

Autoimmunity in chronic urticaria. A historical and current perspective

Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual

María Guadalupe Hurtado-Avilés,¹ María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez,¹ María Eugenia Vargas-Camaño,¹ María Isabel Castrejón-Vázquez¹

Abstract

Chronic spontaneous urticaria is a condition that persists for more than six weeks, it occurs in the absence of an identifiable triggering factor and from the pathogenic activation of mast cells and basophils. The possibility of autoimmune etiology in up to 40 % of patients is presented, followed by subclinical infections and psychological factors. Two main mechanisms of the pathogenesis of chronic urticaria have been proposed: the former is the dysregulation of intracellular signaling pathways within mast cells and basophils, which leads to defects in the traffic or function of these cells. The latter is the development of autoantibodies against FcεRIα or IgE, in both mast cells and basophils. Numerous autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, polymyositis, dermatomyositis, and rheumatoid arthritis have been associated with chronic urticaria; however, autoimmune thyroid disease deserves a special mention. A higher prevalence of antithyroid antibodies has been found, regardless of thyroid function (euthyroidism, hypo and hyperthyroidism) in patients with chronic spontaneous urticaria. Several infections have been linked to chronic urticaria. The best evidence is for *Helicobacter pylori* infection. Finally, stress is associated with the onset of the disease through the activation of the sympathetic and adrenomedullary system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Diagnosis may vary in different regions of the world, but the common feature is the completion of a thorough medical history.

Key words: Chronic urticaria; Mast cells; Autoimmune thyroid disease

Resumen

La urticaria crónica espontánea es una afección que persiste durante más de seis semanas y ocurre en ausencia de un factor desencadenante identificable y resulta de la activación patógena de células cebadas y basófilos. Se plantea la posible etiología autoinmune hasta en 40 % de los pacientes, seguida de infecciones subclínicas y factores psicológicos. Se han propuesto dos mecanismos principales de la patogénesis de la urticaria crónica: la desregulación de las vías de señalización intracelular dentro de las células cebadas y basófilos que conduce a defectos en el tráfico o la función de estas células, así como el desarrollo de autoanticuerpos contra FcεRIα o IgE, tanto en células cebadas como en basófilos. Numerosas enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis y artritis reumatoide se han asociado a urticaria crónica; sin embargo, la enfermedad tiroidea autoinmune merece una mención especial. Se ha encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos, independientemente de la función tiroidea (eutiroidismo, hipo e hipertiroidismo), en pacientes con urticaria crónica espontánea. Varias infecciones se han relacionado a urticaria crónica. Existe la mejor evidencia de infección por *Helicobacter pylori*. Por último, el estrés está asociado al inicio de la enfermedad mediante la activación del sistema simpático y adrenomedular y el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal. El diagnóstico puede variar en las diferentes regiones del mundo, pero el rasgo común es la realización de una historia clínica completa.

Palabras clave: Urticaria crónica; Células cebadas; Enfermedad tiroidea autoinmune

¹Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: María Guadalupe Hurtado-Avilés.
mariahurtadoaviles@gmail.com

Recibido: 2021-12-01

Aceptado: 2021-12-26

DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1037

Introducción

La urticaria, es un trastorno prevalente que afecta entre 15 y 25 % de la población en algún momento de su vida.¹ La afección tiende a ser más común en adultos que en niños y en mujeres que en hombres, con un pico de ocurrencia entre la tercera y la quinta décadas de la vida. La urticaria se clasifica como aguda o crónica dependiendo de si el inicio de los episodios dura menos o más de seis semanas, respectivamente.²

Las lesiones suelen ser ronchas rosadas o rojas edematosas de tamaño y forma variables, con eritema circundante y generalmente son pruriginosas. La urticaria crónica es más común en adultos que en niños. Hay una proporción de mujeres a hombres de hasta 4:1, con la mayor incidencia en mujeres de mediana edad. Casi 50 % de los pacientes con urticaria presenta angioedema asociado, mientras que 40 % tiene urticaria sola y 10 %, angioedema aislado sin urticaria.³

Las urticarias que son provocadas por un factor desencadenante bien definido (por ejemplo, presión, temperatura, vibración) se denominan urticarias inducibles, mientras que si no hay un desencadenante identificable se denomina urticaria espontánea. Puede haber únicamente ronchas y las pautas recientes incluyen ahora el angioedema idiopático aislado dentro de la definición de urticaria crónica espontánea siempre que se hayan excluido otras causas de angioedema, en particular aquellas que son mediadas por bradicinina.⁴

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad cutánea debilitante, que impacta en la calidad de vida de los pacientes.⁵ Aunque se ha avanzado en varios aspectos relacionados con esta condición, aún se desconoce la fisiopatología exacta. Existe una creciente evidencia de una base autoinmune, demostrada por la capacidad del suero de urticaria crónica para activar las células cebadas de la piel y los basófilos sanguíneos de donantes sanos. Sin embargo, solo se observa entre 35 y 40 % de los pacientes.⁶

Fisiopatología

La fisiopatología de la UCE no se comprende bien, pero se considera que el trastorno de la activación y desgranulación, tanto de las células cebadas como de los basófilos es un proceso fundamental.⁷ De estos, las células cebadas son los más ampliamente aceptados como los efectores primarios de la urticaria crónica. Las células cebadas en pacientes con urticaria, al igual que en individuos sanos, se localizan en la dermis superior e inferior con un patrón perivascular y perianexial.^{8,9} Su mayor número se encuentra en las lesiones cutáneas dérmicas superficiales y en menor cantidad, en la dermis reticular inferior.^{10,11} Se han observado otros tipos de células, incluidos los linfocitos y las células polimorfonucleares (PMN) dentro de los infiltrados inflamatorios de pacientes con UCE, además en los estudios histológicos hay una infiltración perivascular de células mononucleares y eosinófilos en el área del habón.^{12,13}

Está bien establecido que la histamina y otros productos de las células cebadas son los mediadores predominantemente responsables del desarrollo de la UCE. La manifestación física de la urticaria puede atribuirse al aumento de la permeabilidad vascular que resulta de la liberación de mediadores preformados de las células cebadas (Histamina, triptasa, leucotrienos) y su generación retardada de citocinas.^{14,15,16}

Mecanismos de la patogénesis de la urticaria crónica

La activación patológica de células cebadas y basófilos en pacientes con urticaria crónica espontánea se produce a través de dos mecanismos principales: defectos de señalización intracelular y mecanismos autoinmunitarios.¹⁷

Defectos de señalización intracelular

Para explicar los defectos en la señalización intracelular, es necesario recordar la activación del receptor de IgE de alta afinidad, FcεR1, como un nivel crítico en el desarrollo de urticaria. Este receptor está compuesto por una subunidad α, β y dos subunidades γ.¹⁸ La subunidad α se une a la región constante Cε3 de la molécula de IgE, las subunidades β y γ contienen motivos de activación de inmunorreceptores celulares basados en tirosina (ITAM) que, cuando se fosforilan, promueven la activación de la tirosina quinasa del bazo (SYK) y el reclutamiento de una serie de moléculas intracelulares, incluidas las implicadas en la vía de la fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K). Esta serie de eventos es responsable de la desgranulación de las células cebadas y puede predisponer a la activación patológica de las células cebadas cuando se regulan al alza inapropiadamente. SYK se recluta al FcεR1 tras la estimulación del antígeno, y se ha demostrado que la inhibición de esta proteína inhibe la desgranulación de las células cebadas y la producción de mediadores lipídicos y de la actividad de las citocinas.¹⁹ También se ha propuesto que los defectos en la regulación negativa también pueden ser causales de UCE. La regulación negativa de la activación de las células cebadas se produce a través de las fosfatasa lipídicas de fosfoinosítido que funcionan como reguladores negativos de la activación y proliferación de células hematopoyéticas.²⁰

Mecanismos autoinmunitarios

Si bien los defectos de la señalización celular pueden explicar algunos casos de UCE, la teoría autoinmune es la hipótesis más aceptada para explicar la activación inapropiada de las células cebadas y basófilos en pacientes con urticaria crónica espontánea.

Diversos estudios históricos respaldan la etiología autoinmune: En 1946 Malmros realizó una prueba de auto-suero entre 956 pacientes con muchos tipos diferentes de enfermedad, comparó la roncha y el brote con una reacción de histamina, informando que algunos pacientes con UCE (6 de 53 positivos) tuvieron una prueba de auto-suero posi-

tiva.²¹ Posteriormente, Leznoff observó una prevalencia de 15 % de anticuerpos antitiroideos en pacientes que padecían UCE pero con una función tiroidea normal,²² estos hallazgos fueron confirmados por O'Donnell en estudios posteriores.²³

En 1986, Grattan informó que el suero de 12 pacientes que padecían UCE activa podía inducir una reacción cutánea autóloga positiva: la primera descripción de autoanticuerpos liberadores de histamina con propiedades funcionales de anti-IgE en UCE. En este estudio centinela, 12 pacientes con urticaria crónica fueron sometidos a inyección intradérmica de suero autólogo, siete de los 12 reaccionaron en forma positiva: roncha y eritema; estos pacientes tuvieron una duración más corta de la enfermedad y lesiones dérmicas, que fueron menos propensas a exacerbarse por presión.²⁴ Gruber *et al.* demostraron una IgG anti-IgE no funcional mediante un inmunoensayo en varios pacientes con urticaria (UCE, urticaria al frío y vasculitis urticariana). Solo un paciente con urticaria por frío mostró una IgM anti-IgE funcional.²⁵

Un gran avance fue el de M. Hide y su grupo al demostrar los autoanticuerpos funcionales en UCE: los sueros de pacientes con UCE pudieron activar basófilos de donantes normales. Esta capacidad aumentó si la IgE unida a los basófilos se eliminó con ácido láctico y disminuyó cuando los basófilos se incubaron con IgE humana ocupando el receptor de IgE; 20 % de los pacientes requería IgE para activar los basófilos, con lo que dedujeron que podrían tener anticuerpos anti-IgE.²⁶ Posteriormente, reportaron la desgranulación de células cebadas al incubarlas con los sueros de un grupo de 163 pacientes con UCE. En 25 % de los sueros de pacientes con UCE se detectaron anticuerpos anti-FcεRI y en menor proporción, anticuerpos anti-IgE.²⁷

Fiebiger *et al.* descubrieron que la IgG purificada de un subconjunto de pacientes con UCE podía unirse al receptor de IgE²⁸ y observaron que en la UCE estos anticuerpos eran subclases IgG1 e IgG3, que tienen la capacidad de activar el complemento.²⁹ Posteriormente, en muestras de inmunoglobulina se encontraron anticuerpos anti-Fc-ε α en donantes sanos que reaccionaron de forma cruzada con el toxoide tetánico.³⁰

Utilizando IgG purificada de subclases IgG1 e IgG3 y sueros sin complemento, Ferrer *et al.* demostraron que la liberación de histamina de células cebadas y basófilos dependía de la dosis de C5a y se inhibía cuando este se bloqueaba con anticuerpos anti-C5a.³¹ Se confirmó después que la liberación de histamina por los anticuerpos contra la subunidad α del receptor de IgE aumentaba con la activación de C5a.³²

El mecanismo de cómo C5 amplifica la activación de las células cebadas tiene lugar cuando dos moléculas de IgG se unen a dos receptores α, activando así el C5a que a su vez activa las células cebadas.³³ También la activación de basófilos induce la producción de citocinas como IL4, lo que explica el medio inflamatorio que se encuentra en las biopsias de UCE.³⁴ Además, hay evidencia indirecta a favor de un meca-

nismo autoinmune en un subconjunto de pacientes con UCE, y es la respuesta beneficiosa a los agentes inmunosupresores como ciclosporina^{35,36} y al tratamiento inmunomodulador como plasmaféresis³⁷ e inmunoglobulina intravenosa.³⁸

El concepto de que los anticuerpos IgG circulantes contra IgE y el receptor de IgE de alta afinidad FcεRI, probablemente contribuyan a la patogénesis de la UCE que se ha aceptado ampliamente a partir de los estudios referidos previamente. Está claro que entre 35 y 40 % de anticuerpos contra la subunidad α del receptor de IgE y entre 5 y 10 % reacciona contra la IgE. Se cree que los anticuerpos anti-FcεRI son los más comunes de los dos.^{39,40}

El FcεRI se encuentra en la superficie tanto de las células cebadas de la dermis como de los basófilos, y los autoanticuerpos contra este receptor pueden provocar la estimulación crónica y la desgranulación de estas células independientemente de IgE.⁴¹ Por el contrario, los anticuerpos IgG-anti-IgE pueden unirse y reticular la IgE unida al receptor en la superficie de las células cebadas y basófilos, lo que conduce a la activación y desgranulación de estas células. Se ha observado la presencia de autoanticuerpos FcεRIα en el suero de pacientes con otras enfermedades autoinmunes de la piel e incluso en sujetos sanos, sin que estos tengan una actividad liberadora de histamina con repercusión clínica en individuos sin UCE.²⁹ Esta diferencia se ha atribuido al hecho de que los anticuerpos anti-FcεRIα tienden a ser de las subclases IgG1 e IgG3, con activación de complemento en pacientes con UCE y en otras afecciones inflamatorias de la

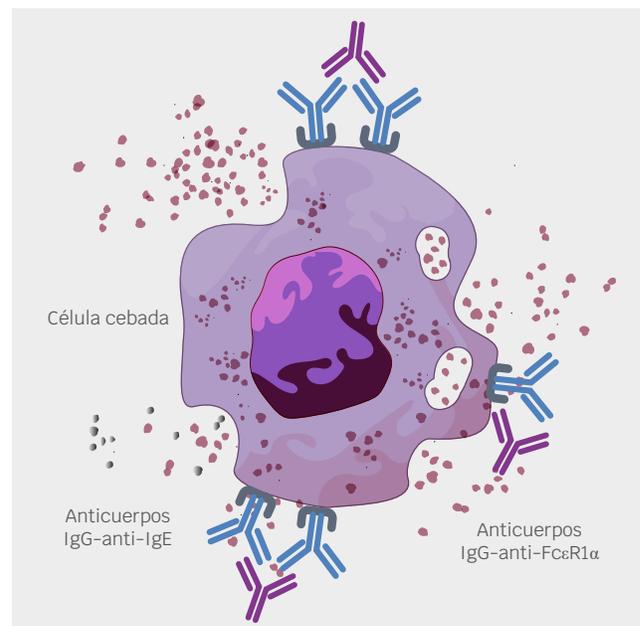


Figura 1. Los anticuerpos IgG-anti-IgE pueden unirse y reticular la IgE unida al receptor en la superficie de las células cebadas y basófilos, lo que conduce a la activación y desgranulación de estas células.

piel, IgG2 e IgG4 con capacidades menor y nula de activar, respectivamente (Figura 1).⁴²

En los pacientes con UCE se identifica un infiltrado perivascular que rodea pequeñas vénulas con predominio de linfocitos T CD4+ junto con neutrófilos, basófilos, células cebadas y eosinófilos.⁴³ El infiltrado celular fue semejante al observado en reacciones alérgicas de fase tardía. Para mostrar el perfil inmunológico con un fenotipo Th1 o Th2, se midió el perfil de citocinas en el suero de pacientes con urticaria crónica: interferón gamma (IFN- γ) representante de Th1 e interleucinas 4 y 5 (IL-4, IL-5), del fenotipo Th2. En suero de pacientes con UCE, se encontraron niveles elevados de IL-4 (como en sujetos atópicos) en comparación con los controles, mientras que los niveles de IL-5 e IFN- γ eran normales.³⁴ Estos datos refuerzan una base inmunitaria para la urticaria crónica, al demostrar que los linfocitos CD4+ de los pacientes con esta enfermedad se activan y liberan mayores cantidades de citocinas con un estímulo inespecífico. En un estudio compuesto por ocho pacientes analizados con inmunohistoquímica, se detectaron alarminas Th2 (IL33, IL25 y TSLP) en las lesiones cutáneas entre los pacientes con UCE.⁴⁴

La evidencia adicional de la participación de los linfocitos T en la patogenia de la UCE, se deriva de las variaciones observadas en la proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22) en pacientes con UCE. El PTPN22 es un gen de fuerte susceptibilidad para una variedad de trastornos autoinmunes y codifica la tirosina fosfatasa (Lyp) específica de linfoides, que normalmente sirve como inhibidor de la activación de las células T.⁴⁵

Se ha especulado que los linfocitos activados pueden desempeñar un papel en la activación patógena de las células cebadas. De hecho, se ha demostrado que las células cebadas liberan mediadores inflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) tras el contacto directo con las células T activadas.⁴⁶ Esta liberación de TNF α es responsable de la regulación positiva de varios genes de las células cebadas, entre los que se incluyen la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP9) y el inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1 (TIMP1). En el plasma de pacientes con UCE se han encontrado niveles más elevados de lo normal de MMP9 y TIMP-1; los niveles de MMP-9 pueden correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.⁴⁷

También debe tenerse en cuenta que se han demostrado autoanticuerpos contra el receptor de IgE de baja afinidad Fc ϵ R2 (CD23) en un gran porcentaje de pacientes con UCE. Los autoanticuerpos anti-CD23 pueden activar los eosinófilos para que liberen las principales proteínas básicas, que a su vez pueden desencadenar la liberación de histamina de las células cebadas y basófilos.⁴⁸

Se ha encontrado una mayor frecuencia del alelo HLA-DR4 en pacientes con UCE.⁴⁹ Existe una asociación del HLA-DR4 que concede un riesgo relativo aumentado para la

presentación de otros trastornos autoinmunes, como artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. Los pacientes con UCE asociada a enfermedades autoinmunes, tienen una probabilidad elevada de portar este alelo HLA de clase II.⁵⁰ Otro estudio mostró un aumento de las frecuencias de HLA DR 12 entre pacientes con UCE.⁵¹

Factores de coagulación en la fisiopatología de la UCE
Estos factores presentes en el plasma pueden estar involucrados en el desarrollo de la UCE. Los niveles del fragmento de protrombina 1 + 2 (un marcador de generación de trombina) y el factor VII, están incrementados en pacientes con UCE.⁵² Se ha demostrado que la trombina aumenta directamente la desgranulación de las células cebadas, activa los receptores activados por proteasa en las células cebadas y mejora la permeabilidad vascular a través de acciones sobre las células endoteliales,⁵³ sugiriendo una participación en el desarrollo de la UCE.

Numerosas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la dermatomiositis y la artritis reumatoide se han asociado con la UCE, con una mayor tendencia a afectación en las mujeres que en los hombres. Las mujeres con UCE tienen probabilidades mucho más altas de desarrollar otras enfermedades autoinmunes que los hombres. Cuando ocurrieron afecciones autoinmunes superpuestas, con frecuencia se diagnosticaron dentro de los primeros 10 años después del inicio de la UCE y con bastante frecuencia dentro de los primeros seis meses.³⁹ Una revisión sistemática realizada recientemente sobre las comorbilidades autoinmunes en individuos con UCE, señaló que los trastornos autoinmunes específicos de órganos son más comunes que los sistémicos en pacientes con UCE, siendo los trastornos endocrinos, hematológicos y cutáneos los más comunes.⁵⁴ El mecanismo patogénico común entre estas condiciones es la presencia de autoanticuerpos en un contexto de inflamación crónica.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes superpuestas, el vínculo entre la urticaria crónica y la enfermedad tiroidea autoinmune merece una mención especial, se ha encontrado una mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico (tiroiditis de Hashimoto) así como de hipertiroidismo entre pacientes con UCE, y un estudio estimó 23 veces y siete veces más probabilidades de hipotiroidismo en pacientes femeninos y masculinos con UCE en comparación con sujetos de control, respectivamente.⁵⁵ En 80 % de estos casos, el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune se realizó dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico de urticaria. Los pacientes con UCE también muestran niveles más altos de anticuerpos IgE antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en comparación con los controles sanos.⁵⁶ Se teoriza que la activación autoalérgica de las células cebadas contribuye a la fisiopatología en pacientes con UCE con niveles detectables

de IgE anti-TPO. Se había definido bien la participación de la IgE en la defensa contra las infecciones helmínticas y en el reconocimiento de alérgenos exógenos, pero solo recientemente surgió su papel potencial en la autoinmunidad. El término “autoalergia” se refiere a una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE de tipo I contra autoantígenos que, a su vez, pueden promover la desgranulación de basófilos y células cebadas. Fue presentado por primera vez por Rorsman et al. como explicación de la basopenia inducida por urticaria.⁵⁷

Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

En la población general, se reporta que de 30 a 40 % de las urticarias crónicas tiene un sustrato autoinmune.^{1,58} En un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo, realizado en un periodo de 10 años, de marzo de 2010 a marzo del 2020, de pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre, se revisaron 342 expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune de cinco a 84 años. Se encontró que la prevalencia de urticaria crónica en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune va de 11.3 a 19.13 %. La prevalencia de las enfermedades autoinmunes es mayor en mujeres que en hombres, la presencia de urticaria crónica autoinmune también, en este grupo de estudio se encontró que 83.3 % de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune y UCE era del sexo femenino mientras que 16.7 %, del masculino (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

La UCE es una enfermedad de larga duración⁵⁹ y la presencia de autoinmunidad tiroidea en la urticaria crónica parece predecir incluso una mayor duración de la enfermedad. Se ha encontrado que más de la mitad de los pacientes con autoinmunidad tiroidea continuaron teniendo urticaria crónica a los cinco años en comparación con pacientes sin autoinmunidad tiroidea.⁶⁰ En el estudio en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, se reportó una media de 8.2 años de la evolución de la urticaria crónica en el grupo de pacientes con tiroiditis autoinmune y UCE (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

Otros hallazgos interesantes en las variables de este estudio mostraron variaciones de los linfocitos y de sus subpoblaciones ante los años de evolución de la enfermedad tiroidea autoinmune. Se observó que los niveles de linfocitos CD8+ tendían a disminuir conforme aumentan los años de evolución de la urticaria crónica con incremento en la relación CD4/CD8, situación que ya se había reportado previamente.⁶¹

Por último, algunos autores han encontrado que el tratamiento profiláctico con levotiroxina en pacientes eutiroideos con evidencia de anticuerpos tiroideos reduce los niveles de estos anticuerpos y la infiltración linfocitaria en la enfermedad tiroidea autoinmune y puede ser útil para detener la progresión o incluso la manifestación de la enfermedad.³⁹ Esto puede explicarse porque con el tratamiento se induce un “reposo metabólico” en una glándula tiroidea con inflamación linfocitaria y contribuye a la disminución de liberación de antígenos que condicionaría a una mayor producción de autoanticuerpos. Sin embargo, en este estudio se encontró que los anticuerpos tiroideos anti-TPO estuvieron más elevados en los pacientes con tiroiditis y urticaria en tratamiento con levotiroxina, comparado a los que no estaban en tratamiento con levotiroxina (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019).

En los resultados de nuestro estudio se corroboró que, como se reporta en la literatura, la enfermedad tiroidea autoinmune y la UCE autoinmune son más frecuentes en las mujeres. Principalmente en la tiroiditis de Hashimoto en donde se elevan con mayor frecuencia y niveles los anti-TPO. Probablemente por tratarse de un centro de atención terciaria, la incidencia no es la considerada de 7-8:1 en relación mujer/hombre, ya que la observada en este estudio fue mayor, de 4-5:1. Es de importancia resaltar que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune en este estudio tuvieron niveles de anticuerpos antitiroideos muy elevados, sugiriendo un proceso autoinmune de larga evolución, que se podría relacionar con la mayor cronicidad de las manifestaciones de la urticaria crónica que lo reportado en la literatura y por qué la administración de levotiroxina, no influye tan significativamente los niveles de anticuerpos (Hurtado M, Vargas E, Castrejon I. Prevalencia de urticaria crónica en pacientes con tiroiditis autoinmune del CMN 20 de Noviembre, tesis en proceso de publicación, 2019). Esto sugiere que la administración de levotiroxina para “reposo glandular” debiera hacerse en fases tempranas del diagnóstico para alcanzar este efecto.

Urticaria e infecciones

El papel de las infecciones en los subtipos de urticaria se discute durante más de 100 años, ya en la década de 1920 se pensaba que, en la gran mayoría de casos de urticaria crónica, el origen del problema se encontraba en estos focos sépticos.⁶² Se han descrito infecciones bacterianas de los dientes y las amígdalas con estreptococos y estafilococos,⁶³ sin embargo, el papel exacto y la patogenia de la activación de las células cebadas por procesos infecciosos siguen sin estar claros.⁶⁴ Es difícil establecer una relación causal con la infección subyacente o desencadenante, ya que no hay posibilidad de desafiar al paciente con el patógeno sospechoso.

Mientras que la prevalencia de infecciones, bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas no parece diferir en la urticaria crónica espontánea en comparación con la población general, existen numerosos informes que demuestran beneficios después de la erradicación de procesos infecciosos.⁶⁴

Los datos publicados difieren sustancialmente con respecto a la población de estudio, las pruebas de diagnóstico, el procedimiento de evaluación y los seguimientos, la evaluación del tratamiento y la interpretación. Además, a menudo se han simplificado los factores desencadenantes.

Con respecto a los parámetros inflamatorios generales, se encontró una velocidad de sedimentación globular elevada en 2 % de 66 pacientes con urticaria crónica, proteína C reactiva anormal en 16 % de 88 pacientes y leucocitosis en 23 % de 133 pacientes.⁶⁵

La mayoría de las infecciones notificadas en la urticaria crónica están relacionadas con el tracto gastrointestinal, pero también con la región dental u otorrinolaringológica.

Infecciones gastrointestinales

Varias infecciones gastrointestinales se han relacionado con la urticaria crónica. Existe la mejor evidencia de infección por *Helicobacter pylori*. Al parecer *H. pylori* es el agente causal indirecto de autoanticuerpos por un mecanismo de “mimetismo” molecular y se han realizado diversas especulaciones en cuanto a otros posibles mecanismos involucrados. Una teoría es que la estimulación inmunológica derivada de una infección crónica es la responsable a través de la liberación de mediadores, del incremento inespecífico de la sensibilidad de los vasos cutáneos a agentes que incrementan la permeabilidad vascular. Se ha observado incremento de la producción de interleucina 8 (IL-8), factor de activación plaquetaria (PAF) y leucotrienos B4 y C4 en la mucosa gástrica de los pacientes afectados, mediadores que poseen efectos sobre la piel. Otra posibilidad es que los pacientes con urticaria desarrollen inmunoglobulina E (IgE) específica frente a *H. pylori*, sin embargo, esta explicación patogénica requiere confirmación (Figura 2).⁶⁶

Con respecto a otras infecciones gastrointestinales, dos estudios describieron serología anormal para *Yersinia* (anti-*Yersinia*-IgA anormal y varias bandas en la inmunotransferencia) consistente con yersiniosis persistente en 39 % (36/93 pacientes con urticaria crónica) y 31 % (46/145 pacientes), respectivamente.⁶⁷ En varios casos se observó remisión de la urticaria tras un adecuado tratamiento antibiótico (quinolonas o TMP / SMX). Además, un estudio más reciente encontró anticuerpos específicos para la yersinia (IgG) en 31/74 (42 %) de los pacientes con urticaria crónica.⁶⁸

En cuanto a las infecciones gastrointestinales virales, hay un informe que relacionó la urticaria crónica con la infección por norovirus.⁶⁹ Con respecto a los parásitos, hay pruebas de un papel de la infestación por *Blastocystis hominis* y *Giardia lamblia*.⁷⁰

Infección focal dental u otorrinolaringológica

Un estudio publicado en 1964, encontró que los exámenes radiográficos encontraron sinusitis en 32 % de 59 casos, urticaria crónica e infecciones dentales focales en 29 % de 45 pacientes.⁷¹ Se han descrito casos con remisión completa de la urticaria crónica después de la eliminación de las infecciones focales dentales.⁷²

Un estudio identificó amigdalitis o sinusitis en casi 50 % de los pacientes analizados.⁷³ Se han descrito anticuerpos antiestreptocócicos en 10 a 42 % de los pacientes con urticaria crónica y anticuerpos antiestafilolisina en 1 a 10 % de los pacientes.⁷⁴ Se han encontrado reportes con colonización importante de *Staphylococcus aureus* en el hisopado nasal en pacientes con urticaria crónica en comparación con los controles, lo que sugiere que la mucosa nasal funciona como foco.⁷⁵

La UCE se asocia con autorreactividad/autoinmunidad en al menos un tercio de los pacientes. Los mecanismos por los cuales los patógenos pueden causar autoinmunidad incluyen: mimetismo molecular en el cual los epítomos derivados de patógenos reaccionan de forma cruzada con epítomos autoderivados; diseminación del epítomo se refiere a que el patógeno persistente causa daño al tejido propio al inducir la lisis directa o la respuesta inmune; activación por espectadores que es una activación no específica de varias partes del sistema inmune, o por expresión de antígenos crípticos, los cuales aparecen después de reacciones inflamatorias.⁷⁶

Con respecto a los patógenos que se han descrito en la urticaria crónica espontánea, algunos de estos mecanismos se han descrito para infecciones persistentes por *H. pylori*, estreptococos, estafilococos y *Yersinia*.⁷⁷ En la gastritis autoinmune de tipo B se ha descrito un mimetismo molecular entre *Helicobacter pylori* y lipopolisacárido (LPS) y anticuerpos anti-Lewis.^{78,79} A este respecto, la positividad de la prueba cutánea en suero autólogo se ha asociado con la infección por *H. pylori* en la urticaria crónica.^{80,81} La tiroiditis autoinmune se asoció con cepas de *Helicobacter pylori* *cag A+*.⁸² Por tanto, en individuos pre-dispuestos inmunológicamente, la infección por *H. pylori* puede resultar en la manifestación de un mecanismo patológico autoinmune latente.

En lo que respecta al mimetismo molecular para otros patógenos, cabe señalar que la infección por *Yersinia* está relacionada con la tiroiditis autoinmunitaria.⁸³ En consecuencia, la persistencia de la infección por estreptococos se ha asociado con autoinmunidad.^{84,85} Un ejemplo de este fenómeno es el mimetismo molecular entre los antígenos del estreptococo hemolítico del grupo A y las proteínas del huésped, que ha sido estudiado con detalle y que lleva a reacciones autoinmunes, tanto humorales como mediadas por células, que causan fiebre reumática y cardiopatía reumática.⁸⁶

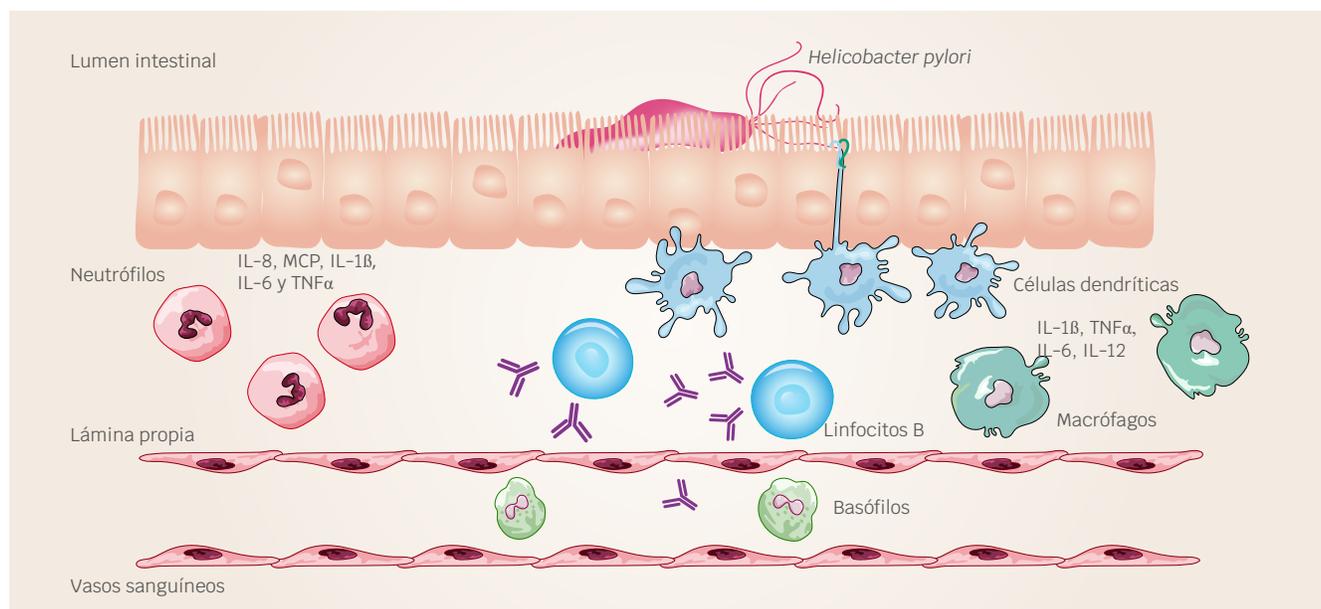


Figura 2. Las células del huésped sintetizan y liberan factores antimicrobianos para tratar de eliminar a *H. pylori*, incluyendo especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF α y quimiocinas como CCL2 y CXCL8, que promueven el reclutamiento y la activación de las células efectoras de la inmunidad innata y adaptativa, tales como los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B y T, que tienen receptores que permiten reconocer al *H. pylori* (TLRs 2, 4, 5 y 9); su activación conduce a la activación de múltiples genes que codifican citocinas pro y antiinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión y producción de anticuerpos

Urticaria y estrés

Hay varios hallazgos que sugieren mecanismos para el papel del estrés en la urticaria crónica. En un estudio se encontró que el estrés está asociado con el inicio de la enfermedad mediante la activación del sistema simpático y adrenomedular y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En situaciones de estrés agudo, tanto el sistema adrenocortical como el medular se activan, lo que lleva a mayor liberación de cortisol y catecolaminas. El estrés crónico puede inducir una hiporrespuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, por lo que la secreción de cortisol se atenúa y genera aumento de la secreción de citocinas inflamatorias que típicamente son contrarreguladas por el cortisol. En la urticaria también se informaron desgranulación y liberación de mediadores de células cebadas y posiblemente de basófilos. El insomnio en sí mismo puede alterar el ritmo circadiano de la secreción de cortisol y precipitar el círculo vicioso de la urticaria crónica. En este estudio se encontró que el sexo femenino era un factor de riesgo importante para urticaria idiopática crónica, con una razón de probabilidades de 3.31 (IC 95 % = 1.81-6.06). Estos hallazgos se asemejan a los de otros estudios, que mostraron que la urticaria crónica era dos veces más común en mujeres.⁸⁷

Diagnóstico y clasificación de la urticaria

La urticaria es, por definición, la aparición de ronchas o angioedema. Sin embargo, hay muchas otras enfermedades que

se presentan con ronchas y angioedema que no son urticaria crónica, por ejemplo, anafilaxia alérgica. Las ronchas se caracterizan por tres características: hinchazón y eritema; sensación de prurito / ardor, y naturaleza transitoria con la piel que vuelve a la normalidad en 1-24 h.⁸⁷

De acuerdo con las directrices de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), la Red Europea Global de Alergia y Asma (GA 2 LEN), el Foro Europeo de Dermatología (EDF) y la Organización Mundial de Alergia (WAO),⁴ que son las guías aceptadas internacionalmente, la urticaria se puede clasificar según la duración y la causa. La urticaria aguda se define como la aparición de ronchas espontáneas con o sin angioedema durante menos de seis semanas, mientras que la urticaria crónica es la aparición de ronchas con o sin angioedema durante seis semanas o más.⁴

El diagnóstico estándar varía entre las diferentes partes del mundo. Una cosa común es que se debe tomar un historial muy completo, el propósito general es descubrir si existen factores desencadenantes de la urticaria, ya que el tratamiento más simple, por supuesto, es la eliminación de dichos factores, incluidas las alergias alimentarias, los factores de provocación física. Si se sospecha un factor desencadenante, se deben realizar provocaciones, para determinar si es realmente un factor desencadenante. Si no se puede identificar ningún factor inductor de síntomas, solo se recomienda el recuento sanguíneo diferencial y la PCR o la VSG, ya que

se sabe que las infecciones crónicas o recurrentes inducen urticaria. Cualquier otra prueba solo debe realizarse si la historia de los síntomas y signos del paciente así lo indica. La autoinmunidad en la patogenia de la urticaria sigue siendo un tema muy debatido. La prueba de suero cutáneo autólogo (ASST) y la prueba de liberación de histamina son en este momento las únicas pruebas disponibles para la autoinmunidad. Aunque no está validada, la prueba de activación de basófilos (BAT) también puede resultar tener algún valor en el diagnóstico de urticaria crónica espontánea. Los pacientes que presentan ronchas que duran más de 24 h deben ser investigados a fondo para detectar vasculitis urticariana; sin embargo, se debe considerar una biopsia incluso si las ronchas están presentes por menos de 24 h.⁴

Caso clínico

Mujer de 36 años. Antecedentes heredofamiliares: atopia (hermana: rinitis alérgica además hipotiroidismo controlado), autoinmunidad (tía materna: artritis reumatoide) y neoplasia (tía paterna: cáncer gástrico). Sin antecedentes personales de importancia.

Valorada por primera vez en 2020, presentaba padecimiento de dos años de evolución, caracterizado por lesiones eritemato-papulares, erráticas, diseminadas en cuello, tórax, abdomen y extremidades, en ocasiones confluentes hasta formar una placa, intensamente pruriginosa. En ocasiones se asociaban con edema palpebral y en dos ocasiones, edema labial. Inicialmente se presentaron posterior a ingerir un pescado y en una ocasión se exacerbaron al consumir camarones. Había recibido ebastina, epinastina, fexofenadina y levocetirizina (en dosis dobles y la última en cuádruples) con mejoría parcial sin remisión, además de diversas dietas de exclusión. Se le habían administrado corticoides endovenosos y tres ciclos cortos de corticoides orales. Hubo recurrencia del problema al suspender tratamiento.

En la evaluación inicial se corroboraron lesiones de urticaria en extremidades superiores y abdomen, dermatografismo negativo y tiroides con un leve aumento de tamaño, consistencia normal.

Estudios iniciales: perfil tiroideo normal (hormona estimulante de tiroides 1.66 μ UI/L, triyodotironina total 85.61 ng/dL, tetrayodotironina total 5.89 μ g/mL).

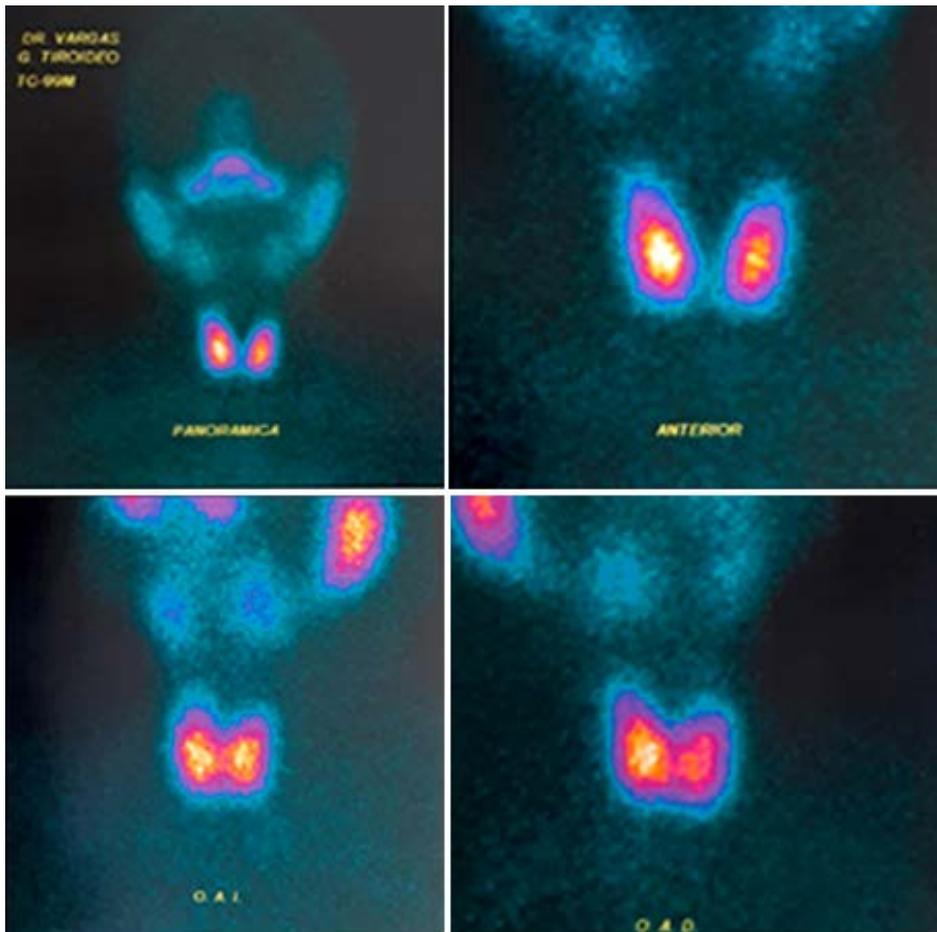


Figura 3. Gammagrafía tiroidea en la que se observa mínimo defecto de captación.

Anticuerpos antitiroideos: antiperoxidasa tiroidea 125.6 UI/mL (normal < 34), antitiroglobulina 125.6 UI/mL (normal < ± 115).

Prueba de suero autólogo: negativa.

Gammagrafía tiroidea: defecto mínimo de captación (Figura 3).

El diagnóstico fue tiroiditis autoinmune asociada con urticaria crónica. Se inició tratamiento por dos meses con 30 mg cada 48 horas de deflazacort, 50 µg al día de levotiroxina, 800 mg al día de pidotimod. En la cita de control se corroboró remisión completa de la urticaria que se asoció

con un perfil tiroideo normal y anticuerpos antitiroideos negativos (antiperoxidasa tiroidea 26.63 UI/mL, antitiroglobulina 17.44 UI/mL). Se redujo el corticoide oral en forma lenta y gradual hasta suspensión en 2021, con vigilancia de niveles de anticuerpos antitiroideos que no se elevaron nuevamente. El momento de este reporte la paciente continúa tratamiento con levotiroxina.

Agradecimientos

A mis profesoras, que siempre se han preocupado por la enseñanza y la capacitación continua de sus residentes.

Referencias

- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):9-21. DOI: 10.2165/0128071-200910010-00002
- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria [Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Suppl 2):S118-93. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(6):496-501. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60266-9.
- 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;73(7):1393-414. DOI: 10.1111/all.13397
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD, Levy S, França AT, et al. (2016) Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):754-9. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20165071
- Ferrer, M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:30. DOI: 10.1186/s13601-015-0074-7
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-47. DOI: 10.1111/imr.12632
- 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*. 2005;114(3):284-92. DOI: 10.1016/j.clim.2004.10.007
- Caproni M, Giomi B, Melani L, Volpi W, Antiga E, Torchia D, et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):507-15. DOI: 10.1177/039463200601900306
- Terhorst D, Koti I, Krause K, Metz M, Maurer M. In chronic spontaneous urticaria, high numbers of dermal endothelial cells, but not mast cells, are linked to recurrent angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(2):131-6. DOI: 10.1111/ced.13254
- Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):41-6. DOI: 10.1001/archderm.134.1.41
- Toyoda M, Maruyama T, Morohashi M, Bhawan J. Free eosinophil granules in urticaria: a correlation with the duration of wheals. *Am J Dermatopathol*. 1996;18(1):49-57. DOI: 10.1097/0000372-199602000-00008
- Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700. DOI: 10.1067/mai.2002.123236
- Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):65-71. DOI: 10.1067/mai.2000.107600
- Bédard PM, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(6):1121-5. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90260-5
- Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(6):1139-43. DOI: 10.1016/0091-6749(92)90297-f
- Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):47-62. DOI: 10.1007/s12016-012-8326-y
- Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B24-30. DOI: 10.1038/35037021
- Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, Huynh S, Taylor V, Frances R, et al. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):749-55. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.023
- Gimborn K, Lessmann E, Kuppig S, Krystal G, Huber M. SHIP downregulates FcαRI-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels. *J Immunol*. 2005;174(1):507-16. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.507

21. Malmros H. Auto-serum test (AST). *Nordisk Med.* 1946;29(3):150–152.
22. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J (1983) Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983;119(8):636–40. DOI:10.1001/archderm.1983.01650320010007
23. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):331–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06646.x
24. 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;114(5):583–90. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x
25. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90(2):213–7. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462239
26. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993;328(22):1599–604. DOI: 10.1056/NEJM199306033282204
27. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):1001–6. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12338544
28. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reiningger B, Hartmann G, Woisetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.* 1995;96(6):2606–12. DOI: 10.1172/JCI118325
29. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc epsilon RIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101(1):243–51. DOI: 10.1172/JCI1511
30. Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, Derer T, Kricek F, Jouvin MH, et al. Human anti-Fc epsilon RIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol.* 1999;29(4):1139–48. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199904)29:04<1139::AID-IMMU1149>3.0.CO;2-H
31. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):169–72. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70129-6
32. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):114–8. DOI: 10.1067/mai.2002.120954
33. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):777–87. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
34. Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A, Moreno C, Sanz ML, Kaplan AP. Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(3):254–60. DOI: 10.1159/000066772
35. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365–72. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x
36. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):523–8. DOI: 10.1016/j.anai.2011.08.013
37. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992;339(8801):1078–80. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90666-q
38. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):101–6. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02033.x
39. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440–60. DOI: 10.1111/all.13182
40. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.10.003
41. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):59. DOI: 10.1186/s13223-018-0288-z
42. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):770–6. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02494.x
43. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71(2):177–83. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90096-9
44. 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. DOI: 10.1111/bjd.13621
45. Brzoza Z, Grzeszczak W, Rogala B, Trautsolt W, Moczulski D. PTPN22 polymorphism presumably plays a role in the genetic background of chronic spontaneous autoreactive urticaria. *Dermatology.* 2012;224(4):340–5. DOI: 10.1159/000339332
46. Baram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, Hershkoviz R, Mekori YA. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: juxtacrine regulation by TNF-alpha. *J Immunol.* 2001;167(7):4008–16. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.4008
47. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(6):875–81. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03473.x
48. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilon RI/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(12):1599–607. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02380.x
49. 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;140(5):853-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02815.x
50. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):419-23. DOI: 10.1159/000316354
 51. Chen J, Tan Z, Li J, Xiong P. Association of HLA-DRB1, DQB1 alleles with chronic urticaria. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005;25(3):354-6. DOI: 10.1007/BF02828166
 52. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1113-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1343
 53. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity*. 2010;43(2):189-94. DOI: 10.3109/08916930903293086
 54. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196-208. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
 55. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
 56. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. DOI: 10.1371/journal.pone.0014794
 57. Rorsman H. (1962) Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol*. 1962;17:168-84. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1962.tb02937.x
 58. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48(3):804-10. DOI: 10.1007/s12020-014-0367-y
 59. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
 60. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. (2004) Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x
 61. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(4):288-90. DOI: 10.1080/00015550410026939
 62. Goodwin-Tomkinson J. Aetiology of urticaria. *Br J Dermatol*. 1926;38:431-43. DOI:10.1111/j.1365-2133.1926.tb09242.x
 63. Barber HW. Chronic urticaria and angioneurotic edema due to bacterial sensitisation. *Br J Dermatol*. 1923;35:209-18. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1923.tb09109.x
 64. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):387-96. DOI: 10.1097/00130832-200410000-00010
 65. Trachsel C, Pichler WJ, Helbling A. Stellenwert von Laboruntersuchungen und Triggerfaktoren bei der chronischen Urtikaria. Eine retrospektive Studie an 170 Patienten [Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129(36):1271-9
 66. Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica [Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):396-402. DOI: 10.29262/ram.v64i4.283
 67. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):288-94. DOI: 10.1159/000023958
 68. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(4):306-17. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06661.x
 69. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Urticaria associated with Norovirus infection: report of two cases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(7):563-5. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06501.x
 70. Ronellenfitsch U, Bircher A, Hatz C, Blum J. Parasiten als Ursache von Urtikaria. Helminthen und Protozoen als Auslöser der Nesselsucht? [Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives?]. *Hautarzt*. 2007;58(2):133-4, 136-41. DOI: 10.1007/s00105-006-1174-z
 71. Hellgren L, Hersle K. Acute and chronic urticaria. A statistical investigation on clinical and laboratory data in 1.204 patients and matched healthy controls. *Acta Allergol*. 1964;19:406-20.
 72. Sonoda T, Anan T, Ono K, Yanagisawa S. Chronic urticaria associated with dental infection. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):516-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04395.x
 73. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(1):22-9. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06194.x
 74. Ertam I, Biyikli SE, Yazkan FA, Aytimur D, Alper S. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):777-80. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02083.x
 75. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):1-15. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x
 76. Wedi B, Liekenbröcker T, Kapp A. Infektassoziation und Serumaktivität bei der chronischen Urtikaria - Ausdruck molekularer Mimikry? [Chronic urticaria-Persistent bacterial infections and serum activity in chronic urticaria--Role of molecular mimicry?]. *Allergologie*. 2001;24(10):480-90. DOI: 10.5414/ALP24480
 77. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun*. 1996;64(6):2031-40. DOI: 10.1128/iai.64.6.2031-2040.1996

78. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1996;111(3):655-65. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780570
79. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000;39(6):443-5. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00979.x
80. Liekenbröcker T, Koerner M, Kapp A, Wedi B. Korrelation der infektassozierten chronischen Urtikaria mit positivem autologem Serumtest [Correlation of infect-associated chronic urticaria with positive autologous serum skin test]. *Allergologie*. 2001;24(10):475-9. DOI: 10.5414/ALP24475
81. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):613-5. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01759.x
82. Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. *Science*. 1983;219(4590):1331-3. DOI: 10.1126/science.6298936
83. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470-511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470.
84. Shikhman AR, Greenspan NS, Cunningham MW. A subset of mouse monoclonal antibodies cross-reactive with cytoskeletal proteins and group A streptococcal M proteins recognizes N-acetyl-beta-D-glucosamine. *J Immunol*. 1993;151(7):3902-13. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/151/7/3902.long>
85. Faé KC, Diefenbach da Silva D, Bilate AM, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Kiss MH, et al. PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart disease patients. *J Autoimmun*. 2008;31(2):136-41. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.04.023.
86. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria--a case-control study. *J Formos Med Assoc*. 2005;104(4):254-63.
87. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):304-13. DOI: 10.1177/2040622315603951

ORCID

María Guadalupe Hurtado-Avilés, 0000-0001-6936-0344; María Guadalupe Carmen Martínez-Reculez, 0000-0002-6180-5967; María Eugenia Vargas-Camaño, 0000-0002-6620-6322; María Isabel Castrejón-Vázquez, 0000-0002-7556-5810