot tenir implicacions a la pràctica clínica ja que pot permetre una aproximació més selectiva i una individualització en grups de pacients amb una potencial evolució i gravetat diferenciada, l'aproximació terapèutica i el pronòstic.

.10

Bibliografia

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 Jul;69(7):868–87.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393–414.
3. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9–21.
4. Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Sep;37(5):394–9.
5. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Aug;41(4):239–45.
6. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:674709.
7. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1724–34.
8. Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov;75(5):918-924.e2.

9. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Aug;6(4):1119–30.
10. 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 Sep;45(3):387–91.
11. van der Valk PGM, Moret G, Kiemeny L a. LM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):110–3.
12. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1270–7.
13. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214–20.
14. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):996–1004.
15. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec;35(8):869–73.
16. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007 May;34(5):294–301.
17. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May;9(3):212–9.
18. Maurer M, Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard C, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Jul;30 Suppl 5:7–15.
19. 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 Mar;66(3):317–30.
20. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Torres CM, Gimenez-Arnau A. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina - new data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol*. 2018 Feb;93(1):76–9.
21. 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 JEADV*. 2017 Jun;31(6):964–71.

22. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002 Oct;23(2):147–69.
23. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 Oct;25(10):1194–9.
24. Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J*. 2008 Jan;84(987):e1-2.
25. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, 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.
26. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Apr;5(2):464–70.
27. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1538–45.
28. Chen Q, Zhong H, Chen WC, Zhai Z, Zhou Z, Song Z, et al. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Mar;32(3):441–8.
29. Arshi S, Babaie D, Nabavi M, Tebianian M, Ghalehbaghi B, Jalali F, et al. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2014 Dec;53(12):e561-566.
30. Palikhe NS, Kim S-H, Ye Y-M, Hur G-Y, Cho B-Y, Park H-S. Association of CRTH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticaria. *Pharmacogenomics*. 2009 Mar;10(3):375–83.
31. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy*. 2015 Jan;70 Suppl 100:1–24.
32. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;44(8):1053–60.
33. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.

34. Wang SF, Gao XQ, Xu YN, Li DN, Wang HY, He SH. Elevated Plasma Level of Interferon- λ 1 in Chronic Spontaneous Urticaria: Upregulated Expression in CD8(+) and Epithelial Cells and Induction of Inflammatory Cell Accumulation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5032051.
35. 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;41(10):1386–91.
36. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2017;47(1):19–36.
37. de Montjoye L, Choteau M, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Baeck M, et al. IL-6 and IL-1 β expression is increased in autologous serum skin test of patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2019 May 24;
38. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1294–302.
39. Santos JC, de Brito CA, Futata EA, Azor MH, Orii NM, Maruta CW, et al. Up-regulation of chemokine C–C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Immunol.* 2012 Jan;167(1):129–36.
40. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014 Apr;28(4):469–74.
41. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986 May;114(5):583–90.
42. 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 Jun;139(6):1772–1781.e1.
43. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;39(6):777–87.
44. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Apr;99(4):461–5.
45. 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 Sep;64(9):1256–68.

46. 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 11;98(7):641–7.
47. 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 Mar;123(3):705–6.
48. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9856843.
49. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffarpasand F, Ehsaei MJ. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J.* 2011 Feb;104(2):111–5.
50. Chiu H-Y, Muo C-H, Sung F-C. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. *Int J Dermatol.* 2018 Jul;57(7):822–9.
51. 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 May;117(5):1113–7.
52. Kocatürk E, Kavala M, Kural E, Sarıgül S, Zındancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol EJD.* 2011 Jun;21(3):339–43.
53. 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 Jun 3;328(22):1599–604.
54. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4(4):441–5.
55. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999 May;140(5):853–8.
56. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1196–208.

57. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PloS One*. 2011 Apr 12;6(4):e14794.
58. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689.
59. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1216-7.
60. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:154-8.
61. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-82.
62. de Montjoye L, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Blanchetot C, Hofman E, et al. Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2019 Sep;74(9):1811-3.
63. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2003 Mar;33(3):337-41.
64. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity*. 2010 Mar;43(2):189-94.
65. 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 Feb;63(2):176-80.
66. 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 Mar;119(3):705-10.
67. Tavakol M, Amirzargar AA, Movahedi M, Aryan Z, Bidoki AZ, Gharagozlou M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in chronic idiopathic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Dec;42(6):533-8.
68. Patel OP, Giorno RC, Dibbern DA, Andrews KY, Durairaj S, Dreskin SC. Gene expression profiles in chronic idiopathic (spontaneous) urticaria. *Allergy Rhinol Provid RI*. 2015 Jan;6(2):101-10.
69. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2005 Mar;114(3):284-92.

70. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):505–11.
71. Haas N, Hermes B, Henz BM. Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):137–8.
72. Ye Y-M, Kim BE, Shin Y-S, Park H-S, Leung DYM. Increased epidermal filaggrin in chronic idiopathic urticaria is associated with severity of urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014 Jun;112(6):533–8.
73. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:5615109.
74. 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 Jan 31;17(1):23.
75. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008 Jun;63(6):777–80.
76. Stull DE, McBride D, Gimenez-Arnau A, Grattan C, Khalil S, Balp MM. Categorical Health States In Chronic Spontaneous Urticaria (Csu) Based On The Weekly Urticaria Activity Score (Uas7): Are They Distinct, Discriminative, And Reproducible? *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014 Nov;17(7):A611.
77. 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 Sep;68(9):1185–92.
78. 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 May;133(5):1365–72, 1372.e1–6.
79. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Cross-Cultural Adaptation of the Urticaria Control Test From German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Nov;106(9):746–52.
80. Baiardini I, Pasquali M, Braidò 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 Aug;60(8):1073–8.
81. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):426–32.

82. 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 Oct;67(10):1289–98.
83. 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 Feb;136(2):197–201.
84. 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 Feb;152(2):289–95.
85. Balp M, Khalil S, Tian H, Gabriel S, Vietri J, Zuberbier T. Humanistic Burden of Chronic Spontaneous Urticaria in Comparison to Psoriasis: European Perspective. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015 Nov;18(7):A706.
86. Balp M-M, Vietri J, Tian H, Isherwood G. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries. *The Patient*. 2015 Dec;8(6):551–8.
87. Mendelson MH, Bernstein JA, Gabriel S, Balp M-M, Tian H, Vietri J, et al. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatol Treat*. 2017 May;28(3):229–36.
88. 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 Dec;72(12):2005–16.
89. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc*. 2017 01;38(2):136–42.
90. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov;134(11):2833–6.
91. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A, Bieniek K, Skrzypulec-Frankel A, Stencel-Gabriel K, et al. Elevated plasma IL-8 concentration is related to severity of systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Dec;31(4):957–61.
92. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2019 Feb 4;
93. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321–31.

94. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459–66.
95. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1395–404.
96. Fitzsimons R, van der Poel L-A, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):122–31.
97. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol*. 2013 Mar 27;93(2):168–74.
98. Grob J-J, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne J-P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):605–12.
99. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1153–65.
100. Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, Dávila I, Montoro J, del Cuvillo A, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 3:34–9.
101. van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, van den Hurk K, Kouznetsova OI, Lokin ASHJ, et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:4.
102. 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 Mar;125(3):676–82.
103. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013 Jul;68(7):921–8.
104. Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *J Dermatol Treat*. 2017 Sep;28(6):539–43.
105. Godse KV, Nadkarni NJ, Jani G, Ghate S. Fexofenadine in higher doses in chronic spontaneous urticaria. *Indian Dermatol Online J*. 2010 Jul;1(1):45–6.

106. Weller K, Church MK, Hawro T, Altrichter S, Labeaga L, Magerl M, et al. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy*. 2018;73(10):2073–5.
107. 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 Jan;96(1):56–9.
108. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Sep;23(9):1088–91.
109. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;50(1):5–9.
110. Huilan Z, Bihua L, Runxiang L, Jiayan L, Luyang L, Zhenjie L. Features of Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria and Chronic Urticaria During Exacerbation. *Indian J Dermatol*. 2015 Jun;60(3):323.
111. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):924–35.
112. 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 Aug;173(2):404–15.
113. Zhao Z-T, Ji C-M, Yu W-J, Meng L, Hawro T, Wei J-F, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742-1750.e4.
114. 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 JEADV*. 2016 Jul;30 Suppl 5:25–32.
115. Metz M, Ohanian 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 Jan;73(1):57–62.
116. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttrop N, et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006 Sep;61(9):1141–4.
117. Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, Rosenwasser LJ. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE+ human B cells. *Clin Transl Allergy*. 2013 Sep 2;3(1):29.

118. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017 Apr;72(4):519–33.
119. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. Reduced FcεpsilonRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(4):275–84.
120. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1493–9.
121. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Oct;32(10):1761–7.
122. Bulur I, Bulbul Baskan E, Ozdemir M, Balevi A, Kocatürk Göncü E, Altunay I, et al. The efficacy and safety of omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria: real-life experience in Turkey. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(3):121–6.
123. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Expósito-Serrano V, Guilabert A, Melé-Ninot G, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210–2.
124. Kocatürk E, Deza G, Kızıldağ K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Up dosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):360–4.
125. Spertino J, Curto Barredo L, Rozas Muñoz E, Figueras Nart I, Gimenez Arnau A, Serra Baldrich E, et al. Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Nov;109(9):771–6.
126. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador-Horrillo M, Miquel Miquel FJ, et al. Therapeutic strategy according to the differing patient response profiles to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Sep 17;0.
127. 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.
128. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Aug;6(4):1386-1388.e1.

129. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705–12.
130. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jun 9;97(6):698–704.
131. 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 Jun;141(6):2313–2316.e1.
132. Palacios T, Stillman L, Borish L, Lawrence M. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jun;4(3):529–30.
133. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum auto-reactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1059–1061.e1.
134. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Apr;6(2):586–99.
135. 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 Aug;143(2):365–72.
136. 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 Oct;55(4):705–9.
137. Galindo Bonilla PA, Borja Segade J, Gómez Torrijos E, Feo Brito F. Urticaria and cyclosporine. *Allergy*. 2002 Jul;57(7):650–1.
138. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):50–4.
139. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol*. 2008 May;35(5):276–82.
140. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2003 Aug;24(4):285–90.

141. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Nov;78(5 Pt 1):914–8.
142. Kocatürk E, Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(5):425–31.
143. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jan;124(1):2–12.
144. Giménez-Arnau A, Curto-Barredo L, Nonell L, Puigdecana E, Yelamos J, Gimeno R, et al. Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement. *Allergy*. 2017 Nov;72(11):1778–90.
145. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Hölzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr;135(4):1025–32.
146. Berekméri A, Latzko A, Alase A, Macleod T, Ainscough JS, Laws P, et al. Detection of IL-36 γ through noninvasive tape stripping reliably discriminates psoriasis from atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):988-991.e4.
147. Jia H, Liu J, Han B. Reviews of Interleukin-37: Functions, Receptors, and Roles in Diseases. *BioMed Res Int*. 2018;2018:3058640.
148. Metz M, Torene R, Kaiser S, Beste MT, Staubach P, Bauer A, et al. Omalizumab normalizes the gene expression signature of lesional skin in patients with chronic spontaneous urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2019;74(1):141–51.
149. Cassano N, Filotico R, D'Argento V, Filieri M, Coviello C, Vena G. In vivo anti-inflammatory effects of fexofenadine in chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2002 Jul;16(4):421–2.
150. Haas N, Hermes B, Henz BM. Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):137–8.
151. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jun;7(5):1659-1661.e1.
152. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(2):71–9.
153. 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.

154. Puxeddu I, Rabl SC, Panza F, Pratesi F, Rocchi V, Del Corso I, et al. Endostatin and Thrombospondin-1 levels are increased in the sera of patients with chronic spontaneous urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2014 Mar;306(2):197–200.
155. Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E, Farré-Albadalejo M, Abajian M, Church MK, et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):256–8.
156. Coleman LS. A capillary hemostasis mechanism regulated by sympathetic tone and activity via factor VIII or von Willebrand's factor may function as a "capillary gate" and may explain angiodysplasia, angioneurotic edema, and variations in systemic vascular resistance. *Med Hypotheses*. 2006;66(4):773–5.
157. Kajdácsi E, Jani PK, Csuka D, Varga LÁ, Prohászka Z, Farkas H, et al. Endothelial cell activation during edematous attacks of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1686–91.
158. Deroux A, Vilgrain I, Dumestre-Pérard C, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Towards a specific marker for acute bradykinin-mediated angioedema attacks: a literature review. *Eur J Dermatol EJD*. 2015 Aug;25(4):290–5.
159. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol*. 2013 Nov;52(11):1387–91.
160. Ban G-Y, Kim M-Y, Yoo H-S, Nahm D-H, Ye Y-M, Shin Y-S, et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2014 Nov;29(6):800–6.
161. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Dec;30(12):2060–5.
162. Kim JK, Har D, Brown LS, Khan DA. Recurrence of Chronic Urticaria: Incidence and Associated Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Apr;6(2):582–5.
163. Ye YM, Park JW, Kim SH, Ban GY, Kim JH, Shin YS, et al. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar;8(2):115–23.
164. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E H Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019 Jun 22;
165. 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 Apr;43(2):162–7.

- 166.** Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol*. 2015 Aug;27(4):423–30.
- 167.** Fine LM, Bernstein JA. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Sep;8(5):396–403.
- 168.** Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol EJD*. 2019 Dec 1;29(6):627–35.
- 169.** Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):1095–8.
- 170.** Kitsioulis NA, Papadopoulos NG, Kostoudi S, Manousakis E, Douladiris N, Xepapadaki P. Assessment of atopic dermatitis as a risk factor for chronic spontaneous urticaria in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1;39(6):445–8.
- 171.** Shalom G, Magen E, Dreier J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e96–7.

.11

Annex 1

Altres publicacions relacionades

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456

DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6

Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamine

Laia Curto-Barredo i Ana M Giménez Arnau

G Ital Dermatol Venereol. 2019 Aug;154(4):444-456
DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6
Factor d'impacte 2018 (*Journal Citation Reports*): 0.967

.12

Annex 2

Finançament

Aquest treball ha estat possible gràcies al suport econòmic d'una beca atorgada per Novartis Pharma.

1. NOVARTIS GRANT, CEIC n° 2012/4913/I: “Gene expression analysis profiling in Chronic Urticaria; Idiopathic or Spontaneous”.
2. NOVARTIS GRANT, CEIC n° 2013/5363/I: “Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Phenotypes a observational retrospective study. The need to define the profile of patients with CSU refractory to antihistamines (CSU-REGMAR)”.



**Universitat Autònoma
de Barcelona**